

Giuliano Molina de Melo

**Análise dos fatores de risco para complicações pulmonares
em pacientes laringectomizados: estudo retrospectivo do
período de 1985 a 1996**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Área de concentração: Oncologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2002

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Giuliano Molina de

Análise dos fatores de risco para complicações pulmonares em pacientes laringectomizados : estudo retrospectivo do período de 1985 a 1996 /

Giuliano Molina de Melo. -- São Paulo, 2002.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1.FATORES DE RISCO 2.PNEUMONIA ASPIRATIVA/complicações
3. ESTUDOS RETROSPECTIVOS 4.LARINGECTOMIA/efeitos adversos
5.NEOPLASIAS LARÍNGEAS/cirurgia 6.CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS/complicações 7.ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS
8.DISTRIBUIÇÃO DE QUI-QUADRADO 9.REGRESSÃO DE COX 10.ANÁLISE
MULTIVARIADA 11.PROGNÓSTICO

USP/FM/SBD-317/02

Aos meus pais e irmãos, aos meus professores
cujo sacrifício, dedicação e ensinamentos
têm sido a grande razão e incentivo do
meu aperfeiçoamento.

AGRADECIMENTOS

AO PROF. DR. LUIZ PAULO KOWALSKI, pela orientação, incentivo e paciência para o desenvolvimento de idéias e pela excelência e disposição para a aplicação das mesmas.

AO DR. ANTONIO SANTOS MARTINS, pela oportunidade de ingressar na especialidade, pelo incentivo e aprendizado da mesma, pela compreensão, amizade e ensino da perseverança para atingir nossos ideais.

À SRTA. INÊS NOBUKO NISHIMOTO, pela diligência na revisão dos dados estatísticos desta dissertação, pelo carinho e amizade desenvolvidos neste período de convivência.

À DRA. MIRIAM HATSUE HONDA FEDERICO, pelo ensino, empenho e incentivo à pesquisa, pelo exemplo de como tornar a Oncologia uma ciência com aplicabilidade prática.

À DRA KARINA DE CÁSSIA BRAGA RIBEIRO, pela amizade, acolhida e apoio na convivência no Hospital do Câncer- A.C. Camargo.

À SRA. IZA ALZIRA CAVALHERI SCONZA, pelo carinho, apoio, compreensão e amizade nestes anos todos.

À SRTA. ELIZANGELA NIVARDO DIAS, pela amizade, incentivo, dedicação, zelo e responsabilidade com o lido dos alunos da pós-graduação.

AO DR. ANTONIO DE ROSIS SOBRINHO E DR. LUIZ CARLOS SANVITTO, pela amizade, acolhida e pelo contínuo incentivo no exercício e aprimoramento da especialidade.

AO DR. FLÁVIO CARNEIRO HOJAIJ e DRA SUNAO NISHIO, pela amizade, respeito e acolhida no meio profissional, pela qualidade com que guiam seus caminhos e os ensinam.

À SRA. HIRDE CONTESINI e a todos os funcionários do SAME do Hospital do Câncer pelo auxílio e presteza durante a fase inicial deste estudo.

AOS MEUS AMIGOS, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, pelo incentivo, amizade e apoio.

RESUMO

DE MELO GM. **Análise dos fatores de risco para complicações pulmonares em pacientes laringectomizados: Estudo retrospectivo do período de 1985 a 1996.** São Paulo; 2002.

Os objetivos deste estudo foram identificar os fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes laringectomizados por carcinoma espinocelular de laringe, assim como os fatores de risco para apresentação de metástases pulmonares e os fatores de risco para apresentação de segundo tumores primários em pulmão destes pacientes no período de 1985 a 1996.

O estudo consistiu em uma análise retrospectiva de 291 pacientes admitidos no Hospital do Câncer A. C. Camargo, no período de 1985 a 1996, portadores de carcinoma espinocelular de laringe, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa seguido ou não de radioterapia.

Foram analisados as variáveis demográficas, as comorbidades, a localização do sítio primário, o estadiamento clínico, o tratamento do tumor primário e do pescoço, o tratamento radioterápico, a diferenciação celular, as margens cirúrgicas, as recidivas locais, as recidivas regionais, a presença de complicações maiores, de complicações menores, as metástases pulmonares e a presença de múltiplos tumores primários pulmonares.

O teste de associação do qui-quadrado foi utilizado para análise univariada descritiva das diversas variáveis comparando-se os grupos com complicação pulmonar e sem complicação pulmonar. A análise multivariada através da regressão logística foi utilizada na determinação dos fatores de risco para apresentação de metástases pulmonares e múltiplos tumores primário pulmonares.

A incidência de complicações pulmonares foi de 31,3%, foram identificados como fatores de risco para complicações pulmonares somente a epiglote ($p=0,004$; RR 2,1), tendo a variável gênero associação marginal ($p=0,081$; RR 2,8). As metástases pulmonares tiveram incidência de 7,2%, na análise univariada foram identificados como fatores de risco o estadiamento N ($p=0,032$), diferenciação histológica ($p=0,004$), margens cirúrgicas ($p=0,017$) e recidivas locoregionais

(0,002). Os múltiplos tumores primários pulmonares apresentaram incidência de 3,1% e na análise univariada foram identificados como fatores de risco o estadiamento N ($p=0,048$) e sítio aritenóide ($p=0,001$).

Na análise multivariada foram significativos somente a diferenciação histológica: moderadamente diferenciado ($p=0,007$; RR 2,9) e pouco diferenciado ($p=0,032$; RR 4,0); e as margens cirúrgicas: exíguas ($p=0,003$; RR 6,4) para apresentação de metástases pulmonares e múltiplos tumores pulmonares.

Este estudo demonstra a importância do estadiamento clínico como fator de risco para complicações pulmonares, metástases à distância e múltiplos tumores primário em pulmão. Os fatores de risco determinantes para aparecimento de metástases pulmonares e múltiplos tumores primários pulmonares foram a diferenciação histológica e as margens cirúrgicas.

Descritores: Fatores de risco, Pneumonia Aspirativa/complicações, Estudos retrospectivos, Laringectomia/efeitos adversos, Neoplasias laríngeas/cirurgias, Carcinoma de células escamosas/complicações, Estadiamento de neoplasias, distribuição de qui-quadrado, Análise multivariada, Prognóstico

SUMMARY

DE MELO GM. Risk factors analysis to pulmonary complications in postoperative laryngeal cancer patients: retrospective study from 1985 to 1996. São Paulo; 2002.

Objective: To identify the risk factors to postoperative pulmonary complications in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment, the risk factors to development of lung metastasis and second lung primary tumor.

Patients and Methods: Retrospective study of a cohort of 291 patients admitted at Hospital do Câncer A.C.Camargo from January, 1985 to December 1996. All patients were submitted to some kind of laryngectomy with curative intent as part of treatment of a proven laryngeal cancer, followed or not by radiotherapy.

The following variables were analyzed: demographic, comorbidities, primary site, clinical stage, primary and neck surgical treatment, histopathologic differentiation grade, surgical margins, recurrences, postoperative pulmonary complications, lung metastasis and second lung primary tumor.

The univariate and multivariate analysis were utilized to built the model to predict the risks factors and the factors of prognostic significance.

Results: The overall pulmonary complications incidence were 31,3%, epiglottis were identified as significant single risk factor to pulmonary complications ($p=0.004$; RR 2,1). Lung metastasis had 7,2% incidence to this, the risk factors were N stage ($p=0.032$), histopathologic differentiation grade ($p=0.004$), surgical margins ($p=0.017$) and locoregional recurrence ($p=0.002$). The second lung primary tumor incidence were 3,1%, univariate analysis showed N stage ($p=0,048$) and arithenoid site ($p=0,001$) as significant risk factors.

The multivariate analysis showed the histopathologic differentiation: moderate grade ($p=0.007$ RR 2,9) and poor grade ($p=0.032$ RR 4,0) and surgical margins: close ($p=0.003$ RR 6,4) as prognostic factors to deveopment of lung metastasis and second lung primary tumor.

Conclusions: This study showed the clinical stage importance as risk factor to development of postoperative pulmonary complication, lung metastasis and second lung primary tumor in laryngectomy cancer patients.

The prognostic factors associated with lung metastasis and second lung primary tumor were the histopathologic differentiation and the surgical margins.

Key Words: Risk factor, Aspirative Pneumonia/complications, Retrospective study, Laryngectomy/adverse effects, Larynx cancer/surgery, Squamous cell carcinoma/complications, Cancer stage, Qui-square test, Multivariate analysis, prognosis.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE LARINGE	7
2.2 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS	12
2.3 COMPLICAÇÕES PULMONARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A LARINGECTOMIAS	16
2.4 METÁSTASES PULMONARES DE TUMOR PRIMÁRIO EM LARINGE	22
2.5 SEGUNDO TUMOR PRIMÁRIO PULMONAR EM PACIENTES COM CÂNCER DE LARINGE	25
3 OBJETIVOS	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1 DESENHO DO ESTUDO	29
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	30
4.5 CASUÍSTICA EXCLUÍDA	34
4.6 POPULAÇÃO DO ESTUDO - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS	36
4.6.1 <i>Gênero/Raça/Idade</i>	36
4.6.2 <i>História clínica, tabagismo e etilismo</i>	37
4.6.3 <i>Comorbidades</i>	39
4.6.4 <i>Sítio Primário e Estadiamento</i>	42
4.6.5 <i>Tratamento do Tumor Primário</i>	43
4.6.6 <i>Tratamento do Pescoço</i>	45
4.6.7 <i>Radioterapia</i>	46
4.6.8 <i>Diferenciação celular e margens cirúrgicas</i>	47
4.6.9 <i>Recidivas Locais</i>	48
4.6.10 <i>Recidivas Regionais e à Distância</i>	49
4.6.11 <i>Tempo de Seguimento</i>	49
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
5 RESULTADOS	51
5.1 COMPLICAÇÕES PULMONARES	51
5.1.2 COMPLICAÇÕES PULMONARES MAIORES	58
5.1.3 COMPLICAÇÕES PULMONARES MENORES	63
5.2 METÁSTASES PULMONARES	64

5.3 TUMORES PRIMÁRIOS MÚLTIPLOS	71
5.4 ANÁLISE MULTIVARIADA	77
6 DISCUSSÃO	79
6.1 COMPLICAÇÕES PULMONARES	79
6.2 METÁSTASES PULMONARES E MÚLTIPLOS TUMORES PRIMÁRIOS EM PULMÃO	85
7 CONCLUSÃO	89
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90

1 INTRODUÇÃO

Na cidade de São Paulo a incidência de câncer de laringe foi de 17,6/100.000 homens e de 1,9/100.000 mulheres no ano de 1998, sendo mantida esta taxa para homens desde 1988, conforme demonstra dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (**MINISTÉRIO DA SAÚDE** 1998).

