



ARTIGO ORIGINAL

Prognostic significance of soft tissue deposits in laryngeal carcinoma[☆]



Omer Afsin Ozmen^{a,*}, Melih Alpay^b, Ozlem Saraydaroglu^c, Uygur Levent Demir^a,
Fikret Kasapoglu^a, Hamdi Hakan Coskun^a e Oguz Ibrahim Basut^a

^a *Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Bursa, Turquia*

^b *Sanliurfa Viransehir State Hospital, Sanliurfa, Turquia*

^c *Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turquia*

Recebido em 10 de abril de 2017; aceito em 2 de julho de 2017

Disponível na Internet em 20 de setembro de 2017

KEYWORDS

Laryngeal cancer;
Soft tissue deposit;
Cervical metastasis;
Prognosis;
Survival

Abstract

Introduction: Soft tissue deposits is tumorous islands apart from lymph nodes and occasionally diagnosed in neck dissection specimens. Their importance has begun to be recognized, however, their value has not been investigated in laryngeal cancer as a single tumor site.

Objective: To investigate the prognostic value of soft tissue deposits in patients with laryngeal carcinoma.

Methods: Medical records of 194 patients with laryngeal carcinoma who were treated primarily by surgery and neck dissection were reviewed. Prognostic significance of soft tissue deposits was assessed along with other clinical and pathological findings. Recurrence rates, overall and disease-specific survival rates were examined.

Results: The incidence of soft tissue deposits was found to be 7.2% in laryngeal carcinoma. N stage was more advanced in patients who had soft tissue deposits. Regional recurrence rate was higher and disease specific and overall survivals rates were significantly lower in patients with soft tissue deposits in univariate analysis. However, in multivariate analysis, soft tissue deposits were not found as an independent risk factor.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.07.002>

[☆] Como citar este artigo: Ozmen OA, Alpay M, Saraydaroglu O, Demir UL, Kasapoglu F, Coskun HH, et al. Prognostic significance of soft tissue deposits in laryngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:566–73.

* Autor para correspondência.

E-mail: oaozmen@yahoo.com (O.A. Ozmen).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer laríngeo;
Depósito de tecido mole;
Metástase cervical;
Prognóstico;
Sobrevida

Conclusion: In laryngeal carcinoma, soft tissue deposits was diagnosed in patients with more advanced neck disease and their significance was lesser than other factors including extranodal extension.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Importância prognóstica de depósitos de tecido mole no carcinoma laríngeo**Resumo**

Introdução: Depósitos de tecido mole são ilhas tumorais diferente dos linfonodos e ocasionalmente diagnosticados em amostras de esvaziamento cervical. Sua importância começou a ser reconhecida, mas seu valor não foi investigado no câncer de laringe como um único local de tumor.

Objetivo: Investigar o valor prognóstico do depósito de tecido mole em pacientes com carcinoma laríngeo.

Método: Os prontuários de 194 pacientes com carcinoma laríngeo tratados principalmente por cirurgia e esvaziamento cervical foram analisados. O significado prognóstico dos depósitos de tecido mole foi avaliado juntamente com outros achados clínicos e histopatológicos. As taxas de recidiva, as taxas de sobrevida geral e específicas da doença foram avaliadas.

Resultados: Observou-se uma incidência de depósitos de tecido mole de 7,2% no carcinoma laríngeo. O estágio N foi mais avançado em pacientes com depósitos de tecido mole. A taxa de recorrência regional foi maior e as taxas de sobrevida geral e específica da doença foram significativamente menores nesses pacientes na análise univariada. No entanto, na análise multivariada, o depósito de tecido mole não foi observado como um fator de risco independente.

Conclusão: No carcinoma laríngeo, o depósito de tecido mole foi diagnosticado em pacientes com doença cervical mais avançada, mas sua significância foi menor do que outros fatores, inclusive a extensão extranodal.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma laríngeo é o tipo mais comum de carcinomas de cabeça e pescoço, exclusive câncer de pele.¹ O estadiamento TNM é usado para designar a terapia ideal e avaliar o prognóstico dos pacientes. Entre esses fatores, as metástases cervicais apresentam-se como o fator mais significativo, diminuem a taxa de sobrevida de cinco anos em 50%.² Fatores relacionados a metástases cervicais, como extensão extranodal (EEN), linfonodos conglomerados e outros fatores tumorais como diferenciação, invasão linfovascular (ILV) ou invasão perineural (IPN), também foram propostos para indicar significância prognóstica, embora não tenham sido incluídos no estadiamento TNM.³⁻⁵ Violaris et al.⁶ foram os primeiros a mencionar o termo depósitos de tecidos moles (DTM) ou metástases livres de tecidos moles na literatura. Jose et al.⁷ definiram os depósitos de tecido mole como carcinoma espinocelular (CEC) extralinfático, ou metástases que não tinham tecido linfoide devido à destruição total da arquitetura dos linfonodos. Segundo Sarioglu et al.,⁸ o diagnóstico desses depósitos tumorais seria indicado pela ausência de qualquer sinal de linfonodo residual e localização na bacia linfática do tumor primário.

