

Estadiamento clínico vs. patológico em tumores da laringe

Clinical vs. pathological staging in larynx tumors

Ana Sofia Melo • Ana Rita Nobre • Edite Portugal • Francisco Branquinho • Arnaldo Guimarães

RESUMO

Introdução: Os tumores da laringe representam cerca de 30% das neoplasias de cabeça e pescoço, sendo que 90% destes são carcinomas de células escamosas.

Têm sido reportadas discrepâncias no estadiamento TNM clínico e patológico nos tumores da laringe em vários estudos. **Material e Métodos:** Análise retrospectiva de 179 doentes submetidos a laringectomia entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2014 no IPOFG de Coimbra.

Resultados: Relativamente à extensão do tumor (T), a taxa de re-estadiamento foi 43,7%. A sensibilidade na deteção de invasão da cartilagem tiroideia ou espaço pré-epiglótico foi de 55,6% e a especificidade de 83,4%. Relativamente à metastização ganglionar cervical a taxa de re-estadiamento foi de 36,7%. A sensibilidade na deteção de metástases cervicais foi de 85,1% e a especificidade de 78,5%.

Conclusão: Embora com valores similares a outros estudos consultados, consideramos a taxa de reclassificação elevada. A conjugação dos dados da TC com os da RM nos casos de dúvida poderão melhorar os resultados. Nos casos de dúvida consideramos prudente a opção pelo tratamento cirúrgico de forma a termos um estadiamento mais correcto. Salienta-se ainda importância do follow-up tendo em consideração a existência significativa de falsos negativos.

Palavras-chave: Estadiamento clínico, Estadiamento patológico, Carcinoma células escamosas, Tumores da Laringe

ABSTRACT

Introduction: Larynx cancer represent about 30% of head and neck tumors, and 90% are squamous cell carcinomas. Discrepancies have been reported in clinical and pathological TNM staging in larynx cancer in several studies.

Methods: Retrospective analysis of 179 patients undergoing laryngectomy between January 2009 and December 2014 in IPOFG of Coimbra.

Results: With regard to the extent of the tumor (T), the re-staging rate was 43.7%. The sensitivity in the detection of thyroid cartilage invasion or pre-epiglottic space was 55.6% and specificity of 83.4%. With regard to the cervical lymph nodes metastasis the re-staging rate was 36.7%. The sensitivity in the detection of cervical metastases was 85.1% and specificity of 78.5%.

Conclusion: Similar to values from other consulted studies, we consider that the reclassification rate is high. The combination of CT data with those from MRI in cases of doubt may improve results. In cases of doubt we consider prudent to opt for surgical treatment so we have a more accurate staging. We emphasize the importance of follow-up taking into account the existence of significant false negatives.

Keywords: Clinical staging, Pathological staging, squamous cell carcinoma, Larynx cancer

INTRODUÇÃO

O cancro da Laringe representa cerca de 30% dos tumores de cabeça e pescoço sendo que cerca de 90% correspondem a carcinomas de células escamosas (CEC).¹

Um estadiamento clínico cuidado é importante para o aconselhamento do doente, planeamento do tratamento, avaliação do prognóstico e também para permitir desenhar ensaios clínicos. Nos CEC da cabeça e pescoço as discrepâncias entre estadiamento clínico e patológico tem sido reportadas em vários estudos.^{2,3}

O presente estudo foi realizado para avaliar a correlação/discrepância existente entre o estadiamento clínico e o estadiamento patológico nos indivíduos que realizaram Laringectomia por CEC entre Janeiro 2009 e Dezembro 2014 no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra (IPOFG).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de 179 casos de doentes submetidos a laringectomia por carcinoma

Ana Sofia Melo

Interno Formação Específica ORL no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Ana Rita Nobre

Assistente hospitalar ORL Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra

Edite Portugal

Assistente hospitalar graduado ORL Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra

Francisco Branquinho

Assistente hospitalar graduado ORL Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra

Arnaldo Guimarães

Diretor de Serviço ORL Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra

Correspondência:

Ana Sofia Silva de Melo
Lameira de S. Pedro 3050- 208 Luso
Telefone: +351 914267350
Email: anamel28@hotmail.com

