

Carcinomas pavimentocelulares supraglóticos em estadios iniciais: Experiência de 10 anos do IPOLFG

Early stage supraglottic squamous cell carcinoma: 10 years' experience of a portuguese oncological institution

Sara Fernandes • Gustavo Almeida • Ana Campos • João Órfão • Sara Ramalho • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objetivos: Analisar o impacto do tratamento instituído nos resultados oncológicos de doentes com carcinomas pavimentocelulares supraglóticos T1/T2N0 (CPCST1/T2N0).

Desenho: Estudo retrospectivo.

Materiais e métodos: Revisão dos processos clínicos de doentes diagnosticados com CPCST1/T2N0 no Serviço de Otorrinolaringologia do IPOLFG entre 01-01-2005 e 31-12-2014. Foram incluídos os doentes submetidos a tratamento com laringectomia parcial ou radioterapia definitiva (RTd) e foram excluídos aqueles com tumores síncronos da cabeça e pescoço ou antecedentes de CPC da laringe.

Para comparação dos resultados oncológicos, foram excluídos os doentes submetidos a cirurgia com tratamento adjuvante. Foram formados dois grupos de estudo: grupo cirúrgico e grupo RTd.

Resultados: O grupo cirúrgico apresentou uma sobrevida total mais elevada, mas uma sobrevida livre de doença mais baixa relativamente ao grupo RTd.

Conclusões: Comparando o grupo cirúrgico com o grupo RTd, não se verificou diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida.

Palavras-chave: carcinomas pavimentocelulares supraglóticos; estadios iniciais; T1/T2N0; tratamento; sobrevida

ABSTRACT

Objectives: Analyze the impact of the primary treatment on the oncological outcomes of the patients with supraglottic squamous cell carcinoma T1/T2N0 (SSCCT1/T2N0).

Design: Retrospective study.

Materials and methods: Revision of clinical records of the patients diagnosed with SSCCT1/T2N0 in an ENT Department of a portuguese oncological hospital between 01-01-2005 and 31-12-2014. Only the patients treated by partial laryngectomy or definitive radiotherapy (dRT) were included. The exclusion criteria were patients with synchronous head and neck tumors or previous history of larynx carcinoma.

To compare the oncological results, the patients treated with combination of surgery and radiotherapy were excluded. The patients were separated in two study groups: surgical group and dRT group.

Results: The surgical group achieved a higher total survival, but a lower disease-specific survival, compared to the dRT group.

Conclusions: Comparing the surgical group and the dRT group, no statistically significant difference was found in relation to survival.

Keywords: supraglottic squamous cell carcinoma; early stages; T1/T2N0; treatment; survival

Sara Fernandes Custódio

Interna de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz

Gustavo Almeida

Interno de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz

Ana Campos

Interna de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital CUF Infante Santo

João Órfão

Interno de Formação Específica do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Sara Ramalho

Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Pedro Montalvão

Assistente Hospitalar Graduado Sênior do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Miguel Magalhães

Diretor de Serviço Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Correspondência

Sara Isabel Fernandes Custódio
sarcustodio1@gmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 6 de Março de 2021.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas pavimentocelulares supraglóticos (CPCS) correspondem a 30-35% de todos os carcinomas pavimentocelulares da laringe.¹ São considerados CPCS em estadios iniciais aqueles que apresentam estadiamento T1/T2N0 (CPCST1/T2N0), sendo classificados como T1, os tumores limitados a uma subregião supraglótica, e como T2, os tumores que invadem a mucosa de mais do