Embora os critérios patológicos dos DTM sejam bem estabelecidos, não têm sido relatados regularmente nos estudos e seu significado clínico ainda não é evidente. O objetivo do

presente estudo foi investigar o valor prognóstico dos DTM em pacientes com carcinoma laríngeo.

Método**População de estudo**

O presente estudo foi feito em um hospital universitário, departamento de otorrinolaringologia, com permissão do comitê de ética local (2014-23/11). Foram analisados retrospectivamente 269 pacientes submetidos a esvaziamento cervical de 1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2014 com diagnóstico de carcinoma laríngeo.

Os pacientes submetidos a laringectomia (parcial ou total) e esvaziamento cervical simultâneos como tratamento primário devido a CEC laríngeo foram incluídos na análise. Os pacientes operados como tratamento de resgate (34) ou que não foram submetidos a laringectomia e esvaziamento cervical simultâneos (25) foram excluídos, assim como os casos com tumores síncronos (três) ou com perda de seguimento (13). Buscou-se um período de seguimento de pelo menos um ano, exceto para pacientes que faleceram antes da conclusão de um ano de pós-operatório.

Técnicas histopatológicas e depósitos de tecidos moles

Os materiais do esvaziamento cervical, que foram separados em zonas perioperatorias, foram saturados em formalina por 24 horas. As lesões nodulares foram separadas (dissecção patológica macroscópica) e incorporadas individualmente em blocos de parafina. Esses blocos foram seccionados na sua totalidade com cortes de espessura de 4 μ m e corados com H&E.

Qualquer tecido tumoral nos tecidos moles dos materiais de esvaziamento cervical, com ou sem contornos regulares que não tinham arquitetura de linfonodo foram diagnosticados como DTM (fig. 1).

Medidas de desfecho

A avaliação primária foram o impacto dos DTM sobre o desfecho oncológico, representado pela taxa de recorrência, e taxas de sobrevida geral e específicas da doença.

Outras variáveis prognósticas

Variáveis demográficas (idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool), clínicas (doenças comórbidas, traqueotomia pré-operatória) e patológicas (histopatologia e diferenciação de tumor, IVL, EPN, margens cirúrgicas, extensão extranodal, linfonodos conglomerados, DTM) foram analisadas de acordo com implantes tumorais livres e investigadas como fatores prognósticos. O estágio de TNM foi calculado de acordo com o sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2007.⁹

Sobrevida

O acompanhamento e o status dos pacientes foram estabelecidos a partir de registros hospitalares. A adesão ao tratamento adjuvante, complicações, recorrências locais/regionais, metástases a distância, segundos primários e causa de morte foram identificados em conformidade. Os

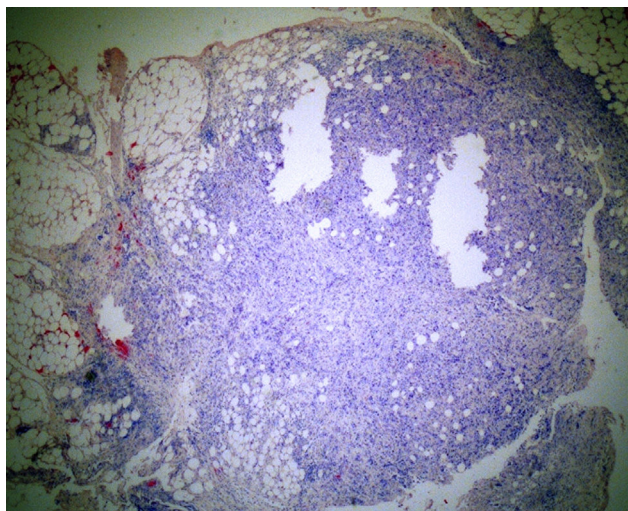


Figura 1 Corte histológico do depósito de tecido mole. Observa-se massa nodular irregular composta por células tumorais malignas que infiltram o tecido lipomatoso (H&E, $\times 40$).

pacientes foram agrupados de acordo com seu status final como Sem Evidência de Doença (SED), Vivo com Doença (VCR), Morto de Outra Causa (MOC) e Morto Devido à Doença (MDD). As mortes por complicações pós-operatórias foram aceitas como MOC.