Artigo recebido a 19 de Abril de 2015. Aceite para publicação a 01 de Março de 2016.

da laringe ou hipofaringe entre Janeiro de 2009 e Dezembro 2014 no IPOFG. A seleção dos doentes para o estudo teve em conta os seguintes critérios: a realização de tratamento cirúrgico, laringectomia total ou parcial, a presença de Tomografia Computorizada (TC) de estadiamento pré-operatório com menos de 1 mês em relação à data da cirurgia e o diagnóstico anátomo-patológico de Carcinomas de Células Escamosas. Após aplicação destes critérios foram considerados 156 casos. Em relação às variáveis estudadas foi analisada a idade, o género, tipo de intervenção cirúrgica, i.e., laringectomia total ou parcial (abordagem externa), a localização tumoral, o estadiamento clínico, o estadiamento patológico, a realização de esvaziamento ganglionar cervical, tratamento adjuvante, a taxa de recidiva loco-regional e a sobrevida.

Para avaliação do estadiamento clínico todos os doentes foram submetidos a exame clínico detalhado ORL, a fibroscopia naso-faringo-laríngea, TC cervico-torácica. A PET-TC foi realizada quando permaneciam dúvidas nos estadios III e IV. A Endoscopia Digestiva Alta com Lugol consta dos protocolos de diagnóstico do Serviço para a pesquisa de segundas localizações e raramente foi efectuada. A ressonância magnética (RM), que consta neste momento dos protocolos de diagnóstico, não estava protocolada durante os anos sobre os quais incidiu este estudo.

A análise do estadiamento patológico foi realizado com base no estadiamento clínico e com o resultado histopatológico da peça cirúrgica e do produto de esvaziamento cervical quando disponível.

A classificação do estadiamento foi realizada tendo em conta a classificação do American Joint Committee on cancer (AJCC) TNM Staging System for the Larynx (7ed. Edition).⁴

RESULTADOS

A maioria dos doentes corresponde ao género masculino, 98% da amostra, sendo que apenas 2% são indivíduos do género feminino. A idade média dos doentes é 61 anos (+/- 9,5 anos) tendo o indivíduo mais jovem 43 anos e o mais idoso 88 anos. O follow-up mínimo foi 6 meses e o médio 34,42 meses.

A localização tumoral mais frequente foi a laríngea com

72,2% dos casos e a hipofaringe com 27,8%.

Relativamente ao procedimento cirúrgico realizado, 90 doentes (58%) realizaram laringectomia total, 65 doentes laringectomia parcial (42%) e 119 (76,3%) realizaram esvaziamento ganglionar cervical.

A correlação entre estadiamento clínico e patológico para a avaliação da extensão da lesão (T) pode ser consultada na tabela 1.

Uma das principais dificuldades no estadiamento clínico consiste na avaliação da invasão da cartilagem tiroideia, que tem um papel primordial na escolha do tratamento com recurso a uma técnica cirúrgica parcial/total ou num protocolo de preservação de órgão. Os critérios utilizados para determinar invasão da cartilagem na TC consistiram na presença de esclerose, erosão, lise ou na presença de doença extra-laríngea.

Dos 28 doentes clinicamente classificados T1, 67,6% mantiveram o mesmo estadiamento após análise histopatológica, registando que 10,7% foram supraestadiados para pT4.

Relativamente aos 39 doentes classificados como cT2 mais de metade foi re-estadiada. Cerca de 13% destes doentes foram re-estadiados para pT3 e cerca de 20% para pT4.

Poderíamos esperar que uma maior percentagem de doentes clinicamente estadiados cT3 se revelasse como pT2 dado não ser considerada a mobilidade da corda vocal na análise histopatológica da lesão mas, tal não se verificou, uma vez que apenas 5% dos casos estão nesta situação. Da mesma forma, alguns doentes clinicamente classificados cT2 por hipomobilidade da corda vocal poderiam revelar-se pT1, o q aconteceu em 18% dos casos.