que uma subregião adjacente da supraglote ou glote ou outra região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme), sem fixação das cordas vocais². Tendo em consideração as orientações do *National Comprehensive Cancer Network*¹ referentes aos CPCST1/T2N0, o tratamento conservador de órgão é o preconizado, havendo duas modalidades de tratamento recomendadas: laringectomia parcial (por resseção transoral ou externa) associada ao esvaziamento ganglionar cervical (EGC), ou radioterapia definitiva (RTd). Os objetivos deste trabalho são caracterizar os doentes com CPCST1/T2N0 e analisar o impacto do tratamento primário instituído nos resultados oncológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado com recurso à revisão de todos os processos clínicos de doentes diagnosticados com CPCST1/T2N0 no Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), entre 01-01-2005 e 31-12-2014, e que tenham sido submetidos a tratamento com laringectomia parcial ou RTd. Foram excluídos os doentes com presença de tumores síncronos da cabeça e pescoço, antecedentes de CPC da laringe ou presença de metástases cervicais detetadas após a cirurgia. A base de dados com os processos dos doentes foi facultada pelo Serviço de Otorrinolaringologia do IPOLFG para a realização deste trabalho.

O estadiamento dos doentes foi categorizado segundo a 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer Staging* (2017)², tendo em consideração o registo da observação clínica e os relatórios de tomografia computadorizada e da histologia. O *follow-up* foi considerado a partir do início do tratamento primário instituído. Os dados clínicos obtidos foram: a idade, o género, a localização e o estadiamento tumoral, o grau de diferenciação histológica, o tratamento primário instituído com ou sem tratamento adjuvante, recidiva, laringectomia total (LT), traqueotomia a longo prazo, sobrevida total (ST) e a sobrevida livre de doença (SLD) aos 2 e 5 anos.

Para comparar os resultados oncológicos, os doentes foram divididos em 2 grupos, em conformidade com o tratamento primário instituído: grupo cirúrgico e grupo RTd. Os doentes submetidos a cirurgia com tratamento adjuvante foram excluídos do estudo comparativo. A avaliação estatística foi realizada com recurso ao teste de Mann-Whitney e curva de sobrevida de Kaplan-Meier, sendo considerada significância estatística se $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 49 casos clínicos identificados com diagnóstico de CPCST1/T2N0 submetidos a tratamento com laringectomia parcial ou RTd, foram excluídos três deles por: presença de tumores síncronos da cabeça e

pescoço (N=2) e antecedentes de CPC da laringe (N=1). No total, 46 processos clínicos foram elegíveis para o estudo.

Caracterização da população

O género masculino foi o mais prevalente (89,1%). A idade média foi de 63 anos de idade (38-82), com maior atingimento da faixa etária entre os 60-69 anos de idade (Gráfico 1). Verificou-se uma preferência pelo tratamento cirúrgico até aos 69 anos de idade, e por isso, o grupo da cirurgia apresentou uma média de idades mais baixa (61 vs. 67 anos) (Gráfico 2). As bandas ventriculares e a epiglote foram as localizações supraglóticas mais frequentemente afetadas (Gráfico 3). O grau de diferenciação foi de pouco diferenciado em 8,7% (N=4), de moderadamente diferenciado em