Análise estatística

As análises foram feitas com SPSS v.22.0 (IBM, NY, EUA). O teste de qui-quadrado foi empregado para variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney-U para variáveis numéricas que não apresentaram distribuição normal. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram usadas para calcular estimativas de sobrevida global e específica de doença de dois e cinco anos. As estimativas de Kaplan-Meier foram comparadas com o teste *log-rank* para significar o efeito de fatores sobre a sobrevida individualmente. O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi usado para calcular as taxas de sobrevida e risco e 95% de IC. O nível de significância estatística foi definido como $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas e clinicopatológicas

Dos 194 pacientes com carcinoma laríngeo incluídos no estudo, 189 eram homens (97,4%) e cinco eram mulheres (2,6%). A idade média foi de $60,8 \pm 8,6$ anos, com uma faixa de 41-84.

As variáveis demográficas, clínicas e patológicas foram analisadas de acordo com a presença ou ausência de implantes tumorais livres (tabela 1). O estágio N foi mais avançado e extensão extranodal, linfonodos conglomerados, espaços perineurais e invasão linfovascular foram mais frequentes em pacientes com DTM em comparação com aqueles que não os tinham.

O tipo de cirurgia e o uso do tratamento adjuvante foram semelhantes em relação aos DTM, enquanto DTM foi encontrado com mais frequência nas amostras de esvaziamentos cervicais radicais (tabela 2).

Desfecho oncológico e sobrevida

A duração média do acompanhamento foi de $36,6 \pm 23,4$ meses. Dez pacientes (5,2%) desenvolveram recorrências locais e 16 (8,2%) regionais. Dois pacientes tiveram recidivas locais e regionais; assim, a taxa de recorrência loco-regional geral foi estabelecida como 12,4%. As metástases distantes foram diagnosticadas em 15 pacientes (7,7%). Segundos tumores primários apareceram em 24 pacientes (12,4%) durante o seguimento. As recorrências regionais foram mais comuns nos pacientes com DTM (tabela 3).

O status final de 131 pacientes (67,5%) foi SED, nove (4,6%) VCR, 25 (12,9%) MDD, 22 (11,3%) MOC e sete (3,6%) foram perdidos devido a complicações perioperatórias também aceitas como MOC.

A sobrevida específica da doença foi de $79,8 \pm 2,3$ e a sobrevida global foi de $68,1 \pm 2,8$ meses para todo o grupo de estudo de acordo com estimativas de Kaplan-Meier.

A sobrevida específica da doença foi de $45,1 \pm 6,9$ meses para pacientes com DTM e $81,1 \pm 2,2$ meses para aqueles sem DTM. As taxas de sobrevida específicas da doença de dois e cinco anos foram de 90,3% e 84,8% em pacientes sem

Tabela 1 Fatores demográficos, clínicos e patológicos e sua distribuição de acordo com o depósito de tecido mole