O câncer de laringe é responsável por cerca de 1% de todos os cânceres nos Estados Unidos e também por menos de 1% das causas de morte por câncer naquele país. Geralmente sua apresentação é precoce devido às alterações da função respiratória e fonatória, com 60% dos pacientes tendo doença localizada, 25% doença disseminada regionalmente e 15% com doença avançada (**KOUFMAN & BURKE** 1997). O número de casos novos de câncer de laringe nos Estados Unidos em 1997 foi de 10.900 casos por ano, sendo que cerca de 4.230 pessoas morreram da doença (**PARKER et al** 1997).

A proporção de homens em relação às mulheres nos Estados Unidos era de 5:1 em 1991, porém a relação vem diminuindo devido ao aumento do número de mulheres expostas aos fatores de risco, particularmente o tabaco, chegando atualmente a 3,5:1 (**GLOECKER et al** 1992; **KOUFMAN & BURKE** 1997).

O tratamento para o câncer de laringe precoce (com estadiamento clínico I e II) pode ser realizado igualmente tanto por radioterapia como cirurgia, obtendo-se taxas de cura semelhantes. Entretanto, para os casos de doença avançada, podem ser alternativas de tratamento as laringectomias parciais mais complexas que carregam maior risco de complicações, porém, geralmente se opta pelas laringectomias totais. Em anos mais recentes, quimioterapia e radioterapia combinadas se tornaram uma alternativa para a preservação da laringe, adotando-se protocolos de estudo para tal fim com as taxas de sobrevida variando de 27% a 40% (**BOGAERT et al** 1983; **HAFTY et al** 1999; **AMDUR et al** 2001; **DEPARTMENT of VETERANS AFFAIRS LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP** 1991).

Numerosos estudos têm enfatizado a importância dos fatores prognósticos na escolha do tratamento de pacientes com câncer de laringe (**PERA et al** 1986; **KOWALSKI et al** 1991; **NAKAYAMA & BRANDENBURG** 1993;

PICCIRILLO *et al* 1994; **NICOLAI** *et al* 1997; **KOWALSKI** *et al* 1996; **BRENNER** *et al* 2000) porém poucos se detiveram ao estudo de fatores de risco para complicações em pacientes submetidos à ressecção total ou parcial da laringe (**McCULLOCH** *et al* 1997; **WANG** *et al* 1990; **FOOTE** *et al* 1989; **LACY & PICCIRILLO** 1998). As complicações são importantes pois podem, além de aumentar os custos do tratamento, piorar a qualidade de vida e levar ao óbito, tendo por isso importância prognóstica. Estes fatos foram discutidos claramente em câncer de boca (**DE MELO** *et al* 2001) mas não encontramos trabalhos semelhantes em câncer de laringe.

Apesar da eficácia dos métodos terapêuticos, toda modalidade de tratamento implica em riscos de complicações que podem acarretar mortes pós-operatórias imediatas ou em longo prazo. As complicações mais frequentes decorrentes do ato cirúrgico são infecções de ferida, fístulas, pneumonias, deiscências e necrose de retalhos. Entre a radioterapia, as complicações mais frequentes descritas são dermatites, mucosites, estenoses e necrose óssea ou de cartilagem. Dentre todas as complicações possíveis, as complicações pulmonares ainda acarretam risco potencial elevado para óbito em um pós-operatório imediato ou recente em laringectomias parciais devido ao risco de aspiração pulmonar determinado pelas alterações anatômicas e funcionais pós-cirúrgicas. Em laringectomias totais o risco também se torna aumentado devido principalmente ao estado clínico dos pacientes com câncer avançado (**McCULLOCH** *et al* 1996; **BENTZ & SNYDERMAN** 2000).

DeSANTO *et al* (1989) encontraram aspiração severa em 21,4% em série de 39 pacientes submetidos a laringectomias parciais, não relatando porém as taxas de pneumonias com óbito no estudo. **SUITS** *et al* (1996) reportaram aspiração severa em 21%, definida como causadora de pneumonia, em uma série de laringectomias parciais associando-as à presença de fístula faringocutânea, novamente sem relato dos óbitos determinados por pneumonia. **ROBBINS** *et al* (1988) em série de 34 pacientes submetidos a laringectomias parciais relataram sintomas decorrentes da aspiração em 41%, determinando pneumonia em 12% e óbito em 3% dos pacientes.

Embora alguns autores considerem a pneumonia como sendo uma complicação menor (**SCHUEREN** *et al* 1997), o risco de óbito para os pacientes submetidos a laringectomias parciais que não tenham suporte clínico ventilatório

adequado para a nova condição pós-cirúrgica ainda é alto (**BECKHART et al 1994; SUITS et al 1996; LEE et al 1990**). A identificação deste grupo de pacientes poderia minimizar os riscos através de adoção de medidas preventivas e em certos casos até mesmo contra-indicar o tratamento cirúrgico.

Na tentativa de se identificar grupos de risco para complicações pulmonares, **BECKHART et al (1994)** analisaram retrospectivamente 46 pacientes submetidos a laringectomia parcial supraglótica enfocando as provas de função pulmonar, entre outros parâmetros clínicos, foram encontradas complicações moderadas a severas em 61% (28 pacientes). Alterações na ordem de 50% nas provas funcionais pulmonares associaram-se a alto risco para complicação pulmonar, porém os autores consideraram que outros parâmetros devem ser analisados para se contra-indicar o procedimento cirúrgico. O contrário, ou seja, que as provas de função pulmonar não são preditivas de complicações pulmonares, como pneumonia aspirativa, havia sido previamente encontrado por **CHOW et al (1988)** em uma série de 94 pacientes submetidos a laringectomia parcial em análise retrospectiva, enfatizando o julgamento por outros parâmetros clínicos para contra-indicação do tratamento cirúrgico.

As complicações pulmonares tardias, além das infecciosas, podem estar relacionadas à história natural da neoplasia com o aparecimento de metástases ou a manifestação clínica de outros tumores primários que têm sido descritos na literatura variando de 4% a 26% (**LEÓN et al 2000; PEARSON & KEITH 1989; ANDRADE et al 2000**).

A incidência de metástases à distância em pacientes com câncer laríngeo varia na literatura de 1,2% a 36% (**FOOTE et al 1989; SUITS et al 1996; SPECTOR et al 1999; BRENNER et al 2000**)

LEON et al (2000) descreveram que 84% dos pacientes que desenvolvem metástases pulmonares tendo controle loco-regional do primário as apresentam dentro de um período de 2 anos. Os pacientes mais propensos a apresentar estas metástases são especificamente os que apresentam maior tempo sobrevida, sendo em sua maioria portadores de tumores de estadiamentos precoces devido ao maior controle da doença.

NARAYANA et al (1998) descrevem o pulmão como o sítio de maior incidência de segundo tumor primário em pacientes com câncer de laringe, chegando a 44% em 10 anos e liderando as causas de óbito em pacientes com tumores diagnosticados em estádios precoces de câncer de laringe. Achado semelhante foi anteriormente obtido por **KOWALSKI et al** (1993) que observaram ser o segundo tumor primário a causa mais freqüente de óbito que a neoplasia laríngea glótica nos estádios I e II tratados por cirurgia ou radioterapia. **ALBRIGHT et al** (2001) encontraram um risco até 4 vezes maior de desenvolvimento de segundo tumor primário pulmonar em idosos tratados por câncer de laringe anteriormente.

A diferença dentre uma metástase pulmonar à distância e de um tumor pulmonar primário é de difícil diagnóstico, sendo necessário a adoção de critérios clínicos e radiológicos para esta diferenciação, no entanto mesmo nas controvérsias, os estudos genéticos e imunohistoquímicos atuais têm sido falhos (**TABOR et al** 2002; **KISHIRO et al** 2002; **KURIAKOSE et al** 2002)

Constatando-se que a literatura apresenta-se controversa na descrição de complicações pulmonares envolvendo pacientes submetidos a laringectomias parciais e pouco se conhece sobre o risco dessa complicação no pacientes submetidos a laringectomias totais por carcinoma de laringe e que até o presente momento não há relatos específicos com grupos de estudo homogêneos de uma mesma instituição, parece-nos importante estudar os fatores de risco para complicações pulmonares em pacientes laringectomizados por câncer de laringe. Os resultados obtidos podem fornecer subsídios para a elaboração de medidas preventivas ou até mesmo modificar a indicação terapêutica, tendo em vista que estas complicações podem levar ao óbito.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Antecedentes Históricos do Tratamento do Câncer de Laringe

A revisão apontada destaca alguns eventos e publicações relevantes nacionais e internacionais, sem a pretensão de esgotar o assunto, mas sim de fornecer um panorama do desenvolvimento do tratamento do câncer de laringe e as implicações das complicações pulmonares.

Vários fatores e descobertas se somaram no século XIX permitindo as primeiras intervenções cirúrgicas para exérese do câncer de laringe. O período foi caracterizado como de revoluções no campo da experimentação científica, fomentados e amparados pela revolução industrial, propiciando o crescimento cultural e intelectual, incluindo a medicina (STELL 1975).

