



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MATHEUS SALLES MARTINELI

REVISÃO SISTEMÁTICA DE PACIENTES COM CÂNCER GLÓTICO pT3N0
SUBMETIDOS À LARINGECTOMIA: INDICAÇÕES QUANTO A NECESSIDADE DE
RADIOTERAPIA ADJUVANTE

CAMPINAS

2024

MATHEUS SALLES MARTINELI

REVISÃO SISTEMÁTICA DE PACIENTES COM CÂNCER GLÓTICO pT3N0
SUBMETIDOS À LARINGECTOMIA: INDICAÇÕES QUANTO A NECESSIDADE DE
RADIOTERAPIA ADJUVANTE

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas como parte
dos requisitos exigidos para a obtenção do título
de Mestre em Ciências, Área de Concentração
em Otorrinolaringologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR CARLOS TAKAHIRO CHONE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
MATHEUS SALLES MARTINELI E ORIENTADO PELO
PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M366r Martineli, Matheus Salles, 1993-
Revisão sistemática de pacientes com câncer glótico pT3N0 submetidos à laringectomia : indicações quanto a necessidade de radioterapia adjuvante / Matheus Salles Martineli. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Carlos Takahiro Chone.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias laríngeas. I. Chone, Carlos Takahiro, 1968-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Effect of adjuvant radioterapy for syrgically managed pT3N0 glottic cancer : a systematic review

Palavras-chave em inglês:

Laryngeal neoplasms

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Takahiro Chone [Orientador]

José Paulo Cabral de Vasconcellos

José Vicente Tagliarini

Data de defesa: 22-08-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0009-0439-993X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8096734222447888>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MATHEUS SALLES MARTINELI

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. CARLOS TAKAHIRO CHONE

2. PROF. DR. JOSÉ PAULO CABRAL DE VASCONCELLOS

3. DR. JOSÉ VICENTE TAGLIARINI

Programa de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Programa da Unidade.

Data da defesa: 22/08/2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por me guiar e me manter firme nesta jornada.

Aos meus pais, Pablo Roberto Martineli e Analucia Salles Martineli, por todo apoio, carinho e financiamento da minha formação.

À minha esposa Caroline Cabrelon Castellan Martineli e filho Antônio Castellan Martineli, pelo apoio diário, inspiração e amor incondicional.

À minha irmã, Paloma Salles Martineli, que sempre me acompanhou e esteve comigo em várias etapas.

Aos meus amigos, Kalil Alves de Lima e Rafaela Mano Guimarães, que foram fundamentais nesse trabalho, contribuindo com amizade e ajudas essenciais.

A todos professores e colaboradores da banca.

Ao Professor Dr. Carlos Takahiro Chone, pela oportunidade, ensinamentos e compreensão.

RESUMO

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço inclui a cavidade oral, nasal, seios paranasais, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe. É o sétimo mais comum no mundo, sendo o carcinoma de células escamosas o responsável por 90% de todos os cânceres de cabeça e pescoço. Dentre estes, o câncer de laringe ocupa a décima primeira posição. Cerca de 75-85% dos casos é associado ao uso de tabaco, consumo de álcool e infecções pelos agentes virais HPV e EBV. O diagnóstico geralmente é feito através da biópsia com base na histopatologia. A extensão do acometimento pelo tumor é avaliada pelo sistema TNM. O tratamento depende do estágio e achados histopatológicos e pode ser cirúrgico, radioterápico e até com terapias sistêmicas. Relacionado ao câncer de glote, o tratamento ideal permanece controverso, destacando a necessidade de estudos posteriores. **Objetivos:** Verificar as recomendações vigentes para a realização da radioterapia pós-operatória (PORT) em pacientes com carcinoma de laringe glótico no estágio pT3N0. **Métodos:** Através da realização de uma revisão sistemática utilizando a base de dados PubMed foram pesquisados os artigos científicos publicados entre 2013 e 2023 que comparassem ao menos um desfecho clínico entre pacientes submetidos a laringectomia sozinha ou associada à PORT. **Resultados:** Onze manuscritos foram considerados elegíveis para este estudo. Com relação aos benefícios clínicos, quatro estudos não observaram nenhuma diferença significativa. Seis trabalhos destacaram o desfecho clínico positivo de PORT somente quando aplicada em pacientes com algum tipo de característica patológica adversa (margens exúguas ou comprometidas, linfadenopatia, tumor pT4). **Conclusões:** Os resultados obtidos nesse estudo suportam a utilização de uma estratégia mais conservadora quanto à indicação de PORT. Para os pacientes com tumores glóticos que apresentem baixo risco de recorrência, como no caso dos pT3N0, os efeitos adversos da radioterapia adjuvante podem superar os benefícios clínicos e assim a terapia adjuvante não deve ser recomendada. PORT pode ser considerada um método efetivo para o tratamento de pacientes com câncer de glote avançado T3 desde que documentada a presença de características patológicas, como margens comprometidas e acometimento nodal. **Palavras-chave:** Neoplasias de laringe; terapia adjuvante pós-operatória; câncer de cabeça e pescoço; carcinoma de células escamosas da laringe; laringectomia.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is the seventh most common type of cancer worldwide and it includes malignant tumors that arise in the oral cavity, nasal cavity, paranasal sinuses, pharynx and larynx. Squamous cell carcinoma is the pathological type most often observed, responsible for 90% of all head and neck cancers. Smoking and alcohol abuse are the two most common risk factors, followed by high-risk Human Papillomavirus and Epstein-Barr virus. The staging system most often used for laryngeal cancer is the TNM system and it is critical to predict prognosis, and to facilitate appropriate decisions regarding treatment. Divergent survival and clinical outcomes of various oncological protocols have been reported, creating controversy about treatment choices, especially regarding organ preservation in patients with advanced (T3–T4) glottic cancer. **Objectives:** We sought to verify the recommendations for performing postoperative radiotherapy (PORT) in patients with glottic laryngeal carcinoma in the pT3N0 stage. **Methods:** We performed a systematic review of literature registered in the PubMed published between 2013 and 2023. Eligible studies were in accordance with the following criteria: (1) focused on patients with laryngeal squamous cell carcinoma, (2) had significant representation of pT3N0 stage glottic tumors and (3) presented at least one clinical outcome comparison between patients with and without PORT. **Results:** In total, 11 manuscripts were included in this systematic review. PORT was not found to be associated with improved clinical outcomes in 4 of them. Six studies demonstrated beneficial role of PORT only when applied to patients with adverse features, such as close or positive margins, and lymphadenopathy. **Conclusion:** These results support a more conservative strategy regarding the indications of PORT for surgically managed patients with pT3N0 glottic cancer. For low-risk patients without unfavorable pathologic factors, the potential overtreatment with adjuvant radiotherapy may outweigh the clinical benefits and therefore should not be recommended.