GRÁFICO 1

Distribuição dos doentes por faixa etária

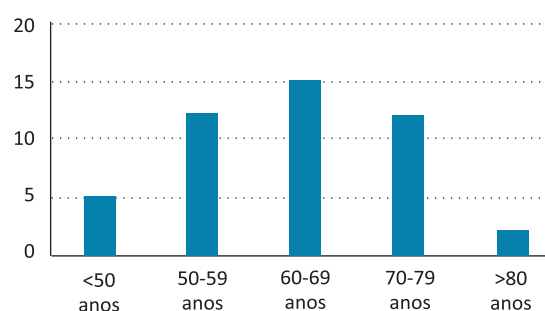


GRÁFICO 2

Relação entre a idade e o tratamento instituído

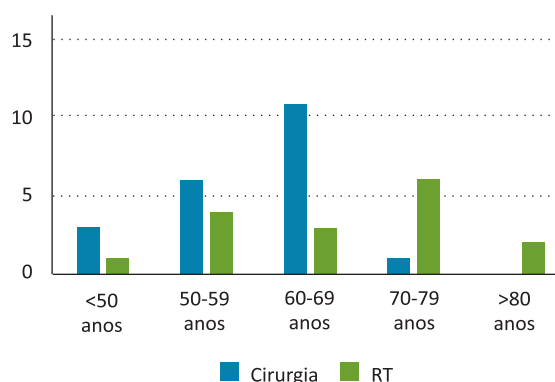
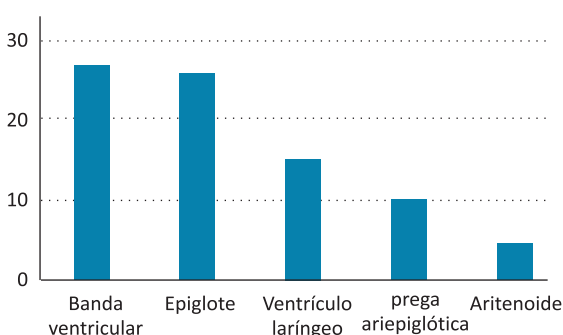


GRÁFICO 3

Localizações mais frequentes

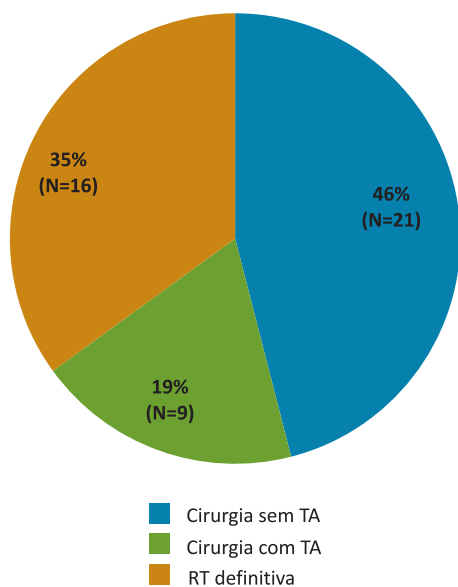


50% (N=23) e de bem diferenciado em 10,9% (N=5). Nos restantes 30,4% dos casos (N=14), o grau de diferenciação histológica não foi caracterizado.

Tratamento instituído: O tratamento inicial foi laringectomia parcial em 65,2% (N=30), associada a tratamento adjuvante em 19,6% (N=9), e RTd em 34,8% (N=16) (Gráfico 4). Nos doentes com tratamento primário cirúrgico (N=30), a técnica cirúrgica mais utilizada foi a cirurgia transoral LASER CO2 (CTOL) (50%; N=15), seguindo-se, por ordem decrescente de frequência, a laringectomia parcial horizontal com cricohioidopexia (26,7%; N=8) e a laringectomia parcial horizontal supraglótica (23,3%; N=7).

GRÁFICO 4

Tratamento primário instituído (TA- tratamento adjuvante)



Estudo comparativo dos resultados oncológicos

Para o estudo comparativo, foram excluídos os 9 doentes submetidos a cirurgia com tratamento adjuvante. Os restantes 37 doentes foram divididos em dois grupos de estudo em conformidade com o tratamento primário: grupo cirúrgico (N=21) e grupo RTd (N=16).

Estadiamento tumoral: 78,4% (N=29) eram T2 e apenas 21,6% (N=8) eram T1. Como podemos observar na Tabela 1, o grupo cirúrgico apresentava uma maior percentagem de doentes em estadiamento T2 do que o grupo da RTd.

TABELA 1

Estadiamento para cada grupo de tratamento

Tratamento	N	%	T1 N (%)	T2 N (%)
Grupo cirúrgico	21	56,8%	4 (19,0%)	17 (81%)
Grupo RTd	16	43,2%	4 (25%)	12 (75%)

Taxa de recidiva loco-regional: A taxa de recidiva local foi de 10,8% (N=4): em 14,3% (N=3) no grupo cirúrgico e em 6,3% (N=1) no grupo RTd. Todos os casos de recidiva ocorreram nos primeiros 2 anos de follow-up, com uma média de 37,4 semanas: 8,1% (N=3) no 1º ano e 2,7% (N=1) no 2º ano.

No grupo cirúrgico, todas as recidivas ocorreram em doentes submetidos a CTOL (um caso com margem negativa e dois casos com margens não avaliáveis), não havendo nenhum caso de recidiva pós-laringectomia parcial externa.