	Depósito de tecido mole		Total n (%)	p-valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
Sexo				1
Masculino	14 (100)	175 (97,2)	189 (97,4)	
Feminino	0 (0)	5 (2,8)	5 (2,6)	
Tabagismo				1
Sim	12 (85,7)	157 (87,2)	169 (87,1)	
Não	2 (14,3)	23 (12,8)	25 (12,9)	
Doença comórbida				1
Presente	5 (35,7)	62 (34,4)	67 (34,5)	
Ausente	9 (64,3)	118 (65,6)	127 (65,5)	
Traqueotomia pré-operatória				0,085
Sim	7 (50)	45 (25)	52 (26,8)	
Não	7 (50)	135 (75)	142 (73,2)	
Tipo histopatológico				0,546
CEC classic	14 (100)	156 (86,7)	170 (87,6)	
CEC basaloide	0 (0)	18 (10)	18 (9,3)	
CEC verrucoso	0 (0)	1 (0,6)	1 (0,5)	
CEC papilar	0 (0)	5 (2,8)	5 (2,6)	
Diferenciação				0,589
Bem	1 (7,1)	23 (13,1)	24 (12,6)	
Moderadamente	7 (50)	99 (56,2)	106 (55,8)	
Pouco	6 (42,9)	54 (30,7)	60 (31,6)	
Estágio patológico				0,071
Estágio 1	0 (0)	9 (5)	9 (4,6)	
Estágio 2	0 (0)	26 (14,4)	26 (13,4)	
Estágio 3	1 (7,1)	42 (23,3)	43 (22,2)	
Estágio 4	13 (92,9)	103 (57,2)	116 (59,8)	
Estágio T (patológico)				0,593
T1	1 (7,1)	9 (5,0)	10 (5,2)	
T2	1 (7,1)	37(20,6)	38 (19,6)	
T3	4 (28,6)	51 (28,3)	55 (28,4)	
T4	8 (57,1)	83 (46,1)	91 (46,9)	
Estágio N (patológico)				< 0,001
N0	0 (0)	109 (60,6)	109 (56,2)	
N1	2 (14,3)	36 (20)	38 (19,6)	
N2	10 (71,4)	33 (18,3)	43 (22,2)	
N3	2 (14,3)	2 (1,1)	4 (2,1)	
Margem cirúrgica				1
Negativa	14 (100)	176 (97,8)	190 (97,9)	
Positiva	0 (0)	4 (2,2)	4 (2,1)	
Disseminação extracapsular				0,002
Presente	6 (42,9)	19 (10,6)	25 (12,9)	
Ausente	8 (57,1)	161 (89,4)	169 (87,1)	
Linfonodos conglomerados				< 0,001
Presente	8 (57,1)	11(6,1)	19 (9,8)	
Ausente	6 (42,9)	169 (93,9)	175 (90,2)	
Invasão perineural				0,003
Presente	8 (57,1)	34 (19,3)	42 (22,1)	
Ausente	6 (42,9)	142 (80,7)	148 (77,9)	
Invasão linfovascular				< 0,001
Presente	5 (35,7)	8 (4,5)	13 (6,8)	
Ausente	9 (64,3)	168 (95,5)	177 (93,2)	
Total	14 (7,2)	180 (92,8)	194 (100)	

Tabela 2 Modalidades de tratamento empregadas em pacientes e sua distribuição de acordo com o depósito de tecido mole

	Depósito de tecido mole		Total n (%)	p-valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
Laringectomia				0,399
Parcial	4 (28,6)	72 (40)	76 (39,2)	
Total	10 (71,4)	108 (60)	118 (60,8)	
Esvaziamento cervical				< 0,001
Seletivo	3 (21,4)	168 (93,3)	171 (88,1)	
Radical	11 (78,6)	12 (6,7)	23 (11,9)	
Tratamento adjuvante				0,204
Radioterapia	6 (42,9)	75 (41,7)	81 (41,8)	
Quimioterapia	6 (42,9)	45 (25)	51 (26,3)	
Nenhuma	2 (14,3)	60 (33,3)	62 (32,0)	
Total	14 (7,2)	180 (92,8)	194 (100)	

Tabela 3 Ocorrências oncológicas no acompanhamento e sua distribuição de acordo com o depósito de tecido mole

	Depósito de tecido mole		Total n (%)	p-valor
	Presente n (%)	Ausente n (%)		
Recorrência local				0,781
Presente	0 (0)	10 (5,5)	10 (5,2)	
Ausente	14 (100)	170 (94,4)	184 (94,8)	
Recorrência regional				0,018
Presente	4 (28,6)	12 (6,7)	16 (8,2)	
Ausente	10 (71,4)	168 (93,3)	178 (91,8)	
Metástase a distância				0,664
Presente	2 (14,3)	13 (7,2)	15 (7,7)	
Ausente	12 (85,7)	167 (92,8)	179 (92,3)	
Segundo primário				1
Presente	2 (14,3)	22 (12,2)	24 (12,4)	
Ausente	12 (85,7)	158 (87,8)	170 (87,6)	
Total	14 (7,2)	180 (92,8)	194 (100)	

DTM e 74% e 49,4%, respectivamente, em pacientes com DTM (tabela 4, fig. 2). O DTM mostrou ter uma influência significativa sobre a sobrevida específica da doença ($p = 0,041$). A sobrevida global foi de $35,3 \pm 6,2$ meses em pacientes com DTM e $70,3 \pm 2,8$ meses em pacientes livres de DTM. As taxas de sobrevida global de dois e cinco anos foram de 84,3% e 71,2% quando não houve evidência de DTM na amostra. Por outro lado, seria de 49,1% e 16,4%, respectivamente, nos casos em que DTM estava presente. As taxas globais de sobrevida foram significativamente menores na presença de DTM em comparação com a ausência ($p = 0,002$).