Em 1854 Manuel Garcia, um professor de canto, desenvolveu a técnica da laringoscopia, utilizando-se de dois espelhos, descrevendo seus achados que foram aceitos universalmente no meio médico (ALBERTI 1975). A Czernack, a partir de 1857, atribui-se à criação da laringoscopia indireta através de luz artificial, e Mackenzie difundiu as várias técnicas diagnósticas e terapêuticas de exploração da laringe (BASTIAN *et al* 1989).

Após o lançamento do livro “Cell Pathology” em 1858 por Virchow fundamentava-se a histopatologia associada ao aparecimento da anestesia induzida pelo éter e, com a melhoria das técnicas de exame da laringe, fechava-se a base para a realização das primeiras cirurgias sobre a laringe.

Em 1853 Buck relatou a ressecção de um tumor laríngeo através de laringofissura sem anestesia. O paciente faleceu por insuficiência respiratória 18 meses depois. Seguiram-se outros 42 relatos de casos tratados pela mesma técnica. Czerny conduziu um trabalho experimental em cães em 1870, realizando laringectomia total com resultados desastrosos pois 4 de 5 animais morreram,

concluindo erroneamente que este tipo de operação não seria tolerado pelo ser humano (**STELL** 1975).

A primeira laringectomia total por câncer descrita na literatura foi realizada por Billroth em 1873, em um paciente previamente submetido a uma hemilaringectomia. A anestesia foi dada através de traqueostomia e com cânula de Trendelenburg criada com um balão insuflável. Havendo recidiva do tumor três meses depois evidenciado após o exame da laringe sob anestesia geral, Billroth optou por realizar a totalização da laringectomia, tomando cuidado para evitar a aspiração traqueal de sangue durante o ato cirúrgico. A mucosa faríngea não foi suturada deixando-se uma fístula mucocutânea. O paciente sobreviveu apenas por 7 meses falecendo de recidiva do câncer (**STELL** 1975; **HOLINGER** 1975).

Em 1875 Bottini realizou a primeira laringectomia com sucesso tendo o paciente sobrevivido por 10 anos. O coto traqueal foi deixado livre, sem suturas e a faringe aberta para cicatrização por segunda intenção (**HOLINGER** 1975).

Von Langenbeck foi o primeiro cirurgião a combinar o esvaziamento cervical com a laringectomia total para a ressecção de um tumor invadindo a laringe, epiglote, base de língua, paredes laterais de faringe e parte do esôfago. O paciente faleceu 4 meses depois na segunda cirurgia para ressecção de uma metástase cervical contralateral (**STELL** 1975).

As estatísticas reportadas no século XIX apontavam, segundo Gluck em 1880, para mortalidade operatória de 54 % em período de 1870 a 1880. Pior ainda referia Foulis em 1881 após coletar na literatura 32 laringectomias, incluindo totais e parciais, que nenhum paciente estava vivo ao final de um ano (**HOLINGER** 1975).

A mortalidade alta, tanto operatória como pós-operatória, devia-se, entre outros fatores, à não seleção dos pacientes para determinada modalidade cirúrgica, pela carência de um sistema de classificação pela localização anatômica do tumor, falta de entendimento da evolução natural dos tumores e carência de técnicas cirúrgicas refinadas para o tratamento destes tumores, problemas próprios de um período em que se iniciava toda uma especialidade médica.

Importante passo neste sentido foi dado por Gluck em 1881: a laringectomia em dois estágios, compreendendo no primeiro uma traqueostomia com a sutura da traquéia seccionada à pele e no segundo, após duas semanas, a ressecção da laringe e

o defeito na faringe suturado. Esta técnica aliada à cânula de Trendelenburg foi decisiva para evitar a complicação mais temida que era a pneumonia aspirativa (**STELL** 1975).

Apesar destes avanços, as estatísticas de mortalidade não mudaram muito nos anos que se seguiram, assim como descreve Zesas, com mortalidade operatória de 45% a 50% no período de 1876 a 1886, fato idêntico demonstrado em 1888 por Sendziak em 110 laringectomias (**HOLINGER** 1975).

Na América do Sul, Cassanello (Uruguai) realizou em 1886 a primeira laringectomia total sem intercorrências e Perez (Argentina) realizou a segunda laringectomia total em 1893. No Brasil, Bulhões realizou a primeira laringectomia total em 1897 (**BARRETO** 1975).

Em 1902 Delavan enfatiza a ressecção dos linfonodos durante a laringectomia após observar numerosas recidivas loco-regionais, descrevendo ainda o uso do radium para os pacientes com recidiva local. Contrariamente, Butlin em 1908, descreve a ressecção dos linfonodos em uma segunda operação com “bons resultados”, fato concordado por outros seguidores como Tapia, Hoshino, Moure e MacKenty (**HOLINGER** 1975).

Em 1901 uma revisão da literatura realizada por Kraus evidenciava que os índices de cura para o câncer de laringe não haviam se alterado, sendo de apenas de 13% a sobrevida em um ano em 400 laringectomias totais realizadas, apesar do avanço nas técnicas cirúrgicas onde a mortalidade operatória decresceu razoavelmente. Este fato foi demonstrado por Gluck, pois dos últimos 63 pacientes (de um total de 170) todos sobreviveram ao ato operatório (**HOLINGER** 1975).

Após a descoberta dos raios-X por Roentgen em 1895 surgiu uma outra especialidade médica, a radioterapia. Seu desenvolvimento foi rápido por ter sido considerado como conservadora para tratamento dos tumores. Os pioneiros nestes tratamentos foram Turner, Leland, Delavan, Fletcher Ingals, Payson Clark e Scheppegrell (1902), Lowe e Dobson (1903) (**LEDERMAN** 1975). A controvérsia sobre qual tratamento cirúrgico realizar, se radical ou conservador acirrou-se após o uso da radiação para os tumores de laringe.

Conquanto houvesse cirurgias com visão conservadora, outros se tornaram mais radicais em relação ao tratamento do câncer de laringe. Cita-se Cunning, Crile,

Mackenty e Jackson, Trotter, Bocca e Arslan, Leroux-Robert e Portmann. Nesta época, a melhoria das técnicas anestésicas, o uso de antibióticos, a criteriosa seleção de pacientes para o pré-operatório e o desenvolvimento de clínicas onde o paciente laringectomizado poderia ser reabilitado determinou um aumento da sobrevivência do paciente operado, criando oportunidades para discussão e ênfase sobre a radicalidade da cirurgia (**HOLINGER** 1975).

As laringectomias parciais apresentaram desenvolvimento paralelo aos das laringectomias totais, o aperfeiçoamento de suas várias técnicas iniciou-se a partir do primeiro quarto do século XX, com as escolas de Gluck-Soerensen, Thomson, Trotter, Lynch, Jackson e Tucker (**HOLINGER** 1975).

Dentre as complicações temidas das laringectomias parciais estava a aspiração com conseqüente pneumonia mais evidente com a técnica de laringectomia parcial horizontal. As melhorias desta técnica foram realizadas por seus proponentes criando novas escolas que proporcionaram diminuição das complicações pulmonares como as obtidas por **OGURA** (1958) e **ALONSO** (1947), dentre outras laringectomias parciais como a laringofissura e hemilaringectomias **JACKSON & NORRIS** (1945) e **HOLINGER** (1975).

Dentre as evoluções das laringectomias parciais na América do Sul podemos citar Perez (Argentina) que em 1900 realiza a cordectomia através da tirotomia. Outras hemilaringectomias foram realizadas por Miranda em 1923, Marinho em 1924 e Vasconcelos e Barretto em 1944. Em 1939, Alonso (Uruguai) realiza a primeira laringectomia supraglótica após minucioso estudo embriológico e anatômico. Suarez (Argentina) desde 1952 torna-se importante cirurgião especializado em laringectomias parciais, tendo realizado cerca de 580 casos até 1962 (**BARRETO** 1975; **REGULES** 1984).

O esvaziamento cervical uni ou bilateral simultâneo à laringectomia total passou a ser considerado em casos de linfonodos clinicamente palpáveis após trabalhos publicados em 1944 por Sylvestre-Benis (Argentina). Porém Alonso, a partir de 1952, enfatizou o uso do esvaziamento cervical considerando a localização do tumor e a sua extensão além da presença clínica de linfonodos cervicais. No Brasil, Barbosa em 1956, sistematizou a técnica do esvaziamento cervical

defendendo a excisão da lesão primária em continuidade com o produto do esvaziamento sem óbitos em 52 laringectomias (**BARBOSA & SANVITTO** 1967).

Com a melhor compreensão da história natural do câncer de laringe, com os achados anatômicos dos cortes seriados de laringectomias (**KIRCHNER** 1969; **KIRCHNER & SOM** 1971) e estudos que justifiquem a conservação laríngea no tratamento oncológico (**ROBBINS & MICHAELS** 1985; **BRASNU et al** 1990), além do desenvolvimento de novas técnicas de laringectomias (**PEARSON et al** 1980; **OLSEN & DeSANTO** 1990) nos anos recentes, aliados aos avanços da radioterapia e quimioterapia (**HARWOOD et al** 1983; **SPAULDING et al** 1989; **DEPARTMENT of VETERANS AFFAIRS LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP** 1991; **BURKE et al** 1997; **SPECTOR et al** 1999; **AMDUR et al** 2000; **LEON et al** 2001), o tratamento do câncer de laringe foi sendo gradualmente estabelecido até se chegar ao padrão atual.

A ênfase está na cura com preservação funcional. Assim, utiliza-se laringectomias parciais quando exequíveis ou a radioterapia exclusiva em tumores iniciais e a laringectomia total (com ou sem esvaziamento cervical) associada ou não à radioterapia pós-operatória ou a associação de radio-quimioterapia com finalidade de preservação de órgãos em determinados pacientes (**DEPARTMENT of VETERANS AFFAIRS LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP** 1991).

2.2 Complicações Cirúrgicas

O termo “*Complicação*” tem seu registro no Novo Dicionário da Língua Portuguesa como: “1- Ação ou ato de complicar (-se); 2- Estado ou caráter do que é complicado; 3- Dificuldade, embaraço, obstáculo; 4- *Med.* Superveniência de afecções que dificultam o tratamento de doença já existente.”, deriva pois do termo em latim “*Complicare*” onde se lê “tornar-se confuso, dificultar a compreensão das coisas ou a resolução de” (FERREIRA 1999). SHAHEEN *et al* (1989) apud EVANS (1989) definiram as complicações cirúrgicas “como o desenvolvimento de eventos que geralmente levam ao detrimento do paciente no ato cirúrgico ou durante o período do pós-operatório”.