Laringectomia total: A LT foi realizada em 8,1% (N=3): 5,4% (N=2) por recidiva local e 2,7% (N=1) por laringe não funcionante. A LT foi efetuada no grupo cirúrgico em dois casos (9,5%) – um por recidiva e outro por laringe não funcionante; e no grupo RTd num caso (6,3%) por recidiva. O tempo médio decorrido até à LT foi de 44,1 semanas, sendo que a indicação para LT por laringe não funcionante surgiu mais cedo do que por recidiva (28,3 semanas vs. 59,3 semanas).

Apesar do grupo cirúrgico ter apresentado mais casos de recidiva (N=3), apenas num dos casos foi necessária a realização de LT, enquanto que nos outros dois casos, foi realizada ressecção cirúrgica da recidiva tumoral por CTOL (com radioterapia adjuvante num destes casos). Por outro lado, no grupo RTd, o único caso de recidiva tumoral foi tratado com LT.

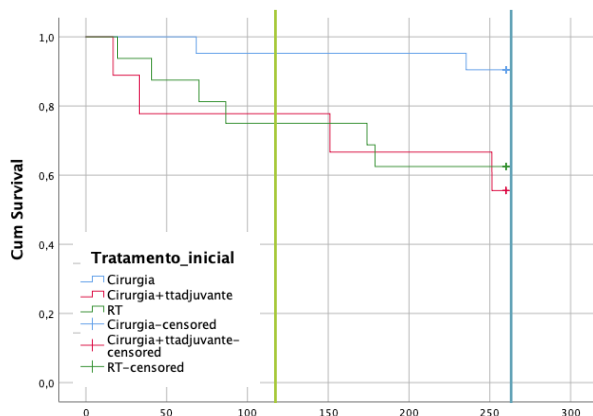
Traqueotomia a longo prazo: A traqueotomia foi realizada em 2 casos (N=5,4%) por edema rádico da laringe pós-RTd (12,5% do grupo RTd). Estes doentes foram posteriormente submetidos a cirurgia para repermeabilização da laringe por cordotomia posterior e/ou vaporização das aritnóides, mas não foi possível proceder à sua descanulação. No grupo cirúrgico, não houve nenhum caso com necessidade de traqueotomia a longo prazo.

Laringectomia total e traqueotomia a longo prazo: Como descrito previamente, a LT foi mais frequentemente realizada no grupo cirúrgico, enquanto que a traqueotomia a longo prazo ocorreu apenas no grupo RTd. No entanto, quando agrupamos os doentes submetidos a LT e a traqueotomia a longo prazo, observamos que o grupo da RTd apresenta mais casos do que o grupo cirúrgico (grupo RTd: N=3 (18,8%); grupo cirúrgico: N=2 (9,5%)).

Sobrevida: No geral, a ST foi de 86,5% aos 2 anos e 78,4% aos 5 anos (Gráfico 5), e a SLD foi de 87,9% aos 2 anos e 86,7% aos 5 anos. Para os CPCST1N0 (N=8), a ST foi de 100% aos 2 anos e de 87,5% aos 5 anos, e a SLD foi de 87,5% aos 2 anos e de 85,7% aos 5 anos. Para os CPCST2N0 (N=29), a ST foi de 82,8% aos 2 anos e de 75,9% aos 5 anos, e a SLD foi de 88% aos 2 anos e de 87% aos 5 anos.

GRÁFICO 5

Sobrevida total aos 2 e aos 5 anos (linha azul- grupo cirúrgico; linha verde- grupo radioterapia definitiva)



Relativamente ao tratamento inicial, no grupo da cirurgia, a ST foi de 95,2% aos 2 anos e de 90,4% aos 5 anos e a SLD foi de 85,7% aos 2 anos e de 85% aos 5 anos. No grupo RTd, a ST foi de 75% aos 2 anos e de 62,5% aos 5 anos, e a SLD foi de 91,7% aos 2 anos e de 90% aos 5 anos.