Dos trinta e nove doentes clinicamente estadiados em cT3, a TC não detetou invasão cartilaginosa ou extra-laríngea em 17 dos doentes (43,6%). Relativamente aos 50 doentes estadiados em cT4, 11 (22%) foram reclassificados para pT3. Dos 63 doentes estadiados em pT4, a TC não detetou invasão cartilaginosa ou extra-laríngea em 28 (44,4%).

A taxa de reclassificação da extensão da doença (T) foi de 43,7%, sendo que em 25% dos casos foi realizado um supra-estadiamento da lesão e em 17,3% sub-estadiamento.

TABELA 1

Correlação entre estadiamento clínico e patológico para a avaliação da extensão da lesão (T).

		pT				
		Total	pT1	pT2	pT3	pT4
cT (n/%)	Total	156 (100%)	31/19,9%	29/18,6%	33/21,1%	63/40,4%
	cT1	28 (100%)	19/67,6%	6/21,4%	0/0%	3/10,7%
	cT2	39 (100%)	7/17,9%	19/48,7%	5/12,8%	8/20,5%
	cT3	39 (100%)	3/7,7%	2/5,1%	17/43,6%	17/43,6%
	cT4	50 (100%)	2/4%	2/4%	11/22%	35/70%

TABELA 2

Correlação entre estadiamento clínico e patológico para a avaliação da doença ganglionar (N).

	pN							
	(n/%)	Total	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3
cN	Total	119/100%	66/55,4%	12/10,1%	2/1,7%	21/17,6%	19/16,0%	0/0%
	cN0	59 (100%)	52/88,1%	3/5,2%	0/0%	1/1,7%	4/6,9%	0/0%
	cN1	12 (100%)	4/33,3%	3/25%	1/8,3%	2/16,7%	2/16,7%	0/0%
	cN2a	1 (100%)	1/100%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
	cN2b	24(100%)	4/16,7%	3/12,5%	1/4,1%	12/ 50%	4/16,7%	0/0%
	cN2c	22(100%)	5/22,7%	3/13,7%	0/0%	5/22,7%	9/40,9%	0/0%
	cN3	1 (100%)	0/0%	0/0%	0/0%	1/100%	0/0%	0/0%

A correlação entre estadiamento clínico e patológico para a avaliação da extensão da doença ganglionar (N) pode ser consultada na tabela 2.

Relativamente aos 59 doentes estadiados em cN0, apenas 7 foram reclassificados para pN+ (11,8%).

Dos 60 doentes com estadiamento cN+, 11 foram sub-estadiados pN0 (18,3%).

A taxa de reclassificação da extensão da doença ganglionar (N) foi de 36,7%, sendo que em 21% dos casos foi realizado um sub-estadiamento da lesão e em 16,0% supra-estadiamento.

Relativamente a tratamentos não-cirúrgicos realizados aos 156 doentes, 5,5% dos casos realizou tratamento neoadjuvante e 52% tratamento adjuvante, sendo que 35% efetuou radioterapia e 17% radio/quimioterapia.

Os doentes submetidos a tratamento adjuvante (52%) e neo-adjuvante (5,5%), tiveram uma taxa de reclassificação da extensão da doença (T) de 40,7%, sendo que em 18,5% foi realizado um supra-estadiamento da lesão e em 22,2% sub-estadiamento. Nos doentes que realizaram esvaziamento ganglionar cervical e tratamento neo/adjuvante, a taxa de reclassificação da extensão da doença ganglionar (N) foi 40,3%. Em 19,4% houve supra-estadiamento e em 20,9% sub-estadiamento.

Os doentes que apenas realizaram apenas tratamento cirúrgico (42,5%) tiveram uma taxa de reclassificação da extensão da lesão (T) 42,4%, sendo que em 18,3% a lesão foi supra-estadiada e em 23,9% sub-estadiada. Relativamente aos doentes que realizaram esvaziamento ganglionar cervical, a taxa de reclassificação da extensão

da doença ganglionar (N) foi 32,6%, resultando em supra-estadiamento em 24,5% e em sub-estadiamento em 8,1%.

Cerca de 10,9% dos doentes foram submetidos a salvage surgery. A taxa de recidiva de doença foi 26,3%, sendo limitada loco-regionalmente em 21% e à distância em 5,3%.