Nas últimas décadas com os numerosos avanços e desenvolvimentos técnico-científicos houve um aumento na segurança operatória, diminuindo o risco de complicações a um nível aceitável universalmente. Inclui-se o uso ponderado de antibióticos, bem como a descoberta de novos antimicrobianos, avanços nas técnicas cirúrgicas, de transfusão, disponibilidade de Unidades Terapia Intensiva, no melhor conhecimento da evolução de cada doença, nos critérios rígidos de indicação para cada tratamento cirúrgico e no conhecimento da influência das comorbidades (BOGAERT *et al* 1983; LACY & PICCIRILLO 1998; BECKHART *et al* (1994); NARAYANA *et al* 1998; DE MELO *et al* 2001).

DONALD (1978) ressaltava que as complicações decorrentes das diversas modalidades de tratamento se somavam e tornavam-se confusas na literatura, variando conforme as definições dadas por cada autor. Comparou o tratamento radioterápico pré e pós-operatório e a cirurgia de resgate, analisando dados clínicos e tipos de complicações em 82 pacientes submetidos aos diversos tipos de cirurgia para câncer de cabeça e pescoço. Destes, 14 pacientes tinham como sítio primário a laringe, dos quais 4 receberam radioterapia pré-operatória, 2 radioterapia pós-operatória e 8 cirurgia de resgate. Definiu como critério para complicações maiores a presença de ruptura de carótida, fístula persistente, grande perda de retalhos, grandes deiscências e osteoradionecrose; para as complicações menores incluiu fístulas de pequena duração, deiscências pequenas e infecção de ferida operatória. Concluiu que

o grupo submetido a radioterapia prévia apresentou 30% de complicações maiores ao passo que no grupo de radioterapia pós-operatória o índice foi de 4%.

Em 1979 **YODER et al** (1979) publicaram a análise de complicações infecciosas ou não em uma série de 156 pacientes submetidos a grandes cirurgias em cabeça e pescoço. Definiram por infecciosas as complicações com agentes bacterianos presentes em cultura de feridas. Para os casos de cirurgia em laringe encontrou índices de 27% de complicação tanto para pacientes irradiados como para não irradiados submetidos a esvaziamento cervical concomitante. Em pacientes não submetidos a esvaziamento cervical encontraram taxa de 23% para os não irradiados e de 50% para os irradiados. Apresentaram taxa total de 33% de complicação. Os autores não especificaram os tipos de cirurgia realizados para laringe e tampouco esmiuçaram dentre as complicações quais foram os pertencentes ao grupo de laringectomizados.

As complicações pós-operatórias continuam existindo, apesar dos esforços para sua prevenção e pronto reconhecimento. Em 1988, **BUCK et al** (1988) apud **EVANS** (1989) relataram em estudos envolvendo três hospitais da Inglaterra 195 mortes que poderiam ter sido evitadas em 500.000 operações realizadas, um índice de morte peri-operatória de 0,039%.

TORNABELL et al (1984) classificaram as complicações em intraoperatórias e pós-operatórias, estas últimas em imediatas e tardias. Concluem que a técnica cirúrgica primorosa, a preparação clínica do paciente, a profilaxia antibiótica e os cuidados pós-operatórios são de extrema valia para se evitar complicações.

EVANS (1989) divide as complicações em imediatas (subdivididas ainda em menores e fatais), progressivas e tardias. Descrevem os fatores associados às complicações (inevitáveis e preveníveis). Concluem que a prática cirúrgica tem pouco espaço para erros e nenhum para complacência.

COLEMAN III (1986) dividiu as complicações em cirurgia de cabeça e pescoço em anatômicas, fisiológicas, de ordem técnica e finalmente complicações funcionais. Considera as complicações pós-operatórias de ordem técnica as de maior gravidade e de ocorrência comum. Ressalta que não menos importante do que reconhecer e prevenir as complicações, são as medidas para impedir que resultem em

piora do paciente. Enfatiza ainda que o ponto crucial para o reconhecimento de uma complicação permanece na diferenciação entre as catastróficas e as não catastróficas, visando a preservação da integridade da vida do paciente (**Quadro 1**).

Quadro 1- Complicações em Cirurgia de Cabeça e Pescoço *

I - Anatômicas	
A- Paralisias de nervos	1-Acessório 2-Ramos motores do plexo cervical 3-Frênico 4-Vago 5-Laringeo inferior 6-Facial 7-Ramo mandibular do facial 8-Hipoglosso 9-Lingual 10-Mentoneano 11-Alveolar inferior 12-Milohiódeo
B-Ducto Torácico	
II - Fisiológicas	
A- Hipotireoidismo	
B- Hipoparatiroidismo	
C- Edema Cerebral	
D- Linfedema	
E- Alterações da glândula parótida	
III - Técnicas	
F- Respiratórias	1- Pneumotórax 2- Obstrução aérea aguda 3- Hematoma 4- Complicações da traqueostomia 5- Enfisema subcutâneo 6- Fístula traqueoinominada
G- Infeciosas	1- Infecção de ferida operatória 2- Osteomielite-osteoradionecrose
H- Isquemias	1- Deiscência de sutura 2- Necrose de retalhos 3- Ruptura de carótida
IV - Funcionais	
I- Obstrução aérea crônica	
J- Pneumonia aspirativa	
K- Disfagia	
L- Disfonia	
M- Depressão	

Adaptado de Coleman III JJ. Complications in Head and Neck Surgery. Surgical Clinics of North America 1986;66(1):149-167.

GIROD *et al* (1995) classificaram as complicações em infecciosas e não infecciosas, relacionadas ou não à ferida operatória. Enfatizaram que as

complicações infecciosas são extremamente freqüentes quando o campo operatório é contaminado por secreções orofaríngeas. Encontraram complicações em 63% dos casos, dos quais 13% (20/159) eram pneumonia. Indicam o uso de antibioticoterapia profilática para prevenção das complicações infecciosas.

WEISSLER (1997) menciona que as complicações resultantes do tratamento do câncer laríngeo podem ser divididas de diversos modos (**Quadro 2**) e relata que apesar do conhecimento técnico, as complicações podem ocorrer, e que além da pronta identificação do problema, o cirurgião deve ter uma vasta compreensão da doença, familiaridade com o tratamento e manter uma atitude de antecipação perante a complicação para seu melhor manejo. Enfatiza que, quando piora o curso da complicação, o cirurgião deve ter mente a distinção do tratamento do paciente e do tratamento específico da doença, onde muitas vezes julgamentos errôneos podem custar a vida. Enfatizou que a aspiração é uma complicação clássica das laringectomias horizontais supraglóticas, porém não relacionou os diversos tipos de complicações dentre os variados tipos de laringectomias.

Quadro 2- Complicações do tratamento do câncer laríngeo *

<p>I- Complicações Pré-operatórias 1- Obstrução da via aérea 2- Falha do diagnóstico</p> <p>II- Complicações Cirúrgicas 1-Laringectomia Parcial I- Má qualidade da voz II- Aspiração III- Via aérea inadequada</p> <p>2-Laringectomia Total A-Fístula salivar/ Infecção da ferida B-Estenose do traqueostoma C-Disfagia</p> <p>3-Complicações Cervicais A-Esvaziamento Cervical Bilateral B-Ruptura de carótida C-Fístula quilosa</p>	<p>III- Complicações a Radioterapia 1-Precoce A-Mucosite B-Dermatite</p> <p>2-Tardia A-Fibrose B-Necrose Laríngea C-Edema crônico, via aérea inadequada D-Estenose do traqueostoma</p> <p>IV-Complicações da Quimioterapia 1-Mucosite 2-Distúrbio gastrointestinal 3-Perda auditiva 4-Supressão de medula óssea 5-Cegueira 6-Aumento da pressão intracraniana 7-Linfedema crônico e estase venosa</p>
--	---

* Adaptado de Weessler MC. Management of complications resulting from laryngeal cancer treatment. In Current Concepts in Laryngeal Cancer II. Otolaryngologic Clinics of North America WB Saunders eds.1997;30(2):269-277.

2.3 Complicações Pulmonares em Pacientes Submetidos a Laringectomias

As complicações pulmonares pós laringectomias são descritas desde os primórdios deste tipo de cirurgia. No início as preocupações maiores tiveram foco na aspiração maciça de sangue durante o ato operatório, como relata Gussenbauer em 1873, na descrição da laringectomia total realizada por Billroth. Durante a cirurgia o paciente foi diversas vezes acordado permitindo-o tossir para clarear a árvore traqueobrônquica de sangue e secreções. Um avanço significativo foi a invenção da cânula de Trendelenburg, desenvolvida para a anestesia através da laringe em pacientes onde por meio de um sistema rudimentar valvulado permitia-se a insuflação de ar dentro de um balão ao redor da cânula evitando o escape de gases anestésicos e conseqüentemente isolando a traquéia e brônquios de secreções provindas do trato aerodigestivo superior (STELL 1975).

Os relatos claros sobre as complicações pulmonares nos anos iniciais da literatura são escassos, muitas vezes referindo-se ao número de pacientes com complicações como um todo e não se especificando os tipos de complicações, em outras relatando o número de complicações porém em casuísticas pequenas para determinado tipo de tratamento cirúrgico.

JACKSON & JACKSON (1939) referem-se à pneumonia como a complicação respiratória rara para aqueles tempos, tendo sido muito comum e temida anteriormente, relatando por suas observações que a maioria dos casos descritos como pneumonias pós-operatórias poderiam ser devido a atelectasia pulmonar que ocorreu em apenas um caso operado por laringofissura e cordectomia. Os autores não relataram em quantos outros casos de laringectomia total houve complicação. Orientaram nos casos de anestesia geral não abolir completamente o reflexo da tosse por considerá-lo como o “cão de guarda dos pulmões”, bem como a freqüente aspiração do traqueostoma e remoção das secreções no pós-operatório imediato.