Keyword: Laryngeal neoplasms; postoperative adjuvant therapy; head and neck cancer; laryngeal squamous cell carcinoma; laryngectomy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas e subestruturas anatômicas da cabeça e do pescoço.....	12
Figura 2. Estruturas anatômicas da laringe.	14
Figura 3. Fluxograma da estratégia utilizada e número de estudos identificados na pesquisa PubMed.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia utilizada e número de estudos identificados na pesquisa PubMed	22
Tabela 2. Principais características clínico-demográficas dos estudos elegíveis.....	22
Tabela 3. Intervenção clínica e principais achados dos estudos elegíveis.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

T – Tumor Primário (Estádio T)

N – Metástase Linfonodal (Estádio N)

M – Metástases à Distância (Estádio M)

CCE – Carcinoma de Células Escamosas

CP – Cabeça e Pescoço

PORT – Radioterapia Pós-operatória, do inglês *postoperative radiotherapy*

CPCCE – Células Escamosas de Cabeça e Pescoço

SEER – Vigilância, epidemiologia e Resultados Finais, do inglês *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)

HPV – Papilomavirus Humano, do inglês *Human Papillomavirus*

EBV – Vírus Epstein-Barr, do inglês *Epstein-Barr Virus*

DNA – Ácido Desoxirribonucleico, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*

AJCC – Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer, do inglês *American Joint Committee on Cancer*

CRT – Radioterapia Concomitante à Quimioterapia, do inglês *Chemoradiotherapy*

RT – Radioterapia

OS – Sobrevida Geral, do inglês *Overall Survival*)

DFS – Sobrevida Livre de Doença, do inglês *Disease-Free Survival*

DSS – Taxa de Sobrevida Específica, do inglês *Disease-Specific Survival*)

LCR – Taxa de Controle Local, do inglês *Local Control Rate*

RFS – Sobrevida Livre de Recidiva, do inglês *Recurrence-Free Survival*

PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises, do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

NCCN – do inglês *National Comprehensive Cancer Network*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Epidemiologia.....	12
1.2	Fatores de risco.....	13
1.3	Diagnóstico e estadiamento	13
1.4	Tratamento	16
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivos Gerais:.....	19
3	MATERIAL E MÉTODOS	20
4	RESULTADOS	21
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÕES.....	29
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
8	ANEXO	35
8.1	Autorização	35
8.2	Parecer de aprovação ética	36

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

O câncer de cabeça e pescoço inclui a cavidade oral, nasal, seios paranasais, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe (Cohen, Bell et al. 2019) (Figura 1). É o sétimo mais comum no mundo, com uma incidência anual de aproximadamente 878.348 e estimativa de mortalidade de aproximadamente 444.347 em 2020 (Mody, Rocco et al. 2021, Sung, Ferlay et al. 2021).

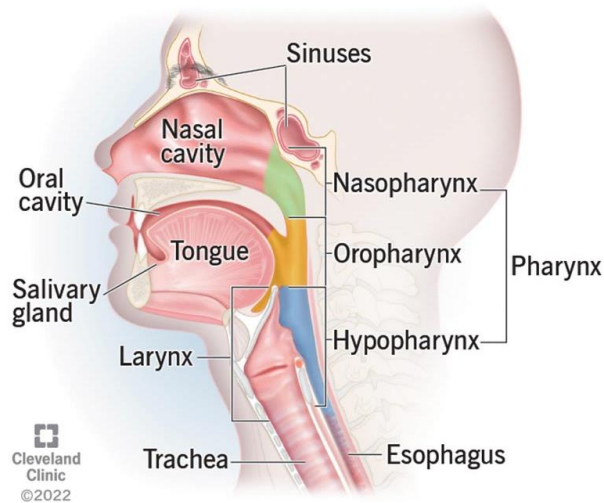


Figura 1. Estruturas e subestruturas anatômicas da cabeça e do pescoço. Retirado de <http://www.clevelandclinic.org/>.

Em geral, os homens têm duas vezes mais risco do que as mulheres para o desenvolvimento (Johnson, Burtneess et al. 2020). Neste contexto, o carcinoma de células escamosas (CCE) é responsável por 90% de todos os cânceres de cabeça e pescoço (CP) (Cramer, Burtneess et al. 2019, Johnson, Burtneess et al. 2020).

Dentre os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (CPCCE), tumores de laringe ocupam a décima primeira posição, com incidência de 184.615 novos casos e uma mortalidade de 99.840 (Sung, Ferlay et al. 2021).

Uma análise do Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) do *National Institute of Cancer* dos EUA, mostrou melhora da sobrevida dos pacientes com CPCCE em todas as faixas etárias nos últimos anos, exceto para pacientes mais velhos (>75 anos) e que possuíam câncer na região da laringe (Pulte and Brenner 2010).

1.2 Fatores de risco

Estudos epidemiológicos revelaram uma gama de fatores de risco para o CCECP. Cerca de 75-85% dos casos são associados ao uso de tabaco e consumo de álcool (Machiels, Rene Leemans et al. 2020). Outros fatores de risco importantes são as infecções pelos agentes virais HPV (Papilomavirus Humano) e EBV (Vírus Epstein-Barr) (Taberna, Mena et al. 2017). Alguns menos frequentes incluem a exposição à radiação e poluentes ambientais, infecções crônicas, a imunossupressão a longo prazo, má higiene bucal, má nutrição e a utilização de dentaduras inadequadas (Machiels, Rene Leemans et al. 2020). Fatores genéticos também são associados com o desenvolvimento de CCECP. Indivíduos com anemia Fanconi, uma doença genética rara e herdada caracterizada pela reparação de DNA prejudicada (devido a mutações em um dos 22 genes *FANC*), têm um risco de 500-700 vezes maior de desenvolver câncer de cabeça e pescoço (Johnson, Burtneess et al. 2020).

1.3 Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço geralmente é feito através da biópsia com base na histopatologia de rotina, com coloração de hematoxilina e eosina. No entanto, em caso de tumores indiferenciados ou basalóides, a imunohistoquímica pode ser necessária para a confirmação da origem epitelial (Yi, Jim Zhai et al. 2017, Johnson, Burtneess et al. 2020)

A oitava edição do Manual de Preparação para o Câncer de Cabeça e Pescoço do Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer, do inglês *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), difere da sétima edição com relação ao estadiamento separado para o câncer de orofaringe associado ao HPV, alterações nas categorias tumor T de nasofaringe, cavidade oral e pele. Além disso, acrescenta a extensão extranodal à classificação linfonodal (Lydiatt, Patel et al. 2017).

A extensão do acometimento pelo tumor é avaliada pelo sistema TNM e, dentre vários fatores, depende do local do tumor primário. A Figura 2 representa as estruturas anatômicas da laringe (Figura 2). O componente T é definido pelo tamanho ou extensão contígua do tumor primário. A função do componente de tamanho e extensão da propagação contígua na definição de T são especificamente definidas para cada local de câncer. O componente N é definido pela ausência, ou presença e extensão do câncer nos linfonodos de drenagem regional. O envolvimento nodal é classificado pelo tamanho dos linfonodos metastáticos e

presença de extensão extranodal. O componente M é definido pela ausência ou presença de propagação distante ou metástases, geralmente em locais para os quais o câncer se espalha (vascular, linfáticos e acometimento regional) (Amin, Greene et al. 2017).