A taxa de sobrevida à data do último follow up foi de 70,6%. Relativamente aos doentes que não se encontravam vivos (29,4%), a taxa de reclassificação da extensão da lesão (T) foi 36,9%, ocorrendo supra-estadiamento em 13,0% e sub-estadiamento em 23,9%. Nestes a taxa de reclassificação da extensão da doença ganglionar (N) foi 47,6%, sendo que em 19,0 houve supra-estadiamento e em 28,6% sub-estadiamento.

DISCUSSÃO

A proliferação de opções de tratamento para os tumores da laringe (cirurgia radical, cirurgia parcial, protocolos de preservação de órgão) requerem um rigoroso estadiamento clínico.⁵

As taxas de re-estadiamento para a extensão da lesão (T) na literatura variam entre 20 a 55% (tabela 3), o que está de acordo com a taxa obtida neste estudo 43,7%.

Os casos clinicamente classificados de cancro laríngeo inicial (cT1 e cT2), verificaram algumas discrepâncias quando comparados com análise histopatológica da peça operatória. Esta reclassificação resultam maioritariamente em supra-estadiamento da lesão que pode ser devida ao facto da avaliação através de laringoscopia indireta/endoscopia apresentar

TABELA 3

Taxas de re-estadiamento para a extensão da lesão (T) na literatura

Estudo	Tipo de Estudo	n	Localização Tumoral	Taxa de Re-estadiamento
Remontet et al. ¹	Prospectivo	40	Laringe	20%
Agada et al. ⁶	Prospectivo	38	Laringe	55%
Zbaren et al. ⁷	Retrospectivo	42	Recidiva Laríngea	36%
Barbosa et al. ⁸	Prospectivo	52	Comissura Anterior	25%
Foucher et al. ⁵	Retrospectivo	127	Comissura Anterior	24,4%

dificuldades na correta avaliação da extensão do tumor numa percentagem elevada de casos.⁹ Esta avaliação é principalmente difícil em casos de tumores que não permitem a visualização da comissura anterior ou região subglótica, sendo que a comissura anterior é a principal via de disseminação de doença para o angulo anterior da cartilagem tiroideia e para a região sub-comissural e membrana cricótiroideia.^{10,11} Tumores com origem no ventrículo laríngeo invadem o espaço paraglótico e posteriormente os espaços supra e infraglótico, sem ser reconhecido ao exame endoscópico.¹²

A avaliação precisa dos exames imagiológicos em conjugação com os achados do exame objetivo é essencial para um correto estadiamento clínico. A TC fornece informação importante na avaliação do espaço paraglótico e pré-epiglótico.⁹

A avaliação pré-operatória da invasão da cartilagem laríngea é indispensável para planear o tratamento, sendo que a maioria dos estudos publicados demonstra que a taxa de re-estadiamento é principalmente elevada em estadios que requerem a avaliação da invasão da cartilagem tiroideia, sendo que no estudo de Nakayama and Brandenburg's 50% dos tumores T3 foram subclassificados por existir microinvasão da cartilagem tiroideia.^{5,13} No estudo prospetivo realizado por Zbaren et al. a sensibilidade da TC para a avaliação da invasão da cartilagem tiroideia foi de 67% e a especificidade de 87%, enquanto no nosso estudo a sensibilidade foi de 55,6% e a especificidade de 83,4%, fazendo com que o valor preditivo positivo (que relaciona a quantidade de pessoas doentes com teste positivo) seja 70,0% e o valor preditivo negativo (que relaciona as pessoas não doentes que têm teste negativo) de 73,6% estando de acordo com os dados publicados na literatura.⁷

Outras causas possíveis para explicar a taxas elevadas de re-estadiamento consistem no atraso entre o diagnóstico clínico e a análise histopatológica da peça operatória resultando em supra-estadiamento e a variabilidade da interpretação histopatológica.¹⁴ Em casos de cancro laríngeo recidivante previamente tratado com RT/QT a distinção entre edema pós-RT, fibrose, tecidos moles, necrose cartilaginosa e carcinoma pode ser difícil, limitando a precisão do estadiamento.¹⁵