O estágio T, traqueotomia pré-operatória, tipo de tumor e diferenciação, invasão linfovascular e doenças comórbidas não afetaram as taxas de sobrevida.

A história de tabagismo, espaços perineurais, margens cirúrgicas para amostra laringea, estágio N, EEN, linfonodos conglomerados e DTM para a amostra cervical, tipo de esvaziamento cervical e recidivas ou metástases distantes tiveram efeitos prejudiciais sobre a sobrevida (tabela 4).

Fatores significativos da análise univariada foram testados com análise de regressão Cox multivariada (tabela 5). Verificou-se que extensão extranodal aumentava o risco de morte por câncer de laringe em 3,47 vezes. A margem cirúrgica positiva também foi um fator significativo para a sobrevida específica da doença. A sobrevida global foi significativamente reduzida pelo tabagismo e espaços perineurais. Verificou-se que a extensão extranodal estava relacionada com a sobrevida global, mas em menor grau.

Discussão

Há relatos na literatura de que os depósitos de tecidos moles apresentam uma incidência global de 17,1-24,3 nos cânceres de cabeça e pescoço.^{7,8,10} Na análise de subgrupos, percebeu-se que o carcinoma de laringe estava associado a DTM menores (14,3% -16,1%) em comparação com cânceres de cavidade oral (20% -22,6%) e hipofaringe (22,7% -38,5%).^{8,10} A incidência de depósitos de tecidos moles foi de 7,2% no presente estudo, menor do que na literatura. A exclusão de pacientes submetidos a radioterapia prévia e técnicas usadas no histopatológico podem estar associadas a menores taxas de DTM do que na literatura.

Observou-se que os DTM são mais frequentes em pacientes com doença cervical avançada, o que é confirmado por estudos prévios.^{7,8} Cinco por cento dos pacientes com N1, 23% com N2 e 50% com tumores no pescoço N3 apresentaram DTM, enquanto que nenhum dos pacientes com tumores cervicais N0 apresentou DTM. Sarioglu et al.⁸ relataram um único caso de DTM em um pescoço patologicamente N0.

As extensões extranodais, que também indicaram doença avançada do pescoço, foram associadas a DTM com mais frequência; 43% dos DTM foram encontrados juntamente com extensão extranodal, enquanto 24% das extensões extranodais coexistiram com DTM. Isso também foi concordante com a literatura.^{7,8,10}

Outros fatores prognósticos, como os linfonodos conglomerados, espaços perineurais e invasão linfovascular, foram associados a DTM, o que indicava um comportamento tumoral mais agressivo; no entanto, certos fatores que usualmente determinam agressividade tumoral, como o subtipo histopatológico do tumor ou a diferenciação do tumor, não foram associados a DTM.

Os depósitos de tecidos moles podem representar metástases extranodais verdadeiras ou metástases nodais em que toda a arquitetura nodal foi perdida devido à infiltração do tumor.¹⁰ O comportamento agressivo do tumor ou a má defesa do hospedeiro podem ser a causa subjacente. De qualquer maneira, o processo implica um prognóstico teoricamente sombrio.

Por motivos clínicos, os pacientes com DTM apresentaram quatro vezes mais recidivas regionais do que aqueles sem DTM. Na literatura há relatos de que os DTM aumentam a recorrência e as taxas de metástase a distância em 2,29 vezes.⁸ O período de sobrevida de pacientes com DTM foi cerca de metade daqueles sem DTM. Nas análises univariadas, o DTM mostrou diminuir significativamente as taxas de sobrevida; no entanto, na análise multivariada, o DTM não foi considerado como um fator de prognóstico independente. Na literatura, em um estudo, os DTM foram relatados como um fator independente para carcinomas de cabeça e pescoço, diminuíram a sobrevida global em 3,2 vezes.⁸

Tabela 4 Taxas de sobrevida de cinco anos específica para doença e geral dos pacientes de acordo com fatores clínicos e histopatológicos