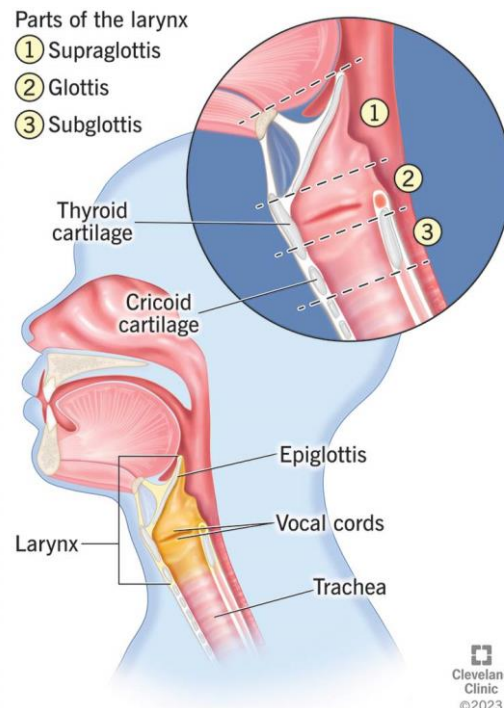


Figura 2. Estruturas anômicas da laringe. Retirado de <http://www.clevelandclinic.org/>.

Se tratando de carcinomas de glote, especificamente, o estadiamento do componente T é definido pelo AJCC da seguinte forma:

T1: tumor limitado à(s) prega(s) vocal(is) (pode estender-se à comissura anterior e posterior) com mobilidade normal.

T1a: limitado a uma prega vogal.

T1b: compromete ambas as pregas vocais.

T2: tumor estende-se à supraglote E/OU subglote, E/OU com mobilidade comprometida da prega vocal.

T3: tumor limitado à laringe com fixação da prega vocal E/OU invasão do espaço paraglótico E/OU erosão mínima da cartilagem tireóidea (córtex interno).

T4: moderadamente avançado ou muito avançado.

T4a: doença local, moderadamente avançada.

Tumor invade a cartilagem tireóidea (córtex externo) E/OU além da laringe (traqueia, cartilagem cricoidea, tecidos moles do pescoço incluindo a musculatura profunda/extrínseca da língua, músculos pré-tireoidianos, tireoide ou esôfago).

T4b: Doença local, muito avançada.

Tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas do mediastino.

Ainda de acordo com o AJCC, quando determinado o estágio clínico dos linfonodos regionais, os seguintes critérios devem ser adotados:

NX: quando os linfonodos não podem ser avaliados.

N0: ausência de metástase regional.

N1: Presença de metástase em um único linfonodo ipsilateral, com 3 cm ou menos em sua maior extensão.

N2: Metástase em um único linfonodo ipsilateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão, OU em linfonodos ipsilaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; OU metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2a: Metástase em um único linfonodo ipsilateral, com mais de 3 cm e até 6 cm em sua maior dimensão.

N2b: Metástase em linfonodos ipsilaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2c: Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N3: Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão OU metástase em linfonodo (s) com extensão extranodal.

N3a: Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N3b: Metástase em linfonodo (s) com extensão extranodal.

Por fim, as definições da categoria M devem seguir as seguintes especificações:

MX: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0: Ausência de metástase à distância.

M1: Metástase à distância.

A classificação pelo sistema TNM descreve de maneira razoavelmente precisa a extensão anatômica aparente da doença. Entretanto, com a finalidade de simplificar a tabulação e análise, existe uma necessidade de se condensar essas categorias em um número mais palpável. Desta forma, utilizando a classificação TNM, grupos mais ou menos homogêneos, em termos de sobrevida, são categorizados em estágios clínicos que variam de I a IV. Em geral, pacientes nos estágios I e II (iniciais) apresentam tumores primários relativamente pequenos, sem comprometimento linfonodal. Por outro lado, os estágios III e IV incluem tumores maiores que, eventualmente, podem invadir os tecidos adjacentes e/ou espalhar para os linfonodos regionais. Metástases distantes são associadas com os estágios mais avançados da doença e associados a um pior prognóstico. A classificação dos estágios clínicos para o câncer de laringe da oitava edição do Manual de Preparação para o Câncer de Cabeça e Pescoço do AJCC está apresentada abaixo:

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
Estágio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estágio IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
Estágio IVB	T1-4	N3	M0
	T4b	N0-2	M0
Estágio IVC	T1-4	N0-2	M1

1.4 Tratamento

O tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço depende do local, estágio e achados histopatológicos, que pode ser cirúrgico, radiação e até terapias sistêmicas (Eskander, Irish et al. 2014).

Relacionado, especificamente, a tumores da região glótica, a cirurgia ou radioterapia podem ser realizadas para o estadiamento T1 e T2. No caso de extensão supra-glótica, está indicado o tratamento eletivo das cadeias linfáticas. Tumores T3 podem ser passíveis de preservação de laringe, desde que a mesma esteja funcionando, com N0-3. Pode ser feita cirurgia com esvaziamento cervical seguida de radioterapia pós-operatória (PORT, do inglês *postoperative radiotherapy*) ou radioterapia concomitante à quimioterapia (CRT, do inglês *chemoradiotherapy*) para casos em que a opção cirúrgica seria laringectomia total. Para os tumores T4a, N0-3 o mais indicado é a laringectomia total com ressecção cervical associada ao tratamento adjuvante com radioterapia ou CRT. Nos casos de doença localmente avançada irressecável, as opções para o tratamento são a radioterapia e/ou quimioterapia dependendo do desempenho do paciente e intenção do tratamento (Adelstein, Gillison et al. 2017, Colevas, Yom et al. 2018).

No tratamento radioterápico, diversos estudos suportam que a radioterapia (RT) de fracionamento alterado está associada à melhor sobrevida geral e livre de progressão em comparação com a radioterapia convencional (Lacas, Bourhis et al. 2017). Acredita-se que a radioterapia de fracionamento alterado seja eficaz através de dois mecanismos que melhoram a proporção terapêutica: a entrega de pequenas frações duas vezes por dia reduz a frequência de toxicidade tardia, permitindo doses totais mais altas de radiação do que pode ser alcançada com a dosagem convencional; e o encurtamento do tempo de tratamento geral limita a recidiva do tumor (Lacas, Bourhis et al. 2017).