A RM não foi utilizada por rotina no estadiamento das lesões da Laringe durante o período do estudo, tendo em conta o Protocolo do Grupo de Cabeça e Pescoço da nossa Instituição. No Protocolo de 2014, actualmente em vigor, este exame é contemplado mas apenas para os casos em que exista "dúvidas sobre invasão da cartilagem tiroideia e limite da lesão, quando potenciais doentes para cirurgia parcial". A avaliação das potencialidades deste exame, na nossa experiência, poderão ser utilizados num futuro estudo similar. Tendo em conta que a sua sensibilidade está avaliada em 89-94%, a especificidade em 74-88% trata-se de um método de investigação imagiológico interessante. O seu valor preditivo negativo ronda os 94-96% no entanto o seu

valor preditivo positivo é na ordem dos 71% o que se traduz portanto num número considerável de falsos positivos existindo o risco de tratamento inadequado por supra-estadiamento da lesão.^{16,17}

Relativamente ao estudo citológico, ele tem sido solicitado quando há dúvidas, sobretudo após tratamentos de QT ou RT. Foucher et al sugerem, devido à dificuldade de avaliação da extensão da lesão à cartilagem laríngea, a abordagem cirúrgica de todas as lesões que invadem a comissura anterior e parte anterior da subglote.⁵

Relativamente à avaliação da extensão da doença ganglionar (N) a taxa de re-estadiamento foi de 36,7%, com uma taxa de supra-estadiamento de 16,0%, sendo inferior às descritas na literatura estão entre os 34-44%.^{2,3} As principais causas para a discrepância entre estadiamento clínico e patológico na avaliação da doença ganglionar regional, consiste também no atraso entre o diagnóstico e a análise histopatológica da peça operatória resultando em supra-estadiamento, e a variabilidade da interpretação histopatológica.¹⁴ Relativamente ao exame físico este é variável de médico para médico e pouco eficaz uma vez que a precisão da avaliação ganglionar pela palpação cervical para cadeias ganglionares superficiais está estimada em 0,5 cm e de localização profunda em 1cm.³ A utilização da TC aumenta significativamente a precisão do diagnóstico, sendo que neste estudo a sua sensibilidade foi de 85,1% e especificidade 78,5%, com valor preditivo positivo de 76,3% e valor preditivo negativo de 86,4%. No entanto esta também apresenta limitações que explicam a taxa de re-estadiamento da doença ganglionar cervical uma vez que não permite avaliar a invasão ganglionar microscópica e a extensão extracapsular.^{3,18}

Nos casos cN+ que se revelaram pN0, pode haver metástases ganglionares que não foram excisadas ou resíduos tumorais microscópicos não avaliados histologicamente, sobretudo em doentes submetidos a tratamentos complementares.¹⁴ Outra possível causa reside na existência de conglomerados adenopáticos que parecem ser um só gânglio na TC e que na anatomia patológica correspondem a mais do que um gânglio.

As taxas de re-estadiamento para a extensão da lesão (T) e para a extensão da doença ganglionar (N) no grupo de doentes submetidos apenas a tratamento cirúrgico e no grupo que realizou também outros tratamentos (neo-adjuvante ou adjuvante) foram semelhantes. Relativamente aos doentes que não se encontravam vivos à data do último follow-up, a taxa de re-estadiamento tanto para a extensão da lesão (T) como para a doença ganglionar (N) não foram superiores em relação aos doentes que se encontravam vivos, e não se verificou tendência para supra-estadiamento das lesões, verificando-se mesma a situação inversa. No entanto em caso de re-estadiamento de lesões que resulte em supra-estadiamento, deve ser realizada uma cuidadosa avaliação de forma a ser oferecido ao doente o adequado tratamento adjuvante, radioterapia ou radio/

quimioterapia, conforme estiver indicado, para que o doente receba o tratamento adequando à sua condição clínica.¹⁴ Este estudo apresenta diversas limitações como o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, o estadiamento clínico e imagiológico foi realizado por vários médicos, bem como a histopatologia, não tendo sido efetuados, por rotina, outros exames complementares de diagnóstico como a RM ou a Citologia.