	Taxa de sobrevida específica da doença (%)			Taxa de sobrevida geral (%)		
	2 anos	5 anos	p-valor	2 anos	5 anos	p-valor
<i>Tabagismo</i>						0,041
Sim	87,5	80,2	0,044	79,9	64,6	
Não	100	100		95,7	79,7	
<i>Doença comórbida</i>						0,076
Ausente	89,5	81	0,686	85,1	74,6	
Presente	88,4	85,6		76,2	57,1	
<i>Traqueotomia pré-operatória</i>						0,67
Ausente	90,5	84,5	0,206	84,1	71,5	
Presente	85,2	78,3		75,3	55,1	
<i>Tipo de tumor</i>						0,534
Clássico	89,1	81,8	0,508	81,1	63,3	
Basaloide	100	88,9		87,7	78,0	
Papilar	100	100		82,4	66,7	
<i>Diferenciação</i>						0,955
Bem	90,9	83,3	0,894	83,1	65,3	
Moderado	89,0	80,5		81,9	60,7	
Pouco	91,8	85,8		78,2	67,1	
<i>Margem cirúrgica</i>						0,141
Negativo	89,9	83,5	0,003	82,5	67,5	
Positivo	50	50		50	50	
<i>Estágio N</i>						0,004
0	94,9	90,2	0,017	91,4	75,3	
1	86	79,4		75,9	65,9	
2	74,7	67,9		59,7	46,5	
3	50	50		50	50	
<i>Depósito de tecido mole</i>						0,002
Presente	74	49,4	0,041	78,6	16,4	
Ausente	90,3	84,8		84,3	71,2	
<i>Disseminação extracapsular</i>						< 0,001
Presente	59,1	50,7	< 0,001	56,8	37,9	
Ausente	92,9	86,9		86,9	71,2	
<i>Linfonodos conglomerados</i>						0,025
Presente	74,6	74,6	0,143	55,8	37,2	
Ausente	90,5	83,8		84,4	70,1	
<i>Invasão perineural</i>						0,002
Presente	82,7	72,3	0,105	67,6	45,5	
Ausente	90,5	84,9		85,2	71,9	
<i>Invasão linfovascular</i>						0,167
Presente	92,3	76,9	0,848	75,2	53,7	
Ausente	88,6	82,9		82	67,7	
<i>Tipo de esvaziamento cervical</i>						< 0,001
Seletivo	90,3	87,1	0,001	85,9	74,3	
Radical	78,5	37,2		51,1	12,1	
<i>Recorrências locais</i>						0,007
Presente	50	40	< 0,001	50	40	
Ausente	91,7	86		83,8	68,9	
<i>Recorrências regionais</i>						< 0,001
Presente	55	34,4	< 0,001	55	24,1	
Ausente	92,7	88		84,5	71,8	
<i>Metástase distante</i>						< 0,001
Presente	51,4	27,4	< 0,001	51,4	22,9	
Ausente	92,4	87,5		84,3	70,9	