Dentre as dificuldades em alcançar um consenso com relação às abordagens terapêuticas disponíveis está a maneira não randomizada de seleção dos pacientes nos estudos retrospectivos e a significativa heterogeneidade do estadiamento TNM apresentada nos tumores considerados avançados. Pacientes categorizados nos estágios III e IV podem apresentar tumores de diferentes tamanhos e comprometimento nodais variados, tais como T1N1, T3N0 e T4bN3. De acordo com as recomendações vigentes, é estimado que 60-70% dos pacientes em estágios avançados da doença e submetidos a ressecção irá requerer PORT (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015, Cervenka, Rao et al. 2018). Entretanto, em alguns estudos, essa porcentagem é tão baixa quanto 23,6% (Graboyes, Zhan et al. 2017), indicando que mais de 70% dos pacientes com pT3 pode ser submetido a PORT de maneira desnecessária. Neste sentido, comparações retrospectivas individualizadas de sítio primário

e grupos T e N isolados podem diminuir a diversidade amostral encontrada na prática clínica e beneficiar consideravelmente a decisão quanto ao tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais:

Através da realização de uma revisão sistemática, esperou-se obter evidências quanto a recomendação da radioterapia pós-operatória em pacientes com carcinoma de laringe glótico em estágio avançado (pT3N0M0) previamente submetidos à laringectomia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada utilizando-se da base de dados eletrônica PubMed no dia 01 de novembro de 2023. Foram incluídos na análise somente artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023, no idioma inglês. As seguintes palavras foram utilizadas para a identificação dos artigos, empregando os operadores Booleanos (NOT, AND, OR): ("Larynx cancer"[Title/Abstract] OR "advanced laryngeal cancer"[Title/Abstract] OR "T3N0M0"[Title/Abstract] OR "laryngeal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "T3 laryngeal cancers"[Title/Abstract] OR "glottic laryngeal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "locally advanced laryngeal cancer"[Title/Abstract] OR "T3 glottic squamous cell carcinoma"[Title/Abstract])). Apenas manuscritos originais publicados em revistas científicas e revisados por pares foram incluídos neste trabalho. Os estudos elegíveis deveriam atender os seguintes critérios de inclusão: (1) foco em pacientes com carcinoma de células escamosas de laringe, (2) significativa representação de tumores de glote no estágio pT3N0M0 e (3), terem ao menos uma comparação de desfecho clínico entre pacientes submetidos e não à PORT – tais como sobrevida geral (OS, do inglês *overall survival*), sobrevida livre de doença (DFS, do inglês *disease-free survival*), taxa de sobrevida específica (DSS, do inglês *disease-specific survival*), taxa de controle local (LCR, do inglês *local control rate*) ou sobrevida livre de recidiva (RFS do inglês *recurrence-free survival*). Artigos publicados em outras línguas, teses, dissertações, revisões bibliográficas, relatos de casos, focados em outros aspectos clínicos (radioterapia e quimioterapia apenas) e/ou duplicados foram excluídos da análise.

Os resumos e artigos foram lidos na íntegra por dois pesquisadores (MSM e KAL) e qualquer referência relevante foi posteriormente adicionada ao trabalho usando a estratégia de pesquisa “snowball”. Em caso de estudos que geraram controvérsias em uma primeira análise, um terceiro pesquisador (RMG) ficou responsável pelo desempate. Foi utilizado o sistema PRISMA de investigação de revisão sistemática de artigos.

Além dos principais achados, as seguintes informações foram obtidas dos artigos incluídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, desenho do estudo, população estudada, número de pacientes, estágio clínico, tipo de tratamento e, quando disponíveis, outros fatores de risco associados (margens cirúrgicas, comprometimento nodal, entre outros). A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando-se o software Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

4 RESULTADOS

Um total de quatro mil quatrocentos e cinquenta seis (4.456) artigos foram identificados na pesquisa inicial no PubMed. Após exclusão dos relatos de caso, dos estudos observacionais, das revisões narrativas, das cartas ao editor e a filtragem de trabalhos publicados no idioma inglês entre 2013 e 2023, obteve-se dois mil e treze (2.013) manuscritos. Os títulos foram individualmente analisados e mil oitocentos e oitenta e três (1.883) artigos foram prontamente excluídos por não se tratarem de estudos clínicos. Após cuidadosa leitura dos resumos e acesso íntegro aos artigos completos, cento e vinte (120) não se enquadraram ao escopo desta revisão e foram excluídos. Dentre os motivos incluíram-se: estudos que investigavam outros tipos de tumores, focados na relação entre biomarcadores e prognóstico; que investigavam o papel exclusivo da quimioterapia e aqueles que não apresentavam dados claros e concisos. Após nova análise cuidadosa, uma (1) referência foi manualmente adicionada (Al-Gilani, Skillington et al. 2016). Ao todo, onze (11) manuscritos foram considerados elegíveis e incluídos na presente revisão sistemática. Um resumo da estratégia utilizada na pesquisa é apresentado na Figura 3 e na Tabela 1.

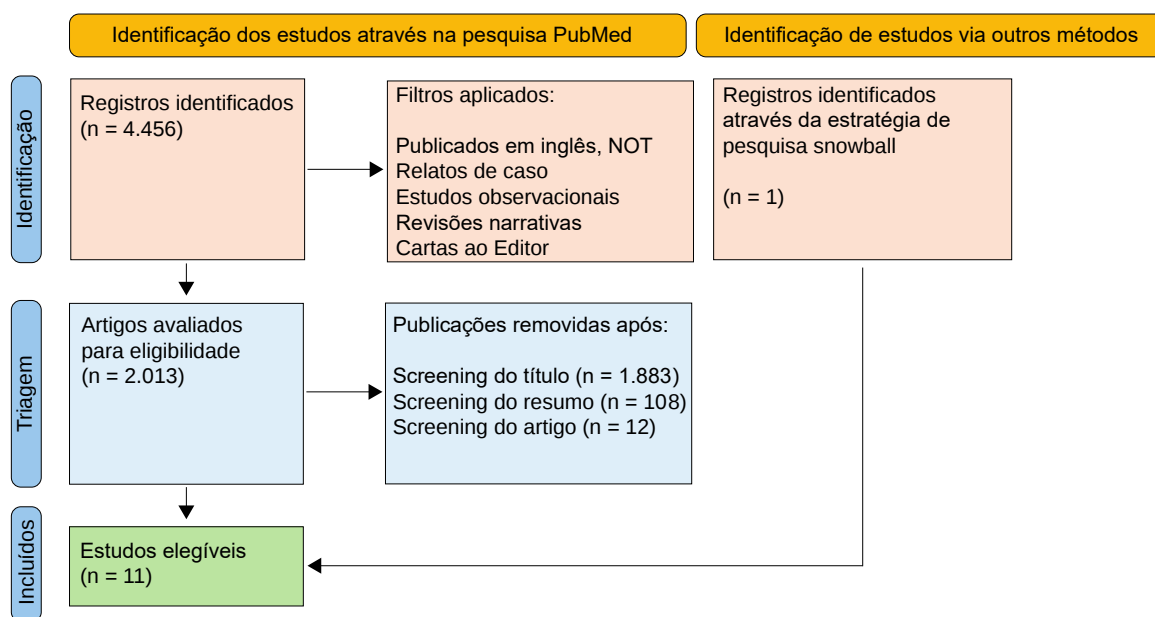


Figura 3. Fluxograma da estratégia utilizada e número de estudos identificados na pesquisa PubMed.