JACKSON & NORRIS (1945) descreveram em uma série de 148 pacientes operados por laringofissura um índice de complicação pulmonar (broncopneumonia)

de 0,6%, ressaltando a preferência por anestesia local para estes pacientes. Porém, na série de 70 pacientes submetidos a laringectomia total no mesmo período, não descreveram quantas e quais foram as complicações pulmonares.

ALONSO (1947) descreveu a inadequação da faringotomia e a contra-indicação da laringofissura para ressecção do câncer da supraglote, sob risco de recidiva do tumor bem como da pneumonia aspirativa pela tentativa do paciente de deglutir o alimento.

Para **WALZL & BROYLES** (1948), não houve evidência de complicações pulmonares em técnica descrita em 1948 para laringectomia total subpericondral em 27 pacientes operados. Atribuem os resultados ao instrumento utilizado (clampe) durante o ato operatório impedindo as secreções provindas da orofaringe de contaminar o campo cirúrgico na retirada da laringe. Em nosso meio **BARRETTO** (1943) havia descrito a mesma técnica sem entretanto correlacionar com complicações pulmonares intra e pós-operatórias.

OGURA (1958), contribui para a diminuição de complicações pós-operatórias ao aprimorar a técnica de laringectomia supraglótica descrita por Alonso na qual realiza o fechamento primário do faringostoma associado ao esvaziamento cervical. No entanto não relata a incidência destas complicações no pequeno número de pacientes descritos.

BARBOSA et al (1962) relataram em 117 laringectomias e ou faringolaringectomias com esvaziamentos cervicais em uma grande série de 500 pacientes submetidos a esvaziamentos cervicais, onde apresentaram índice de mortalidade operatória de 5%, e diversas complicações que ocorreram em 66% dos casos. As complicações pulmonares pós-operatórias foram descritas em 4% (23/537) e a mortalidade pós-operatória por complicações pulmonares em 2% (10/537). Estas se relacionaram apenas a todo o conjunto de pacientes submetidos a esvaziamentos cervicais, não sendo discriminadas por tipo de cirurgia laríngea para o tumor primário.

TUCKER (1977) demonstraram que os índices de complicação pós-operatórias em 27 pacientes com mais de 65 anos (definidos como fístulas, deiscências e ruptura de carótidas), separadamente para hemilaringectomias verticais foram de 0%, e para as laringectomias supraglóticas de 13%. Não descrevem,

entretanto, as complicações pulmonares deste estudo, concluindo que este grupo populacional não apresenta risco maior que na literatura quando bem selecionado, mas que a taxa global de complicações foi 11%.

Neste sentido **MCGUIRT** *et al* (1977) pormenorizam o assunto em seu relato de complicações e mortalidade operatórias em 162 pacientes. Definem as complicações como sendo maiores, menores e médicas (aqui também incluído as complicações pulmonares, porém não discriminado os tipos e quantidades das mesmas). A mortalidade operatória devido à broncopneumonia como uma complicação maior ocorreu em 4 pacientes (2% dos casos). Tiveram ainda uma taxa de complicações maior na população com mais de 70 anos quando comparado à população de menor idade.

SORENSEN *et al* (1980) descrevem as complicações advindas de laringectomias parciais em 80 pacientes, sendo 65 irradiados previamente. Encontraram complicações em 6% dos casos (4/70 pacientes) no grupo de hemilaringectomias verticais, sendo todas fístulas e sem complicações pulmonares. No entanto, no grupo das laringectomias horizontais supraglóticas, um índice de 80% de complicações pulmonares e de fístulas (8/10 pacientes) levou-os a concluir que esta cirurgia deve ser evitada em casos de resgate após a radioterapia, preferindo-se a laringectomia total. Entretanto, não descrevem os tipos de complicações pulmonares neste último grupo, julgando serem provenientes de aspiração.

Outros relatos, conforme **Quadro 3**, na descrição de suas séries em diversos sítios anatômicos de câncer na laringe também são falhos ao tentar esclarecer os tipos de complicações pulmonares, bem como os resultados não apresentam uniformidade, variando de 3,5% a 60%.

QUADRO 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PULMONARES EM LARINGECTOMIAS NO PERÍODO DE 1984 A 2000

Autores	Número Total de pacientes	Sítio de Primário	Tipo de Cirurgia Inicial (N) *	de Radioterapia Inicial	Número de Complicações	Porcentagem de Complicações	Complicações Pulmonares N(%)	Outras Complicações	Óbitos por Complicações
Kaplan et al 1984	285	Glote	LT – 37 LP – 7	195	11	3,5%	Nenhuma	11	2
Maceri et al 1985	260	Supraglote	LP – 33	36	7	21,2%	7 (100%)	Nenhuma	7
Robbins et al 1988	139	Supraglote	LT – 24 LP- 34	81	14	41%	4 (12%)	7	1
DeSanto et al 1989	28	Supraglote	LNT – 28	Nenhum	10	35,7%	3 (10,7%)	Não descrito	Nenhum
Lee et al 1990	404	Supraglote	LP – 60	Nenhum	25	41,5%	5 (20%)	20	2
Weber et al 1993	99	Laringe e Hipofaringe	Não discriminado	Não discriminado	24	22,2%	12 (12%)	12	0
Beckhart et al 1994	46	Supraglote	LP – 46	Nenhum	28	60,8%	13 (28%)	Não descrito	Nenhum
Suits et al 1996	39	Glote (13) Supraglote (11)	LP – 24	Nenhum	17	43,5%	8 (21%)	Não descrito	Nenhum
Andrade et al 2000	42	Laringe (37)**	LNT – 37	Nenhum	13	28,9%	1 (2,4%)	Nenhum	Nenhum

* LT - Laringectomia total; LP – Laringectomia Parcial; LNT – Laringectomia Near Total ; ** Não descrito por área anatômica

Na tentativa de se analisar as complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em cabeça e pescoço **RAO et al** (1992), em estudo prospectivo de 73 pacientes, dos quais 13 pacientes submetidos a laringectomias e 37 a traqueostomias, identificaram complicações pulmonares em 46% do total, sendo 15% maiores e 23% menores. Descrevem aqui as complicações menores como sendo roncos e sibilos necessitando de tratamento e as complicações maiores como ventilação dependente por mais de 12 horas ou pneumonia. Concluem que a idade, história do tabagismo, pressão parcial de oxigênio, função pulmonar VEF1 e classificação de Roizen (**FAN et al** 1987) são preditivas para complicações pulmonares neste estudo. Entretanto, os autores não avaliam as complicações em determinados tipos de laringectomia e não consideram o estadiamento TNM neste estudo.

WEBER et al (1993) descreveram infecções não-cirúrgicas em 225 pacientes submetidos a cirurgias em cabeça e pescoço dos quais 99 em laringe e hipofaringe e definiram como infecção pulmonar a pneumonia com secreção purulenta e infiltrado pulmonar demonstrável à radiografia de tórax e traqueobronquite como secreção purulenta na ausência de infiltrado à radiografia. Correlacionam as complicações pulmonares ao consumo de tabaco. Concluem ser a etiologia provavelmente multifatorial, dependente do sítio primário, metástases regionais, duração da cirurgia, consumo de álcool e tabaco, e necessidade de transfusão sanguínea.

PELCZAR et al (1993) identificaram pacientes de alto e baixo risco baseado em escala de atividade específica onde são classificados como alto risco as classes III e IV da escala e baixo risco as escalas I e II. Dentre os pacientes de alto risco, a pneumonia esteve presente em 28% (13/47) em relação a 7% (5/72) dos pacientes de baixo risco. Justificam ser a pneumonia a mais freqüente complicação devido ao fato de haver comprometimento da via aérea após a ressecção tumoral, com ausência ou edema dos músculos constritores da faringe e ou da base de língua levando à aspiração. Além disto, referem a perda dos reflexos da glote e interrupção das vias neurais quando de laringectomias parciais, ocorrendo independente das condições médicas pré-operatórias. Os autores relatam, porém não discriminam, os índices de complicação por tipo de cirurgia laríngea, sendo que no estudo mais de uma complicação foi relatada para cada paciente.

KOWALSKI et al (1994), em estudo caso-controle sobre as complicações e sobrevida dos idosos submetidos a cirurgia de cabeça e pescoço, descrevem igual incidência de complicações pulmonares para ambos grupos, na ordem de 12% (14/115), porém não definem quais os tipos de complicações.

SUITS et al (1996) relacionam a presença de complicação pulmonar (pneumonia) com a aspiração decorrente da ressecção e definem, na sua série de trinta e cinco pacientes submetidos a laringectomia “near-total”, aspiração pós-operatória como sendo mínima ou nenhuma quando não havia sintomas, moderada quando ocasionava tosse (não quantificado) e severa quando resultava em pneumonia ou impedia a deglutição oral. Encontraram aspiração severa em 21% dos casos, correlacionando com a presença de fístula faringocutânea. Novamente não é claro a quantidade de pacientes que tiveram aspiração severa resultando em pneumonia.

BENTZ et al (2000) em estudo sobre complicações pulmonares em pacientes com câncer em cabeça e pescoço e pulmão concomitantes encontraram 75 pacientes e definiram as complicações pulmonares como: atelectasia significativa clinicamente necessitando intervenção para tratamento, derrame pleural, pneumotórax prolongado, pneumonia, morte por falência cardiopulmonar, aspiração severa e fístula traqueofaríngea. **DESLAURIERS et al** (1994), classificaram as complicações pulmonares em dois grupos; maiores e menores. As complicações menores são os eventos que não têm impacto clínico significativo, como atelectasia, derrame pleural, pneumotórax e arritmias que respondem ao tratamento. As complicações maiores são todas as outras que não se encaixam nesta definição. **BENTZ et al** (2000) relataram que sua classificação difere da anterior por incluir hemoptise e bronquite. De qualquer modo este estudo discrimina 12 laringectomias, dos quais 11 foram totais, todos com alguma complicação pulmonar. Trinta e seis por cento (4 pacientes) tiveram complicações maiores. A incidência global de complicação foi de 97%, justificada no artigo por alterações anatômicas, perda da glote, pressão subglótica, função expiratória e capacidade vital diminuída nestes pacientes, ocasionando atelectasia e predispondo a pneumonias. Porém não esclarecem o motivo pela qual todos os pacientes submetidos a laringectomias totais em outras séries, que têm as mesmas alterações, não apresentem tais níveis de incidência.