Embora, o grupo RTd tenha apresentado uma taxa mais elevada de SLD e mais baixa de ST em relação ao grupo submetido a cirurgia, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em termos de ST ($p=0,198$ a 2 anos; $p=0,058$ a 5 anos), nem de SLD ($p=0,375$ a 2 anos e $p=0,506$ a 5 anos).

A tabela 2 apresenta o resultado da ST e SLD aos 5 anos para os dois tipos de tratamento, e tendo em conta o estadiamento. Comparando o estadiamento (T1 vs. T2), não se verificou diferença estatisticamente significativa na ST ($p=0,161$ aos 2 anos e $p=0,259$ aos 5 anos) e na SLD ($p=0,888$ aos 2 anos e $p=0,943$ aos 5 anos).

TABELA 2

Sobrevida em função do tratamento e estadiamento tumoral

Tratamento	T1		T2	
	ST 5 anos	SLD 5 anos	ST 5 anos	SLD 5 anos
Cirurgia	100%	75%	88,20%	87,50%
RTd	75%	100%	58,30%	85,70%

No grupo de doentes no estadio T1, não se verificou diferença estatisticamente significativa em termos de ST e SLD entre o grupo cirúrgico e o grupo RTd (ST a 5 anos: $p=0,317$; SLD a 5 anos: $p=0,386$). No grupo de doentes no estadio T2, não se verificou diferença estatisticamente significativa em termos de ST e SLD entre o grupo cirúrgico e o grupo RTd (ST a 5 anos: $p=0,161$; SLD a 5 anos: $p=0,799$).

DISCUSSÃO

Existem vários estudos a comparar os resultados entre o tratamento com RTd e laringectomia parcial em doentes com CPCST1/T2N0. No entanto, a maioria são

retrospectivos, com amostras pequenas e apresentam resultados discrepantes^{4,5,6,7}. Em 2018, Patel *et al.*⁸ realizaram uma meta-análise com a finalidade de comparar diretamente os resultados oncológicos entre as duas modalidades de tratamento, chegando à conclusão de que o tratamento cirúrgico estava associado a melhores taxas de ST e SLD. Qualquer uma das modalidades terapêuticas tem vantagens e desvantagens associadas. No caso da laringectomia parcial com EGC, algumas vantagens são a identificação de metástases ganglionares cervicais ocultas, com possibilidade de um estadiamento ganglionar mais correto; o melhor custo-benefício; e disponibilizar o tratamento com RT no caso de recidiva ou de segundo tumor. A RT muitas vezes é aplicada em doentes com múltiplas comorbilidades ou quando existe uma preferência do doente por um tratamento não cirúrgico. No entanto, é um fator de risco para o desenvolvimento de um segundo tumor na zona irradiada e, em caso de recidiva, apenas permite o tratamento cirúrgico, geralmente com LT. Neste estudo, constatou-se uma preferência pelo tratamento cirúrgico em detrimento da RTd. Do grupo cirúrgico, a laringectomia parcial externa e a CTOL foram realizadas em igual número. Segundo a literatura, nos doentes com CPCST1/T2N0, tanto a laringectomia parcial externa quanto a CTOL apresentam resultados oncológicos equiparáveis, desde que a resseção cirúrgica seja completa. Contudo, a CTOL está associada a menor morbilidade peri e pós-operatória, menor percentagem de traqueotomia temporária, necessidade de sonda naso-gástrica por períodos mais curtos, e consecutivamente, internamentos hospitalares menos prolongados^{9,10}. Neste estudo, todas as recidivas pós-cirurgia ocorreram em doentes submetidos a CTOL (um caso com margem negativa e dois casos com margens não avaliáveis), não havendo nenhum caso de recidiva pós-laringectomia parcial externa.