Tabela 1. Estratégia utilizada e número de estudos identificados na pesquisa PubMed

Pesquisa realizada no dia 01 de novembro de 2023	Total	Filtros aplicados	Total	Fora do escopo	Incluídos manualmente	Elegíveis
("Larynx cancer"[Title/Abstract] OR "advanced laryngeal cancer"[Title/Abstract] OR "T3N0M0"[Title/Abstract] OR "laryngeal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "T3 laryngeal cancers"[Title/Abstract] OR "glottic laryngeal squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "locally advanced laryngeal cancer"[Title/Abstract] OR "T3 glottic squamous cell carcinoma"[Title/Abstract])	4.456	- Em inglês - Publicados entre 2013-2023 NOT Relatos de caso Observacionais Revisões narrativas Cartas ao editor	2.013	- Screening do título (1.883) - Screening do resumo (108) - Screening do artigo (12)	1	11

Tabela 2. Principais características clínico-demográficas dos estudos elegíveis

Autor, ano	Design do estudo	País	Estágio clínico	Nº Pacientes	Desfecho
Zhou et al., 2022	Análise retrospectiva	China	Carcinoma de glote nos estágios III e IV	369	OS, DFS e CSS
Zhang et al., 2019	Análise retrospectiva	China	30.2% carcinoma de glote nos estágios III e IV	232	OS, DFS e CSS
Zhu et al., 2019	Análise retrospectiva	China	76.4% carcinoma de glote, com ~40% nos estágios III e IV	1571	RFS
Li et al., 2019	Meta-análise	China	Carcinomas de supra-glote e glote, nos estágios III e IV	2007	OS, DFS e LCR
Zhou et al., 2018	Análise retrospectiva	China	Carcinomas de glote, majoritariamente no estágio III (94.8%)	307	OS, DFS e CSS
Cervenka et al., 2017	Análise retrospectiva	EUA	42.7% carcinoma de glote, nos estágios III e IV	1404	OS, CSS
Graboyes et al., 2017	Análise retrospectiva	EUA	35-40% carcinoma de glote, pT3-4aN0	1460	OS
Ko et al., 2017	Análise retrospectiva	EUA	Carcinoma de glote, T3N0M0	2622	OS
Al-Gilani et al., 2016	Análise retrospectiva	EUA	Carcinoma de glote, com 74.1% em T3N0	487	OS
Kim et al., 2016	Análise retrospectiva	Coréia	38.8% carcinoma de glote em pT3-4N0	227	OS, DSS, LCR
Skóra et al., 2015	Análise retrospectiva	Polônia	Carcinoma de laringe, pT3-4N0	138	OS, DFS

OS: do inglês Overall Survival; DFS: do inglês Disease-Free Survival, CSS: do inglês Disease-Specific Survival, RFS: do inglês Recurrence-Free Survival, LCR: do inglês Local-Control Rate

As principais características dos estudos elegíveis são sumarizadas na Tabela 2. Os trabalhos foram originários de quatro países – sendo cinco na China (Zhou, Zhou et al. 2018, Li, Zhang et al. 2019, Zhang, Deng et al. 2019, Zhu, Heng et al. 2019, Zhou, Heng et al. 2022), quatro nos Estados Unidos (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Graboyes, Zhan et al. 2017, Ko, Harari et al. 2017, Cervenka, Rao et al. 2018), um na Coréia do Sul (Kim, Lee et al. 2016) e um na Polônia (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015). Em sua grande maioria, os trabalhos foram classificados como análises retrospectivas. Um estudo foi enquadrado como meta-análise (Li, Zhang et al. 2019).

Resumidamente, os estudos incluídos investigaram pacientes com carcinoma de laringe nos estágios avançados (III e IV) e apresentaram dados de terapia adjuvante combinada com laringectomia, com análise estatística de ao menos um desfecho clínico (Tabela 2). Com exceção de Zhu et al, 2019, todos os estudos apresentaram dados de sobrevida geral. Em cinco manuscritos, os pacientes com carcinoma de glote estiveram substancialmente (> 74%) representados no grupo estudado (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Ko, Harari et al. 2017, Zhou, Zhou et al. 2018, Zhu, Heng et al. 2019, Zhou, Heng et al. 2022). Em seis, a população estudada foi composta de tumores de glote, supra-glote e sub-glote (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015, Kim, Lee et al. 2016, Graboyes, Zhan et al. 2017, Cervenka, Rao et al. 2018, Li, Zhang et al. 2019, Zhang, Deng et al. 2019). Nestes casos, a representação dos carcinomas de glote variou entre 30-42%.

Tumores T3 estiveram majoritariamente representados (em ao menos 65% dos casos) em seis dos onze estudos elegíveis (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Kim, Lee et al. 2016, Graboyes, Zhan et al. 2017, Ko, Harari et al. 2017, Zhou, Zhou et al. 2018, Zhou, Heng et al. 2022). Em quatro manuscritos, pacientes com carcinomas primários T3 foram investigados em associação com T4 e representaram ao menos 30% do total de casos (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015, Cervenka, Rao et al. 2018, Zhang, Deng et al. 2019, Zhu, Heng et al. 2019). Na meta-análise de Li e colaboradores, a porcentagem individual dos casos estratificados nos estádios T3 ou T4 não foi descrita.

Em oito trabalhos, foram incluídos preferencialmente pacientes sem acometimento dos linfonodos (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Kim, Lee et al. 2016, Graboyes, Zhan et al. 2017, Ko, Harari et al. 2017, Cervenka, Rao et al. 2018, Zhou, Zhou et al. 2018, Zhu, Heng et al. 2019, Zhou, Heng et al. 2022). No estudo de Zhang e colaboradores, pacientes N0 representaram em torno de 17% dos casos (Zhang, Deng et al. 2019) e em Skóra et al.,

2015, aproximadamente 30% (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015). Li e colaboradores não apresentaram os dados de comprometimento nodal dos pacientes (Li, Zhang et al. 2019).

Com relação aos benefícios clínicos após radioterapia pós-operatória, quatro estudos (4/11 – 36,36%) não observaram diferença significativa quando comparada à laringectomia sozinha (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Kim, Lee et al. 2016, Ko, Harari et al. 2017, Cervenka, Rao et al. 2018). Por outro lado, Li e colaboradores (1/11 – 9,09%) concluíram que a terapia adjuvante foi benéfica aos pacientes com carcinoma de laringe (Li, Zhang et al. 2019). Outros seis trabalhos (6/11 – 54,54%) destacaram o desfecho clínico positivo de PORT somente quando aplicada em pacientes com algum tipo de característica patológica adversa, como margens cirúrgicas exíguas/comprometidas (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015, Zhou, Zhou et al. 2018, Zhu, Heng et al. 2019, Zhou, Heng et al. 2022), comprometimento de linfonodos regionais (Zhang, Deng et al. 2019) ou tumor pT4 (Graboyes, Zhan et al. 2017). Esses resultados são sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Intervenção clínica e principais achados dos estudos elegíveis