2.4 Metástases Pulmonares de Tumor Primário em Laringe

A incidência de metástases à distância em pacientes com câncer laríngeo varia na literatura de 1,2% a 36% (**FOOTE et al 1989; SPAULDING et al 1989; YUEN et al 1995; MOE et al 1996; SUITS et al 1996; SPECTOR et al 1999; BRENNER et al 2000; LEON et al 2000**). A maioria dos estudos limita-se a apenas relacionar em seus resultados a incidência das metástases à distância, e poucos trabalhos enfocam especificamente a incidência e tampouco os fatores de risco para a apresentação de metástases pulmonares em pacientes laringectomizados (**BRENNER et al 2000; SPECTOR et al 1999**).

Os critérios essenciais no diagnóstico diferencial de um tumor primário pulmonar de uma metástase pulmonar provinda de um carcinoma foram propostos inicialmente por **PASS & DONIGTON (1997)** que relacionaram os exames radiológicos (radiografia simples de tórax e tomografia computadorizada de tórax); por **LIBSHITZ et al (1982)** com a avaliação dos sintomas como hemoptise, dispnéia progressiva, dor torácica e emagrecimento; por **GASBY (1985)** e na qual relacionaram os exames diagnósticos como a broncoscopia com lavado brônquico, punção do(s) nódulo(s) ou líquido pleural com exame citológico.

Estes critérios são utilizados corretamente na avaliação de nódulos pulmonares em pacientes com antecedente de câncer com a possibilidade de apresentarem metástases pulmonares ou um tumor primário pulmonar. No entanto, são falhos para a detecção inicial de pacientes sem metástases pulmonares que após o tratamento cirúrgico apresentam nódulo(s) pulmonar(es) dentro de um intervalo de seis meses (tumor sincrônico) e em alguns casos também para avaliação de pacientes portadores de tumores metacrônicos.

DI NICOLA & FIORELLA (1995) apresentaram uma série de 1053 pacientes tratados cirurgicamente para o câncer de laringe, relatando uma incidência de 29% (23/1.053) de segundo tumores primários pulmonares, e correlacionando a presença de segundo tumores primários pulmonares e metástases pulmonares à distância naqueles pacientes que apresentaram tumores em supraglote, metástases na região cérvico-lateral ou nos pacientes que tiveram ruptura capsular dos linfonodos.

Concluem que o seguimento clínico com exame loco-regional adequado deve ser sempre realizado.

KURIAKOSE et al (2002) estudaram pacientes com carcinomas em cabeça e pescoço e a presença de câncer pulmonar sincrônicos visando esclarecer as condutas a serem adotadas neste grupo de pacientes. Relataram incidência de 0,014 (42/2964) de tumores sincrônicos, porém não especificaram em seu estudo os critérios adotados para nomear o tumor pulmonar como sendo primário ou uma metástase à distância e tampouco incluíram um número significativamente grande de pacientes portadores de carcinoma de laringe somente. Descreveram ainda a sobrevida em cinco anos de 47% para o grupo de tumores sincrônicos tratado com intenção curativa e de apenas 13% para o grupo tratado paliativamente.

Neste sentido **LEON et al** (2000) descreveram que 84% dos pacientes que desenvolvem metástases tendo controle loco-regional do primário as apresentam dentro de um período de 2 anos. Os pacientes mais propensos a apresentar estas metástases são especificamente os que apresentam maior tempo sobrevida, sendo em sua maioria portadores de tumores de estadiamentos precoces devido ao maior controle da doença.

Além de estudos clínicos e radiológicos, a diferença dentre uma metástase pulmonar à distância e de um tumor pulmonar primário à luz de estudos genéticos e imunohistoquímicos tem sido objeto de muita controvérsia.

Um estudo da progressão de alterações genéticas do TP53 e de padrões de perda de heterozigocidade em carcinomas de cabeça e pescoço realizado por **TABOR et al** (2002) sugere que o desenvolvimento de metástases à distância está relacionado diretamente às características do tumor primário e não às dos linfonodos acometidos, sendo forte evidência para explicar a incidência maior de metástases à distância pulmonares em pacientes com estadiamento precoce de laringe sem metástases regionais. Porém **TOOMEY et al** (2001) em estudo relacionando a enzima telomerase e angiogênese em pacientes com câncer pulmonar não encontrou estes fatores como sendo prognósticos e sim o status linfonodal e o tamanho do tumor primário, no entanto, associaram a presença da telomerase nas metástases sugerindo que a enzima telomerase participa no processo metastático destes cânceres.

Recentemente a utilização da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com FDG (fluorine-18-fluorodeoxiglicose) têm sido de extrema valia na diferenciação radiológica de lesões tumorais pulmonares malignas de benignas como citam **RIGO et al** (1996), orientando as punções aspirativas por agulha e determinando a evolução e escolha do tratamento (**SAFA et al** 1999), identificando as recidivas locais laringeas pós-operatórias durante o seguimento (**LOWE et al** 1999) e as metástases cervicais não diagnosticadas à tomografia computadorizada convencional (**BOHHUSLAVIZKI et al** 1999). Entretanto não houve estudo objetivando a diferenciação de metástases pulmonares provindas de um tumor primário em laringe e segundo tumores primários pulmonares.

A ocorrência de metástases à distância está relacionada também a diversos outros fatores, entre os quais a localização do tumor primário na laringe (**LEON et al** 2000; **BRENNER et al** 2001); o sítio de recidiva (**YUEN et al** 1995; **BRENNER et al** 2001); diferenciação histológica (**TROELL et al** 1995; **LEON et al** 2000); o estadiamento linfonodal prévio (**LEON et al** 2000; **FOOTE et al** 1989) e o número de linfonodos envolvidos (**MOE et al** 1996).

Outros fatores epidemiológicos como sexo, idade, consumo de tabaco e de álcool não parecem ser preditivos de metástases pulmonares conforme citam **LEON et al** (2000) e **MOE et al** (1996).

A importância no estudo dos fatores de risco e fatores prognósticos para detecção de metástases pulmonares em pacientes com câncer de laringe submetidos laringectomias reside no fato de poder se aumentar a sobrevida através da detecção precoce com a intervenção cirúrgica ou por radioterapia e quimioterapia, conforme citam **NICOLAI et al** (1997); **BREE et al** (2000) e **BRENNER et al** (2001).

2.5 Segundo Tumor Primário Pulmonar em Pacientes com Câncer de Laringe

A literatura relata a incidência de segundo tumores primários pulmonares em pacientes com câncer de laringe como variando de 1,4% a 39% (**SPECTOR et al** 1999; **NICOLAI et al** 1997; **SILVESTRI et al** 1994; **FUJITA et al** 1998; **ALBRIGHT et al** 2001; **KOWALSKI et al** 1996; **NARAYANA et al** 1998).

A definição de segundo tumor primário, em relação ao pulmão e ao câncer de laringe, apresenta falhas pois muitas vezes o tipo histológico do segundo tumor pulmonar é idêntico ao do câncer em laringe, não sendo possível diferenciá-los somente por meios clínicos, como referiram **BRENNER et al** (2001) na casuística de seus pacientes excluídos. Apesar de que critérios para o diagnóstico diferencial de um tumor primário pulmonar de uma metástase pulmonar provinda de um carcinoma foram propostos inicialmente por **LIBSHITZ et al** (1982), **GASBY** (1985) e **PASS & DONIGTON** (1997), como já citados anteriormente, relacionando dados clínicos como os exames radiológicos (radiografia simples de tórax e tomografia computadorizada de tórax), sintomas como hemoptise, dispnéia progressiva, dor torácica e emagrecimento e exames diagnósticos como a broncoscopia com lavado brônquico, punção do(s) nódulo(s) ou líquido pleural com exame citológico, não houve certeza o suficiente para diferenciar o segundo tumor primário pulmonar de uma metástase em muitos casos de nódulo único em pulmão.

A incidência de metástases à distância de carcinomas de laringe para os pulmões é alta, parecendo ser este o local anatômico mais comum como descreveram **NARAYANA et al** 1998.

Em um relato de caso **KOMISAR et al** (1991) não obtiveram conclusões a respeito da origem da lesão pulmonar em paciente portador de carcinoma de laringe obstrutivo da via aérea, concluindo que somente tipos histológicos diferentes poderiam diferenciar as duas lesões e que, no entanto, caso os tipos histológicos sejam os mesmos a resposta não seria encontrada.

Em uma série de 1.053 pacientes tratados cirurgicamente para o câncer e laringe, **DI NICOLA & FIORELLA** (1995) encontraram incidência de 29% de segundo tumores primário pulmonares, sem relação estatística com a sua extensão tumoral. No entanto, apresentaram correlação com o tipo de cirurgia (conservadora ou não) e com o sítio supraglote.

O diagnóstico clínico para a presença do segundo tumor primário por exames de imagem durante o seguimento dos pacientes apresenta-se por vezes falho, com a sensibilidade variando de 28% apenas para a radiografia simples de tórax (**BREE et al** 2000) a 50% (**TROELL et al** 1995). A tomografia computadorizada de tórax mostrou-se superior nesta detecção (**BREE et al** 2000), no entanto o critério final de diagnóstico ainda é o histopatológico por biópsia por punção ou o exame citológico por lavado brônquico, feitos atualmente com segurança e mínima morbidade.