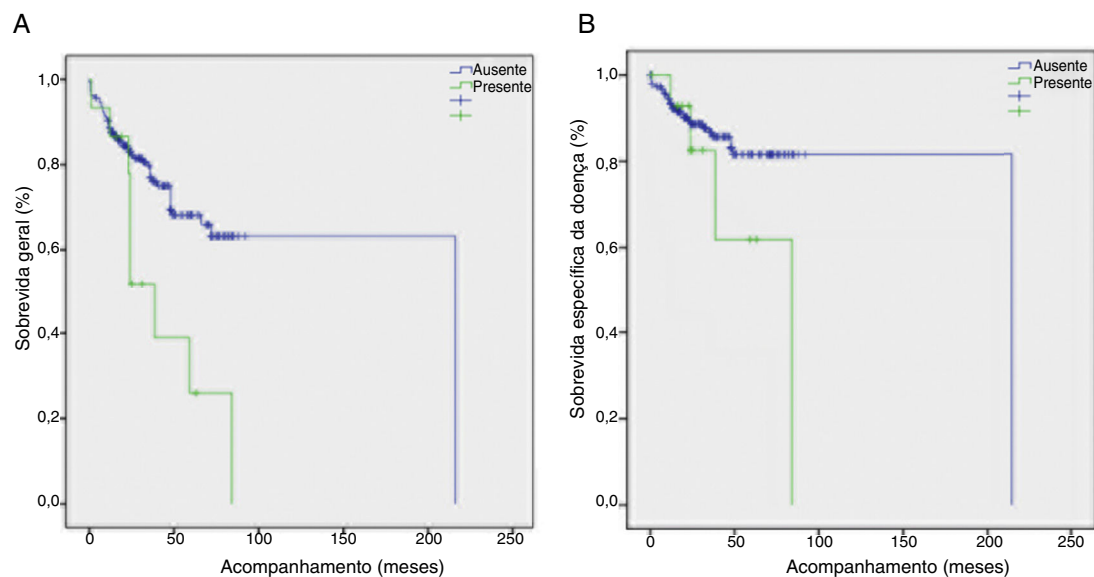


Figura 2 Gráficos de Kaplan-Meier demonstram taxas de sobrevida (A) geral e (B) específica da doença por depósito de tecido mole.

Tabela 5 Fatores que afetam a sobrevida de acordo com análise multivariada e razões de risco

	Razão de risco (IC 95%)	p-valor
<i>Sobrevida específica da doença</i>		
Disseminação extracapsular	3,470 (1,209–9,964)	0,021
Margem cirúrgica	0,203 (0,043–0,965)	0,045
<i>Sobrevida geral</i>		
Tabagismo	4,447 (1,058–18,687)	0,042
Disseminação extracapsular	2,197 (0,974–4,957)	0,058
Invasão perineural	2,166 (1,129–4,153)	0,02

A incidência relativamente mais baixa de DTM observada no carcinoma laríngeo pode ter conduzido outros potenciais fatores prognósticos a mascarar a importância dos DTM em nosso estudo. No entanto, os DTM parecem ter um impacto prognóstico significativo no desfecho do câncer de laringe e recomendamos que os DTM sejam incluídos na análise patológica e considerados na árvore de decisão.

A análise multivariada confirmou EEN, margens cirúrgicas positivas e espaços perineurais como fatores prognósticos independentes no carcinoma laríngeo. Esses fatores já foram aceitos como importantes fatores prognósticos e foram motivo do uso de tratamentos adjuvantes em muitas instituições.^{11–14} Curiosamente, o tabagismo foi encontrado como um fator de risco importante que afeta a sobrevida global. O risco de segundo tumor primário ou o aumento de complicações e comorbidades pode fornecer mecanismos para o tabagismo exercer seus efeitos.¹⁵

Embora os carcinomas de cabeça e pescoço sejam todos CEC, eles apresentam características clínicas diversas. Assim, acreditamos que a análise dos DTM, mesmo feita isoladamente para o carcinoma laríngeo, foi valiosa para identificar seu significado prognóstico.

Conclusão

No carcinoma laríngeo, o DTM foi diagnosticado em pacientes com doença cervical mais avançada e teve menor significado do que outros fatores, inclusive EEN. A natureza retrospectiva do estudo e uma população de estudo relativamente pequena sugerem que estudos adicionais são necessários.

Aprovação ética

Todos os procedimentos feitos em estudos que envolvem participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics 1990. *CA Cancer J Clin.* 1990;40:9–26.
2. Hahn SS, Spaulding CA, Kim JA, Constable WC. The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and supraglottic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:1143–7.
3. Gallo A, Mancio V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:620–5.
4. Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willen R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck.* 1991;13:477–87.
5. Stell PM. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1988;13:399–409.

6. Violaris NS, O'Neil D, Helliwell TR, Caslin AW, Roland NJ, Jones AS. Soft tissue cervical metastases of squamous carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994;19:394–9.
7. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck*. 2003;25:451–6.
8. Sarioglu S, Akbulut RN, Iplikci S, Aydin B, Dogan E, Unlu M, et al. Tumor deposits in head and neck carcinomas. *Head Neck*. 2016;38:256–60.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III, editors. *Larynx. AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 57–62.
10. Jose J, Moor JW, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Soft tissue deposits in neck dissections of patients with head and neck squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence, survival, and its implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:157–60.
11. Zhang SY, Lu ZM, Luo XN, Chen LS, Ge PJ, Song XH, et al. Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. *PLoS ONE*. 2013;8:60157.
12. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:65–70.
13. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:637–40.
14. Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 1998;19:83–8.
15. Wulff NB, Kristensen CA, Andersen E, Charabi B, Sørensen CH, Homøe P. Risk factors for postoperative complications after total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation: a 10-year retrospective longitudinal study in Eastern Denmark. *Clin Otolaryngol*. 2015;40:662–71.