Autor, ano	Intervenção terapêutica	Principais achados
Zhou et al., 2022	Laringectomia combinada ou não à radioterapia pós-operatória (<i>postoperative radiotherapy</i> , PORT)	PORT não aumentou a sobrevida em pacientes com carcinoma de margens livres, entretanto pode ser benéfico para aqueles com margens exúguas ou comprometidas
Zhang et al., 2019	Laringectomia total mais ressecção de pescoço combinada ou não à quimio-radioterapia adjuvante	Pacientes com carcinoma pN2 no estágio IV exibiram maior sobrevida após a quimio-radioterapia adjuvante
Zhu et al., 2019	Laringectomia sozinha ou combinada à terapia pós-operatória (RT ou CRT)	Pacientes com fatores de risco baixo/moderado demonstraram recorrência similar. PORT foi benéfico para pacientes que apresentavam fatores de risco
Li et al., 2019	Laringectomia combinada ou não à radioterapia pós-operatória	PORT foi benéfico para o tratamento de carcinoma de laringe local avançado
Zhou et al., 2018	Laringectomia sozinha ou combinada à radioterapia (CRT)	PORT foi efetiva no tratamento dos pacientes T3 com margens exúguas ou comprometidas
Cervenka et al., 2017	Laringectomia total combinada ou não à radioterapia pós-operatória	Pacientes com tumores T3N0-1 tiveram sobrevida equivalente com ou sem PORT adjuvante
Graboyes et al., 2017	Laringectomia total combinada ou não à radioterapia pós-operatória	PORT foi associada com melhor sobrevida em pacientes com tumores pT4aN0. Não houve benefício para os pacientes pT3N0, de margens livres
Ko et al., 2017	Radioterapia, quimio-radioterapia, laringectomia, cirurgia combinada à terapia pós-operatória (RT ou CRT)	Equivalente desfecho clínico entre pacientes que foram submetidos à laringectomia, associada ou não a terapias de preservação
Al-Gilani et al., 2016	Laringectomia combinada ou não à radioterapia pós-operatória (RT ou CRT), terapia de preservação (RT ou CRT)	Melhora em pacientes submetidos à cirurgia (com ou sem PORT) quando comparados com terapias não cirúrgicas. PORT esteve associada com estenose esofágica
Kim et al., 2016	Laringectomia combinada ou não à radioterapia pós-operatória	PORT não foi associada com benefício clínico
Skóra et al., 2015	Laringectomia total mais ressecção de pescoço combinada ou não à quimio-radioterapia adjuvante	PORT foi efetiva em pacientes pT3-4N0 a depender da presença dos fatores de risco (estadiamento pT, margens cirúrgicas e/ou invasão da faringe)

5 DISCUSSÃO

O câncer de laringe é um dos subtipos mais comuns que acomete as vias respiratórias, sendo o carcinoma de células escamosas o tipo patológico mais presente. Embora representem apenas entre 2 a 5% de todas as neoplasias malignas do corpo, os tumores de laringe são de grande relevância para a saúde pública, pois podem impactar gravemente funções básicas da rotina de um indivíduo, como respirar, falar e engolir (Steuer, El-Deiry et al. 2017).

Mais recentemente, muitos argumentos têm sido levantados no que se diz respeito à melhor estratégia terapêutica para tratar o carcinoma de células escamosas da laringe. Vários fatores influenciam diretamente a escolha da melhor estratégia, como a localização e o estágio do tumor primário, os resultados esperados, a expertise da equipe clínica, a infraestrutura do hospital, além das preferências individuais de cada paciente (Russi, Sanguineti et al. 2013).

De acordo com as diretrizes atuais, a terapia recomendada visa a maximização da função laríngea sem o comprometimento dos resultados oncológicos. Assim, abordagens como a laringectomia parcial, a ressecção endoscópica e as terapias não cirúrgicas, como a radioterapia (RT) e a RT combinada à quimioterapia (CRT) passaram a ser amplamente adotadas nos estágios iniciais da doença. Nos casos de tumores diagnosticados nos estágios mais avançados da doença (III e IV), a estratégia terapêutica passa a ser um pouco mais complexa e varia entre a indicação de radioterapia sozinha, concomitante à quimioterapia ou como alternativa adjuvante pós-operatória (PORT) (Adelstein, Gillison et al. 2017, Colevas, Yom et al. 2018).

Embora a radioterapia seja recomendada com o intuito final da preservação da laringe, seu real benefício terapêutico nos casos de PORT permanece em discussão e cautela tem sido adotada quanto aos seus potenciais efeitos adversos a longo prazo (Machtay, Moughan et al. 2008). Pacientes tratados com RT apresentam diversas comorbidades, com maior chance de desenvolverem disfagia, xerostomia, fibrose, necrose e edema laríngeo. Essas complicações estão diretamente associadas a significativa perda de peso e podem reduzir, eventualmente, a qualidade de vida destes indivíduos (Schwartz, Sosa et al. 2017).

De acordo com as recomendações do NCCN (do inglês *National Comprehensive Cancer Network*), PORT é considerada eletiva em casos avançados de carcinomas de glote

pT3 desde que estes não apresentem características patológicas adversas, tais como margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas, extensão extra-nodal ou sub-glótica, linfadenopatia (pN+) e invasão perineural, vascular ou linfática (Arboleda, Neves et al. 2023). Neste cenário, a presente revisão sistemática teve como objetivo principal a realização de um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados na última década para estabelecer um consenso analítico quanto a necessidade de realização de radioterapia adjuvante em pacientes com câncer glótico no estágio pT3N0M0.

Dentre os onze estudos elegíveis nesta revisão sistemática, quatro deles não observaram efeito benéfico de PORT quando comparada à laringectomia sozinha (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Kim, Lee et al. 2016, Ko, Harari et al. 2017, Cervenka, Rao et al. 2018). Destaca-se, porém, o fato de que dois desses trabalhos avaliaram especificamente pacientes com câncer glótico T3, sem comprometimento linfonodal (Al-Gilani, Skillington et al. 2016, Ko, Harari et al. 2017). Similarmente, nos estudos de Cervenka e Kim, os autores foram capazes de analisar isoladamente o efeito terapêutico da RT adjuvante em pacientes com carcinoma primário T3 majoritariamente livres de linfadenopatia. Em Cervenka e colaboradores, os autores obtiveram as informações clínicas de pacientes com câncer de laringe do banco de dados SEER entre 2004 e 2012. Em torno de 50% dos pacientes com tumores T3 receberam terapia adjuvante e, após a análise multivariada estratificada por T e localização do tumor primário, PORT não demonstrou vantagem terapêutica confirmada nesses pacientes (HR = 1,17, $P = 0,62$).

Outros seis dos estudos incluídos nessa revisão descreveram correlação terapêutica positiva da PORT (Tabela 3). Entretanto, essas observações só foram válidas em casos de pacientes que apresentavam as características patológicas previamente definidas pela NCCN, como margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas, invasão da faringe, estadiamento pT4 e ou comprometimento linfonodal (Skora, Nowak-Sadzikowska et al. 2015, Graboyes, Zhan et al. 2017, Zhou, Zhou et al. 2018, Zhang, Deng et al. 2019, Zhu, Heng et al. 2019, Zhou, Heng et al. 2022).

Em Zhu e colaboradores (Zhu, Heng et al. 2019), um nomograma de predição utilizando cinco variáveis clínicas (estádios T e N, local e diferenciação do tumor primário, e margem cirúrgica) foi criado para auxiliar na tomada de decisão quanto a necessidade de PORT para pacientes com câncer de laringe. Foram incluídos um total de 1.571 pacientes com carcinoma de células escamosas recém diagnosticados no Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade de Fudan (Shanghai, China), posteriormente

estratificados de acordo com a sobrevida livre de recidiva (do inglês *Recurrence-Free Survival*). De acordo com o nomograma criado, pacientes considerados de baixo ou moderado risco de recidiva, a administração de PORT apresentou resultados clínicos similares ao braço não-PORT ($P = 0,304$ e $0,856$, respectivamente). No entanto, a radioterapia adjuvante demonstrou resultados significativos quando aplicada nos indivíduos que apresentaram maior pontuação e foram enquadrados no grupo de alto risco ($P = 0,044$).