A região supraglótica apresenta um elevado suprimento linfático, o que torna mais provável a existência de metástases ganglionares cervicais ocultas. A taxa de metastização ganglionar cervical oculta em doentes com CPCST2N0 varia entre 8,3-28,6%^{11,12,13,14,15,16} e para os CPCST1N0 entre 0-16,7%^{12,15,16}, sendo mais prevalente nos tumores que envolvem a epiglote (epiglote suprahioideia, pregas ariepiglóticas e aritnoides), onde podem atingir os 33%^{13,17}. Por outro lado, é também importante referir que nos CPCST, a metastização ganglionar cervical é o fator de prognóstico mais importante^{18,19}. Alguns estudos demonstram uma associação estatisticamente significativa entre a realização de EGC e o aumento da ST, bem como a diminuição da taxa de recidiva^{6,20}. Neste estudo, os doentes operados foram submetido a EGC seletivo das áreas cervicais II-IV bilateralmente, o que se revelou em consonância com o que é defendido na maioria dos artigos.

A sobrevida dos doentes no geral foi favorável, sendo semelhante aos resultados alcançados na literatura^{4,7,21,22,23}. Comparando os dois tipos de tratamento, no que se refere à sobrevida, não se verificou diferença estatisticamente significativa. A média de idades foi mais baixa no grupo da cirurgia, o que pode estar associado à maior taxa de ST neste grupo. Por outro lado, o grupo cirúrgico apresentou uma maior percentagem de doentes no estadio T2, quando comparado com o grupo RTd, podendo também contribuir para a menor taxa de SLD neste grupo. A LT foi mais frequente no grupo cirúrgico, enquanto que a traqueotomia a longo prazo foi necessária apenas no grupo RTd. Contudo, é de destacar que, contabilizando em conjunto os doentes submetidos a LT e a traqueotomia a longo prazo para cada um dos grupos, verificamos que o grupo da RTd apresentou mais casos, o que tem implicações em termos da qualidade de vida destes doentes.

Algumas limitações associadas a este trabalho são inerentes ao facto de se tratar de um estudo retrospectivo. Apesar de terem sido contemplados processos clínicos ao longo de um período de 10 anos de um centro oncológico de referência, a amostra é relativamente pequena, o que pode ter impacto nos resultados estatísticos apresentados. O *follow up* estabelecido foi de 5 anos, tendo em conta que a maioria das recidivas ocorrem nesse período. Os eventos que tenham ocorrido após esse período não foram contemplados. Muitas das causas de morte não foram relatadas no processo clínico informático, o que poderá contribuir para a discrepância entre os valores da ST e SLD. Por último, alguns doentes realizaram RT definitiva fora do IPOLFG. Embora os protocolos instituídos sejam semelhantes, esta poderá ser considerada uma limitação do trabalho.

CONCLUSÃO

O estudo revelou uma preferência pelo tratamento cirúrgico, sobretudo em idades mais jovens. Os resultados oncológicos obtidos foram favoráveis, não se verificando diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida entre o grupo cirúrgico e o grupo RTd. As recidivas no grupo cirúrgico foram mais frequentes, mas a maioria dos casos foi tratada com ressecção cirúrgica da recidiva tumoral sem necessidade de LT. Ao agrupar os doentes submetidos a LT e a traqueotomia a longo prazo, verificou-se uma maior percentagem de doentes no grupo RTd.

Agradecimentos

Agradeço a todos os co-autores, com especial enfoque aos médicos assistentes do Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, pelo apoio dado ao longo do estágio realizado no Instituto Português de Oncologia.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