CONCLUSÃO

Embora com valores similares a outros estudos consultados, consideramos a taxa de reclassificação elevada.

A avaliação clínica adequada é fundamental para minimizar as discrepâncias entre estadiamento clínico e patológico, no entanto esta falha em identificar de forma adequada a invasão tumoral na laringe e nos tecidos moles extra-laríngeos pelo que a conjugação da avaliação imagiológica é essencial.

A classificação do envolvimento da cartilagem laríngea pela TC é imprecisa quando comparado com a histopatologia da lesão, no entanto com valores similares aos descritos na literatura.

A conjugação dos dados da TC com os da RM possibilitam uma melhor avaliação da extensão da lesão (T) pelo que deve ser incluída no estudo pré-operatório.

O atraso entre o diagnóstico e a análise histopatológica da peça operatória resultando em supra-estadiamento e a variabilidade da interpretação histopatológica são também factores a ter em conta. O desenvolvimento de estratégias para redução do intervalo entre a decisão terapêutica e a intervenção cirúrgica deve constituir um objectivo sempre presente.

Um estadiamento clínico incorreto e a detecção de factores de mau prognóstico como a invasão linfovascular ou perineural, podem ter implicações prognósticas e na orientação terapêutica pelo que, em caso de dúvida quanto à invasão da cartilagem laríngea ou quanto à presença de metastização ganglionar cervical, é prudente optar por uma técnica cirúrgica.

É de realçar a importância do follow-up dos doentes tendo em consideração a existência significativa de falsos negativos.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Remontet, L. et al. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 51, 3–30 (2003).
2. Ross, G. L. et al. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 11, 213–218 (2004).
3. Greenberg, J. S., El Naggar, A. K., Mo, V., Roberts, D. et al. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma: Implications for therapeutic decision making. *Cancer* 98, 508–515 (2003).
4. Edge, S. B., Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 17, 1471–1474 (2010).
5. Foucher, M., Barnoud, R., Buiet, G., Pignat, J.C. et al. Pre- and Posttherapeutic Staging of Laryngeal Carcinoma Involving Anterior Commissure: Review of 127 Cases. *ISRN Otolaryngol.* 2012, 1–3 (2012).
6. Agada, F. O., Nix, P. A., Salvage, D., Stafford, N. D. Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: A 6-year completed audit cycle. *Int. J. Clin. Pract.* 58, 714–716 (2004).
7. Zbären, P., Becker, M., Läng, H. Staging of laryngeal cancer: Endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* 254, (1997).
8. Barbosa, M. M. et al. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. *Laryngoscope* 115, 724–730 (2005).
9. Zbaren, P., Becker, M., Lang, H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer* 77, 1263–1273 (1996).
10. Bagatella, F., Bignardi, L. Behavior of cancer at the anterior commissure of the larynx. *Laryngoscope* 93, 353–6 (1983).
11. Krespi, Y. P., Meltzer, C. J. Laser surgery for vocal cord carcinoma involving the anterior commissure. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 98, 105–9 (1989).
12. Kirchner, J. A., Cornog, J. L., Holmes, R. E., Haven, N. Transglottic Cancer Atransglottic. (2015).
13. Nakayama, M., Brandenburg, J. H. Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery* 119, 950–957 (1993).
14. Biron, V. L., O'Connell, D. A., Seikaly, H. The impact of clinical versus pathological staging in oral cavity carcinoma - A multi-institutional analysis of survival. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 42, 2–5 (2013).
15. Zbaren, P., Christe, a, Caversaccio, M., Stauffer, E. et al. Pretherapeutic staging of recurrent laryngeal carcinoma: Clinical findings and imaging studies compared with histopathology. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 137, 487–491 (2007).
16. Castelijns, J. a, Becker, M., Hermans, R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *Eur. Radiol.* 6, 156–169 (1996).
17. Becker, M., Casselman, J. W., Kohler, R., Dulguerov, P. et al. Neoplastic Invasion of Laryngeal Cartilage : Reassessment of Criteria for Diagnosis at MR Imaging 1 Methods : Results : Conclusion : 249, 551–559 (2008).
18. Pentenero, M. et al. Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 30, 1488–1496 (2008).