Utilizando 1.460 pacientes com carcinoma de laringe (pT3 e pT4) sem comprometimento nodal (N0) e provenientes do banco de dados Americano da NCDB (do inglês *National Cancer Data Base*), Graboyes e colaboradores encontraram resultados similares (Graboyes, Zhan et al. 2017). Após análise univariada da sobrevida geral em 5 anos, PORT só esteve associada a melhora clínica de pacientes pT4 (HR = 0,57; $P < 0,001$).

A despeito da clareza dos resultados apresentados e alinhamento dos achados com as recomendações clínicas vigentes, entendemos as limitações do presente estudo. Dentre essas, destacamos a sua natureza retrospectiva com a utilização de banco de dados contendo populações heterogêneas. Dada a escassez de publicações disponíveis na literatura, uma porcentagem significativa dos estudos incluídos nessa revisão apresenta dados de pacientes com carcinoma de laringe que não são restringem à glote e ao estágio T3N0. Dado o caráter retrospectivo do nosso trabalho, nem todas as variáveis puderam ser controladas e não podemos descartar a probabilidade de um viés de seleção nos grupos existentes tanto dentro de um mesmo estudo quanto entre eles. Essas limitações impedem, ainda, o acesso a informações importantes tais como protocolos adotados por cada hospital, tempo de espera de cada paciente até o início da terapia adjuvante, interrupção no tratamento, entre outras.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo suportam a utilização de uma estratégia mais conservadora quanto à indicação de PORT para pacientes submetidos a laringectomia. Para os pacientes com tumores que apresentem baixo risco de recorrência, como os pT3N0M0, os efeitos adversos da radioterapia adjuvante podem superar os benefícios clínicos e assim a terapia adjuvante não deve ser recomendada.

A classificação TNM do tumor e a cuidadosa averiguação da presença de características patológicas são fatores de prognóstico valiosos na recomendação de PORT após laringectomia total. PORT pode ser considerada um método efetivo para o tratamento de pacientes com câncer de glote avançado pT3 desde que documentada a presença de características patológicas desfavoráveis.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adelstein, D., M. L. Gillison, D. G. Pfister, S. Spencer, D. Adkins, D. M. Brizel, B. Burtneess, P. M. Busse, J. J. Caudell, A. J. Cmelak, A. D. Colevas, D. W. Eisele, M. Fenton, R. L. Foote, J. Gilbert, R. I. Haddad, W. L. Hicks, Y. J. Hitchcock, A. Jimeno, D. Leizman, W. M. Lydiatt, E. Maghami, L. K. Mell, B. B. Mittal, H. A. Pinto, J. A. Ridge, J. Rocco, C. P. Rodriguez, J. P. Shah, R. S. Weber, M. Witek, F. Worden, S. S. Yom, W. Zhen, J. L. Burns and S. D. Darlow (2017). "NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017." J Natl Compr Canc Netw **15**(6): 761-770.

Al-Gilani, M., S. A. Skillington, D. Kallogjeri, B. Haughey and J. F. Piccirillo (2016). "Surgical vs Nonsurgical Treatment Modalities for T3 Glottic Squamous Cell Carcinoma." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **142**(10): 940-946.

Amin, M. B., F. L. Greene, S. B. Edge, C. C. Compton, J. E. Gershenwald, R. K. Brookland, L. Meyer, D. M. Gress, D. R. Byrd and D. P. Winchester (2017). "The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging." CA Cancer J Clin **67**(2): 93-99.

Arboleda, L. P. A., A. B. Neves, H. F. Kohler, J. G. Vartanian, L. M. Candelaria, M. F. Borges, G. A. Fernandes, G. B. de Carvalho, L. P. Kowalski, P. Brennan, A. R. Santos-Silva and M. P. Curado (2023). "Overview of glottic laryngeal cancer treatment recommendation changes in the NCCN guidelines from 2011 to 2022." Cancer Rep (Hoboken) **6**(8): e1837.

Cervenka, B. P., S. Rao, D. G. Farwell and A. F. Bewley (2018). "Efficacy of laryngectomy alone for treatment of locally advanced laryngeal cancer: A stage- and subsite-specific survival analysis." Clin Otolaryngol **43**(2): 544-552.

Cohen, E. E. W., R. B. Bell, C. B. Bifulco, B. Burtneess, M. L. Gillison, K. J. Harrington, Q. T. Le, N. Y. Lee, R. Leidner, R. L. Lewis, L. Licitra, H. Mehanna, L. K. Mell, A. Raben, A. G. Sikora, R. Uppaluri, F. Whitworth, D. P. Zandberg and R. L. Ferris (2019). "The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)." J Immunother Cancer **7**(1): 184.

Colevas, A. D., S. S. Yom, D. G. Pfister, S. Spencer, D. Adelstein, D. Adkins, D. M. Brizel, B. Burtness, P. M. Busse, J. J. Caudell, A. J. Cmelak, D. W. Eisele, M. Fenton, R. L. Foote, J. Gilbert, M. L. Gillison, R. I. Haddad, W. L. Hicks, Y. J. Hitchcock, A. Jimeno, D. Leizman, E. Maghami, L. K. Mell, B. B. Mittal, H. A. Pinto, J. A. Ridge, J. Rocco, C. P. Rodriguez, J. P. Shah, R. S. Weber, M. Witek, F. Worden, W. Zhen, J. L. Burns and S. D. Darlow (2018). "NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018." J Natl Compr Canc Netw **16**(5): 479-490.

Cramer, J. D., B. Burtness, Q. T. Le and R. L. Ferris (2019). "The changing therapeutic landscape of head and neck cancer." Nat Rev Clin Oncol **16**(11): 669-683.

Eskander, A., J. Irish, P. A. Groome, J. Freeman, P. Gullane, R. Gilbert, S. F. Hall, D. R. Urbach and D. P. Goldstein (2014). "Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system." Laryngoscope **124**(9): 2081-2088.

Graboyes, E. M., K. Y. Zhan, E. Garrett-Mayer, E. J. Lentsch, A. K. Sharma and T. A. Day (2017). "Effect of postoperative radiotherapy on survival for surgically managed pT3N0 and pT4aN0 laryngeal cancer: Analysis of the National Cancer Data Base." Cancer **123**(12): 2248-2257.

Johnson, D. E., B. Burtness, C. R. Leemans, V. W. Y. Lui, J. E. Bauman and J. R. Grandis (2020). "Head and neck squamous cell carcinoma." Nat Rev Dis Primers **6**(1): 92.