Porém **HUANG et al** (2001) relataram em estudo de padrões de perda da heterozigocidade que um tumor primário pulmonar e as suas respectivas metástases apresentam o mesmo padrão destas perdas e contrariamente a maioria dos tumores síncronos e metácronos pulmonares não as apresentam. Concluem que a análise molecular como uma “impressão digital” do tumor pode ser de valia na diferenciação dentre metástases e segundo tumores primários permitindo a escolha adequada do tratamento. **PASSLICK** (2001) concorda com este estudo ao afirmar que um painel imunohistoquímico com anticorpos monoclonais pode ajudar a identificar os pacientes com evolução desfavorável diferenciando os tumores segundo primários de pulmão de metástases pulmonares. No entanto consideram necessários mais estudos nesta nova situação para revalidar os resultados.

Em relação à idade como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de segundo tumores primários em pulmão, **ALBRIGHT et al** (2001) relataram um risco 4 vezes maior na população acima de 40 anos portadoras de carcinomas de cabeça e pescoço.

Em relação ao estadiamento TNM, **KOWALSKI et al** (1993) relataram ser o segundo tumor primário a causa mais freqüente de morte em pacientes com câncer estádios I e II de glote; **FUJITA et al** (1998) concordaram em que o estadiamento precoce I tem risco de até 5,5 maior para apresentação de segundo tumor pulmonar. **SPECTOR et al** (1999) e **NARAYANA et al** (1998) relataram a associação da

quantidade e uso do tabaco com risco de morte por segundo tumor primário em pacientes estádios I de glote. No entanto, a maioria destes estudos foi realizado em estadiamentos precoces do câncer de laringe, e poucos autores estudaram os fatores de risco e prognósticos para apresentação de segundo tumores primários de pulmão em pacientes laringectomizados.

FERLITO *et al* (2001) encontraram uma incidência de até 66% de metástases pulmonares em pacientes com carcinoma em cabeça e pescoço, sendo maiores em pacientes com estadiamento avançado devido à invasão da veia jugular e de partes moles, ressaltando a difícil distinção dentre um segundo primário e de metástases de outro primário quando o nódulo pulmonar é único, enfatizando que o conhecimento da evolução natural dos tumores aliado ao seguimento adequado permanece importante para o planejamento terapêutico ideal nestes casos.

Conforme a literatura exposta, os fatores de risco para a apresentação de segundo tumores primários pulmonares e metástases pulmonares, especificamente no grupo de pacientes laringectomizados, não estão bem esclarecidos, sendo um dos objetivos desta tese identificar fatores de risco nesta população para auxiliar no manejo terapêutico futuro.

3 OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo é identificar os fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias, metástases pulmonares e segundo tumor primário em pulmão em uma série consecutiva de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de laringe submetidos a laringectomias parciais ou totais como tratamento no período de 1985 a 1996, em uma mesma instituição.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte retrospectivo, abrangendo o período de 1985 a 1996.

4.2 População do Estudo

Foram estudados todos os prontuários de pacientes atendidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital do Câncer A.C. Camargo no período de 1985 a 1996, portadores de carcinoma epidermóide de laringe histologicamente comprovados por exame anatomopatológico, sem tratamento prévio em outra instituição (além da biópsia diagnóstica ou de traqueostomia) submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa (laringectomia parcial ou total seguido ou não de radioterapia ou com radioterapia seguida de algum tipo laringectomia de resgate).

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo todos os casos que se apresentavam com metástases à distância à admissão, pacientes tratados previamente por câncer de laringe ou outro tumor primário, pacientes com tumores sincrônicos à admissão, variantes histológicas do carcinoma epidermóide como sarcomatóide, basalóide ou outros tipos histológicos, pacientes submetidos a radioterapia exclusiva, pacientes submetidos a quimioterapia paliativa somente, ou pacientes que recusaram tratamento cirúrgico.

Os pacientes cujos dados relevantes para o estudo estavam incompletos no prontuário também foram excluídos.

4.4 Variáveis do Estudo

A coleta de dados foi realizada conforme formulário criado para este fim e incluía dados clínicos da história como idade, sexo, raça, duração e tipo dos sintomas, quantificação do alcoolismo e tabagismo, comorbidades associadas através dos índices de Charlson (CHARLSON *et al* 1987) (Quadro 4); e Kaplan-Feinstein (KAPLAN & FEINSTEIN 1974) (Quadro 5), o estadiamento clínico TNM (HERMANECK *et al* 1992) (Quadro 6), detalhes do tratamento cirúrgico e radioterápico, a presença de complicações pós-operatórias, análise das margens de ressecção e diferenciação histológica, a presença de recidivas locoregionais e metástases à distância, a presença de múltiplos tumores primários e situação clínica do paciente na última consulta e a causa do óbito.

Quadro 4 – Índice de Comorbidade de Charlson*

Escore	Condição Clínica
0	Sem doença clínica
1	Infarto do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, doença ulcerosa gastrointestinal, doença vascular periférica, doença hepática grau leve, acidente vascular cerebral, diabetes, demência
2	Hemiplegia, doença renal moderada a severa, diabetes com dano final em órgão, outro tipo de tumor, leucemia e linfoma
3	Doença hepática moderada a severa
6	Metástase de tumores sólidos e imunodeficiência adquirida

*Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.

O índice se obtém da soma de todos os escores, o índice definitivo é: escore =0, índice 0; escore =1 ou 2, índice =1; escore=3 ou 4, índice=2; escore=5, índice=3.

Quadro 5 – Índice de Comorbidade de Kaplan-Feinstein*

Comorbidade	Grau 3	Grau 2	Grau 1
Hipertensão	Severo papiledema; pressão diastólica 130 ou mais mmHg	Pressão diastólica 115-120 mmHg ou maior com sintomas	Pressão diastólica 90-114 mmHg sem sintomas
Cardíaco	Dentro de 6 meses: ICC, infarto, arritmia ou angina com hospitalização	ICC há mais de 6 meses, angina sem hospitalização	Infarto há mais de 6 meses, ECO sem doença coronária, sem fibrilação atrial
Cerebral/Psiquíco	Acidente recente, estado depressivo suicida	Acidente antigo com seqüela, ataques isquêmicos recentes, epilepsia	Acidente antigo sem seqüela, passado de ataques isquêmicos, Parkinson
Respiratório	Insuficiência pulmonar com cianose, narcose ou mal asmático recorrente	Insuficiência moderada, pneumonias recorrentes, DPOC, crise asmática com DPOC	Insuficiência leve, doença pulmonar assintomática
Renal	Uremia, descompensação com anemia secundária, hipertensão, edema	Azotemia, creatinina maior 3 mg%, sem efeitos secundário, síndrome nefrótica, hidronefrose	Proteinúria leve, creatinina menor 3 mg%, infecção renal recorrente
Hepático	Insuficiência hepática, icterícia, encefalopatia, varizes de esôfago	Insuficiência compensado, hepatomegalia, spiders,	Insuficiência crônica à biopsia, bilirrubina maior 3mg%
Endócrino	Diabete descompensado com hospitalização, estágio terminal de órgãos	Prévia hospitalização controlado	Uso de insulina e hipoglicemiantes, controlado
Gastrointestinal	Hemorragia recente com transfusão	Moderada hemorragia, pancreatite recente, sd. má absorção	Hemorragia leve, colecistites recorrentes, úlcera péptica, pancreatite crônica
Vascular periférico	-----	Amputação recente ou necrose de extremidades	Amputação antiga, claudicação
Malignidade	Incontrolável	Controlado	-----
Locomotor	Cadeira de rodas	Deficiência parcial, necessita assistência	Deficiência parcial
Alcoolismo	Descompensado severo, delirium frequentes	Moderado, delirium ocasionais, sintomáticos: gastrite, pancreatite	Leve, sem hospitalização
Mistos	HIV sintomático, doenças colágeno	HIV assintomático	HIV assintomático (CD>200), epistaxis recorrentes

* Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC= insuficiência cardíaca congestiva; ECO= ecocardiograma; HIV= vírus da imunodeficiência humana, CD= contagem de CD4

Quadro 6 – Estadiamento TNM* para Câncer de Laringe

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
Supraglote	
T1	Limitado à um subsítio
T2	Invade mais de um subsítio adjacente da supraglote, glote ou fora da supraglote
T3	Limitado à laringe com prega vocal fixa e/ou invade área pós-cricóide, espaço pré-epiglótico, base de língua
T4	Invade cartilagem tireóide, estende-se aos tecidos moles do pescoço
Glote	
T1	Limitado às pregas vocais com mobilidade normal
T1a	Limitado a uma prega vocal
T1b	Envolve ambas pregas vocais
T2	Estende para supraglote e/ou subglote com mobilidade diminuída
T3	Limitado à laringe com prega vocal fixa
T4	Invade cartilagem tireóide e/ou estende-se para outros tecidos moles além da laringe
Subglote	
T1	Limitado à subglote
T2	Estende-se às pregas vocais com mobilidade diminuída ou normal
T3	Limitado à laringe com fixação de corda vocal
T4	Invade cartilagem cricóide ou tireóide e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe
Linfonodos	
N0	Sem metástases para linfonodos regionais
N1	Metástase para único linfonodo de até 3 cm
N2	Metástase única entre 3-6 cm; múltiplas ipsilaterais < 6cm ou contralaterais < 6cm
N2a	Metástase única entre 3-6 cm
N2b	Metástases linfonodais múltiplas ipsilaterais < 6cm
N2c	Metástases linfonodais múltiplas contralaterais < 6cm
N3	Metástase em linfonodo > 6cm
Metástase à Distância	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
Estádio Clínico	
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0; T1-T3N0-1M0
IV	T4 N0,N1 M0; qualquer T N2,N3 M0, qualquer T qualquer N M1

Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992.

Foram analisados os fatores de risco para complicações pulmonares maiores em todos os pacientes submetidos a laringectomias. A complicação foi considerada maior quando havia pneumonia ou broncopneumonia comprovada através da anotação em prontuário dos dados clínicos ou radiológicos compatíveis com o quadro, necessitando ou mantendo o tratamento antibiótico. Foi considerado como complicação pulmonar menor a aspiração e ou broncosecreção aumentada sem determinar o padrão clínico de pneumonia ou broncopneumonia, observado no pós-operatório imediato ou tardio.