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

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers- NCCN Evidence Blocks version 1.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. [Internet]. 2020 Mar. Available from: <https://www.nccn.org>: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
2. Amin MB, Edge S, Brookland R, Greene F, Brookland RK. et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed. Chicago: Springer. 2017. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
3. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers- NCCN Evidence Blocks version 1.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. [Internet]. 2020 Mar. Available from: <https://www.nccn.org>: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
4. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic Laryngeal Cancer: Analysis of Treatment Results. *Laryngoscope*. 2005 Aug;115(8):1402-10. doi: 10.1097/01.MLG.0000166896.67924.B7.
5. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): Surgery or Irradiation? *Head Neck*. 2004 Feb;26(2):127-35. doi: 10.1002/hed.10361.
6. Arshad H, Jayaprakash V, Gupta V, Cohan DM. et al. Survival Differences between Organ Preservation Surgery and Definitive Radiotherapy in Early Supraglottic Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Feb; 150(2):237-244. doi: 10.1177/0194599813512783.
7. Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, Varinelli D. et al. Conservative Management of T1-T2N0 Supraglottic Cancer: A Retrospective Study. *Am J Otolaryngol*. 1997 Sep-Oct;18(5):299-305. doi:10.1016/s0196-0709(97)90023-5.
8. Patel KB, Nichols AC, Fung K, Yoo J, MacNeil D. Treatment of Early Stage Supraglottic Squamous Cell Carcinoma: Meta-analysis comparing Primary Surgery versus Primary Radiotherapy. *J Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2018 Mar; 47(19):1-8. doi: 10.1186/s40463-018-0262-2
9. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez V. et al. Functional Outcomes of Transoral Laser Surgery of Supraglottic Carcinoma Compared with a Transcervical Approach. *Head Neck*. 2004 Aug;26(8):653-659. doi:10.1002/hed.20063
10. Peretti G, Piazza C, Cattaneo A, Benedetto L. et al. Comparison of Functional Outcomes After Endoscopic versus Open-Neck Supraglottic Laryngectomies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Nov; 115(11):827-32. doi:10.1177/000348940611501106.
11. Cagli S, Yuce I, Yigitbasi OG, Guney E. Is Routine Bilateral Neck

- Dissection Absolutely Necessary in the Management of N0 Neck in Patients with Supraglottic Carcinoma?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Dec; 264(12):1453-7. doi: 10.1007/s00405-007-0384-z.
- 12.Redaeli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D. et al. The Distribution of Lymph Node Metastases in Supraglottic Squamous Cell Carcinoma: Therapeutic implications. *Head Neck*. 2002 Oct; 24(10):913-20. doi: 10.1002/hed.10152.
- 13.Deganello A, Gitti G, Meccariello G, Parrinello G, et al. Effectiveness and Pitfalls of Elective Neck Dissection in N0 Laryngeal Cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011 Aug; 31:216-221. Available from: <https://www.actaitalica.it/issues/2011/4-11/03%20Deganello.pdf>
- 14.Cummings CW. Incidence of Nodal Metastases in T2 Supraglottic Carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1974 April; 99(4):268-9. doi:10.1001/archotol.1974.00780030278008.
- 15.Langroudi MM, Amirzargar B, Amali A, Sadeghi M. et al. Rate of Occult Cervical Lymph Node Involvement in Supraglottic Squamous Cell Carcinoma. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 May; 29(3):133-136. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5448027/pdf/ijo-29-133.pdf>
- 16.Zhang Y, Xu S, Liu W, Xang K, et al. Rational choice of neck dissection in clinically N0 patients with supraglottic cancer. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):365-373. doi: 10.1002/hed.26014
- 17.Petrovic Z, Arsovic N, Trivic A. Selective neck dissection for no Neck Supraglottic Carcinoma. *International Congress Series*. 2003 Oct;1240:853-858. doi:10.1016/s0531-5131(03)00715-5.
- 18.Shah JP, Tollefsen HR. Epidermoid Carcinoma of the Supraglottic Larynx - Role of Neck Dissection in Initial Surgical Treatment. *Am J Surg*. 1974 Oct; 128(4):494-9. doi:10.1016/0002-9610(74)90262-1.
- 19.Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Supraglottic Carcinoma: Patterns of Recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Jan; 99(1):12-7. doi: 10.1177/000348949009900103
- 20.Shi Y, Zhou L, Tao L, Zhang M. et al. Management of the N0 neck in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2019 Oct; 139(10):908-912. doi: 10.1080/00016489.2019.1641219
- 21.Ambrosch P, Gonzalez-Donate M, Fazel A, Schmalz C. et al. Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer. *Front Oncol*. 2018 May; 8: 158. doi:10.3389/fonc.2018.00158.
- 22.Canis M, Martin A, Ihler F, Wolff HA. et al. Results of Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Carcinoma in 277 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Aug; 270(8):2315-26. doi:10.1007/s00405-012-2327-6.
- 23.Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP. et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck*. 1996 Jan-Feb; 18(1):24-35. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199601/02)18:1<24::AID-HED4>3.0.CO;2-0.