Kim, S. H., Y. S. Lee, M. Kwon, J. W. Kim, J. L. Roh, S. H. Choi, S. Y. Kim, S. W. Lee and S. Y. Nam (2016). "Adjuvant role of radiation therapy for locally advanced laryngeal cancer without pathological lymph node metastasis." Acta Otolaryngol **136**(7): 703-710.

Ko, H. C., P. M. Harari, S. Chen, A. M. Wieland, M. Yu, A. M. Baschnagel, R. J. Kimple and M. E. Witek (2017). "Survival Outcomes for Patients With T3N0M0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **143**(11): 1126-1133.

Lacas, B., J. Bourhis, J. Overgaard, Q. Zhang, V. Gregoire, M. Nankivell, B. Zackrisson, Z. Szutkowski, R. Suwinski, M. Poulsen, B. O'Sullivan, R. Corvo, S. G. Laskar, C. Fallai, H. Yamazaki, W. Dobrowsky, K. H. Cho, B. Beadle, J. A. Langendijk, C. M. P. Viegas, J. Hay, M. Lotayef, M. K. B. Parmar, A. Auperin, C. van Herpen, P. Maingon, A. M. Trotti, C. Grau, J. P. Pignon, P. Blanchard and M. C. Group (2017). "Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis." Lancet Oncol **18**(9): 1221-1237.

Li, M., T. Zhang, B. Tan, M. Yu and B. Zhang (2019). "Role of postoperative adjuvant radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer: a meta-analysis." Acta Otolaryngol **139**(2): 172-177.

Lydiatt, W. M., S. G. Patel, B. O'Sullivan, M. S. Brandwein, J. A. Ridge, J. C. Migliacci, A. M. Loomis and J. P. Shah (2017). "Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual." CA Cancer J Clin **67**(2): 122-137.

Machiels, J. P., C. Rene Leemans, W. Golusinski, C. Grau, L. Licitra, V. Gregoire, E. E. B. E. a. secretariat@ehns.org, E. G. C. E. a. clinicalguidelines@esmo.org and E. E. B. E. a. info@estro.org (2020). "Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **31**(11): 1462-1475.

Machtay, M., J. Moughan, A. Trotti, A. S. Garden, R. S. Weber, J. S. Cooper, A. Forastiere and K. K. Ang (2008). "Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis." J Clin Oncol **26**(21): 3582-3589.

Mody, M. D., J. W. Rocco, S. S. Yom, R. I. Haddad and N. F. Saba (2021). "Head and neck cancer." Lancet **398**(10318): 2289-2299.

Pulte, D. and H. Brenner (2010). "Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis." Oncologist **15**(9): 994-1001.

Russi, E. G., G. Sanguineti, F. Chiesa, P. Franco, G. Succo, A. Merlotti, M. Ansarin, A. Melano, D. Alterio, S. Pergolizzi, M. Buglione, A. Reali, U. Ricardi and R. Corvo (2013). "Is there a role for postoperative radiotherapy following open partial laryngectomy when prognostic factors on the pathological specimen are unfavourable? A survey of head and neck surgical/radiation oncologists." Acta Otorhinolaryngol Ital **33**(5): 311-319.

Schwartz, D. L., A. Sosa, S. G. Chun, C. Ding, X. J. Xie, L. A. Nedzi, R. D. Timmerman and B. D. Sumer (2017). "SBRT for early-stage glottic larynx cancer-Initial clinical outcomes from a phase I clinical trial." PLoS One **12**(3): e0172055.

Skora, T., J. Nowak-Sadzikowska, A. Mucha-Malecka, B. Szyszka-Charewicz, J. Jakubowicz and B. Glinski (2015). "Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors." Eur Arch Otorhinolaryngol **272**(3): 673-679.

Steuer, C. E., M. El-Deiry, J. R. Parks, K. A. Higgins and N. F. Saba (2017). "An update on larynx cancer." CA Cancer J Clin **67**(1): 31-50.

Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal and F. Bray (2021). "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." CA Cancer J Clin **71**(3): 209-249.

Taberna, M., M. Mena, M. A. Pavon, L. Alemany, M. L. Gillison and R. Mesia (2017). "Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer." Ann Oncol **28**(10): 2386-2398.

Yi, C. H., Q. Jim Zhai and B. Y. Wang (2017). "Updates on Immunohistochemical and Molecular Markers in Selected Head and Neck Diagnostic Problems." Arch Pathol Lab Med **141**(9): 1214-1235.

Zhang, M., W. Deng, H. Gong, C. Li, Y. Wang, X. Liu, L. Tao and L. Zhou (2019). "Clinical effect of postoperative chemoradiotherapy in resected advanced laryngeal squamous cell carcinoma." Oncol Lett **17**(5): 4717-4725.

Zhou, J., Y. Heng, Y. Yang, X. Zhu, L. Zhou, H. Gong, C. Xu and L. Tao (2022). "Survival outcomes in patients with T3-4aN0M0 glottic laryngeal squamous cell carcinoma and evaluation of postoperative radiotherapy." Oncol Lett **24**(6): 434.

Zhou, J., L. Zhou, L. Tao, M. Zhang, H. Wu, X. Chen, X. Li, C. Li and H. Gong (2018). "Oncologic outcomes of surgical treatment for T3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma." Head Neck **40**(8): 1734-1742.

Zhu, X., Y. Heng, L. Zhou, L. Tao and M. Zhang (2019). "A prognostic nomogram for predicting risk of recurrence in laryngeal squamous cell carcinoma patients after tumor resection to assist decision making for postoperative adjuvant treatment." J Surg Oncol **120**(4): 698-706.

8 ANEXO

8.1 Autorização

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

8.2 Parecer de aprovação ética

Of. CEP nº 35/2023



Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 07 de março de 2023.

Of. CEP nº 034/2023

Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone
Pesquisadora Responsável

**REF. : DISPENSA DE APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA PARA
AVALIAÇÃO DO SISTEMA CEP-CONEP.**

Prezado Senhor,

Informamos que a pesquisa intitulada "REVISÃO SISTEMÁTICA DE PT3N0M0 CANCER DE LARINGE GLÓTICO QUE FOI SUBMETIDO À CIRURGIA E RADIOTERAPIA. NESSE ESTADIAMENTO, NECESSITA FAZER RADIOTERAPIA?", para fins de Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp do aluno Matheus Salles Martinelli, propõe verificar a necessidade de realização da radioterapia em paciente com câncer de laringe glótica no estágio PT3N0M0 já submetido à cirurgia. Para isto, realizará uma revisão sistemática será realizada utilizando-se as bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), New England Journal of Medicine (NEJM), Cochrane Library, Medical Literature Analysis (MedLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (Ibecs). Serão pesquisados artigos a partir do ano 2010, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Deste modo, baseados no resumo anexado ao documento, o referido estudo não necessita tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos, tendo em vista que será realizada revisão sistemática.

Ressaltamos que se houver qualquer alteração no escopo do projeto, na qual envolva seres humanos, o CEP/Unicamp deve ser informado para fins de deliberação sobre essas mudanças.

Atenciosamente,

**Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP**

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
13063-887 Campinas – SP
☎ <http://www.prp.unicamp.br/cep>

Fone: (019) 3521-8938
Fone: (019) 3521-7187
cep@unicamp.br