Estas complicações pulmonares ainda foram classificadas, tanto maiores como menores, em imediatas, ou seja, aquelas onde houve evidência de complicações no período dentro de 30 dias após o procedimento cirúrgico; e tardias, aquelas em que a complicação ocorreu após este período (**Quadro 7**).

QUADRO 7 – Definições de Complicação Pulmonar deste estudo

Tipo de Complicação Pulmonar	Definição	Tempo de Aparecimento	Definição
MAIOR	Pneumonias e broncopneumonias: secreção purulenta e infiltrado à radiografia	Imediato	Até 30 dias da cirurgia
		Tardio	Após 30 dias da cirurgia
MENOR	Aspiração e ou broncosecreção: sem secreção purulenta, radiografia normal	Imediato	Até 30 dias da cirurgia
		Tardio	Após 30 dias da cirurgia

Em relação às metástases pulmonares provenientes de tumores de laringe e segundo tumores primários em pulmão, o critério diagnóstico e diferencial baseou-se na história clínica, sintomas (como hemoptise, dispnéia progressiva, dor torácica e emagrecimento), exames radiológicos (radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada de tórax) e exames diagnósticos: broncoscopia com lavado brônquico, punção do(s) nódulo(s) ou líquido pleural com exame citológico (**LIBSHITZ et al 1982; GASBY 1985; PASS & DONIGTON 1997**).

4.5 Casuística Excluída

No total foram encontrados 473 pacientes com diagnóstico de câncer de laringe, nos diversos subsítios primários, admitidos no Hospital do Câncer A. C. Camargo no período de 1985 a 1996. As características demográficas e o estadiamento TNM destes pacientes estão resumidas na Tabela 1.

TABELA 1 – Características demográficas e clínicas dos 174 pacientes excluídos do estudo

Variáveis	Categorias	Números de Pacientes
Sexo	Masculino	158
	Feminino	16
Raça	Negra	1
	Caucasiana	171
	Outra	2
Tabagismo	Ocasional	22
	<20 maços/ano	5
	=20 maços/ano	147
Sítio Primário	Supraglote	50
	Glote	82
	Subglote	6
	Transglote	36
Estádio T	1	60
	2	29
	3	55
	4	30
Estádio N	0	122
	1	18
	2	21
	3	13
Estádio M	0	171
	1	3

Destes foram excluídos 174 pacientes devido à não realização de algum tipo de laringectomia, dos quais 164 foram submetidos a radioterapia exclusiva, 3 realizaram apenas quimioterapia paliativa e os outros 7 recusaram qualquer forma de tratamento.

Os pacientes com tumores sincrônicos excluídos do estudo foram 22 ao todo, com as características descritas na Tabela 2, sendo 14 já excluídos devido ao não preenchimento de alguns dos requisitos descritos acima. Finalmente, 8 pacientes foram retirados do estudo com tumores sincrônicos onde foi realizado algum tipo de laringectomia semelhante ao tratamento da outra neoplasia primária simultânea.

TABELA 2 - Características clínicas dos pacientes com tumores sincrônicos ao de laringe*

Local do Tumor	Subsítios da Laringe	Número de Pacientes	Laringectomia
Cavidade Oral	Glote, Supraglote e Transglote	5	Total (1), Supraglótica (2),
Orofaringe	Glote	1	Supraglótica (1)
Nasofaringe	Glote, Supraglote e Transglote	3	Outra (1)
Cav. Oral e Nasofaringe	Glote, Supraglote e Transglote	10	Outra (3)
Oro e Hipofaringe	Glote	1	
Outros**	Glote e Transglote	2	

* Total de vinte e dois pacientes excluídos do estudo

** Mama, pele

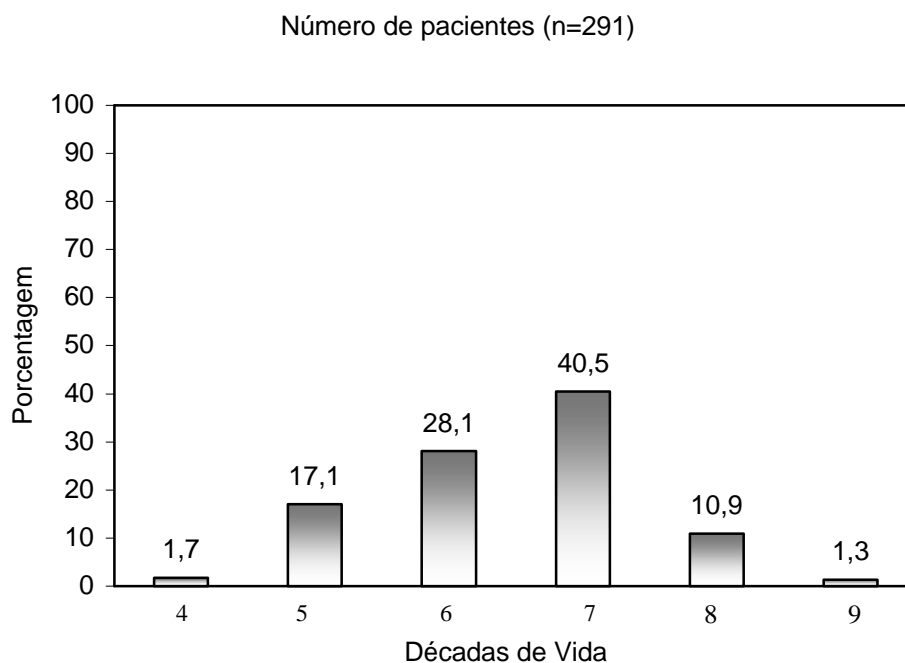
Ao todo restaram 291 pacientes com as características que preenchem os requisitos e que são objetos do presente estudo.

4.6 População do Estudo - Dados Demográficos e Clínicos

4.6.1 Gênero/Raça/Idade

Dentre o total de 291 pacientes que são o universo deste estudo encontrou-se 268 pacientes (92,1%) do gênero masculino e apenas 23 (7,9%) do gênero feminino. Com respeito à raça, 277 pacientes (95,2%) eram brancos e dos pacientes restantes 9 (3,1%) eram da raça negra, 3 (1%) da raça amarela e 2 (0,7%) de outras raças. A média de idade foi de 59 anos, sendo a idade mínima de 31anos e a máxima de 83 anos, a frequência maior se deu na faixa etária de 60 a 69 anos, com a distribuição segundo as décadas de vida dispostas na Figura 1.

Figura 1 - Distribuição dos pacientes conforme as décadas de vida



4.6.2 História clínica, tabagismo e etilismo

Os pacientes apresentaram a história clínica dos sintomas com média de 10 meses de evolução, sendo o máximo de 84 meses e mínimo menor que 1 mês.

O sintoma mais comum apresentado foi rouquidão, presente em 242 pacientes (83,2%), seguido da dispnéia e odinofagia, com 100 (34,4%) e 83 (28,5%) pacientes, respectivamente. Em 200 pacientes (68,7%) houve mais de um sintoma. Mais de 2 sintomas foram apresentados em 109 (37,4%) pacientes e mais de 3 sintomas em 53 (18,2%) pacientes. Onze pacientes (3,7%) não apresentaram queixas clínicas e em 80 pacientes (27,5%) houve um sintoma apresentado somente (Tabela 3).

TABELA 3 – Distribuição dos sintomas dos pacientes com câncer de laringe

Sintoma*	Frequência** Absoluta	Frequência Relativa
Rouquidão	242	37,6
Dispnéia	100	15,5
Odinofagia	83	12,9
Disfagia	81	12,5
Perda de Peso	74	11,5
Otalgia	37	5,7
Nódulo Cervical	6	4,0

* Onze pacientes (3,7%) não tiveram sintomatologia prévia.

** Houve pacientes com mais de um sintoma apresentado

Todos os pacientes eram tabagistas, a grande maioria ainda consumindo tabaco na época do diagnóstico, fumando acima de 20 maços de cigarro/ano (Tabela 4).

TABELA 4 - Distribuição do Tabagismo e Tempo de Uso

Tabagismo	Tempo de Consumo			Total (%)
	Consumo atual	Parou < 6 meses	Parou > 6 meses	
Ocasional	26	0	0	26 (8,9)
Menos 10 maços/ano	0	0	2	2 (0,6)
10-20 maços/ano	3	0	1	4 (1,5)
Mais de 20 maços/ano	230	3	26	259 (89)
Total (%)	259 (89)	3 (1)	29 (9,9)	291 (100)

Quanto ao etilismo, todo paciente do estudo fez uso da bebida alcoólica em algum grau. Previamente à doença, apenas 24 pacientes (8,2%) pararam o uso no período maior que os 6 meses antecedentes e 2 (0,7%) pararam nos 6 meses anteriores imediatos.

Os 256 pacientes restantes continuaram a consumir bebida alcoólica, sendo que destes 112 (43,7%) a utilizavam ocasionalmente e em 92 (35,9%) o uso era severo. Houve equivalência entre os etilistas sociais e os alcoólatras (considerados severos com consumo maior que quatro doses de destilados por dia ou 4 garrafas de cerveja por dia) com 119 e 114 pacientes, respectivamente (Tabela 5).

TABELA 5 - Distribuição dos pacientes em relação ao consumo e tempo de consumo de álcool

Quantidade de consumo *	Tempo de consumo			Total
	Atual	Parou < 6 meses	Parou > 6 meses	
Ocasional	112	0	0	112
Leve	17	1	1	19
Moderado	35	1	3	39
Severo	92	0	20	112
Desconhecido	--	--	--	9
Total	256	2	24	291

* **Leve:** menos que duas doses de álcool/dia; **Moderado:** entre duas a quatro doses/dia e **Severo:** maior que quatro doses/dia. Para o consumo de cerveja utilizou-se a equivalência: 1 garrafa cerveja=1 dose de destilado e vinho; ½ garrafa de cerveja=1/2 dose destilado.

4.6.3 Comorbidades

Dentre as comorbidades estudadas, verificamos que 95 pacientes (32,6%) não apresentaram quaisquer doenças associadas.

A distribuição das comorbidades nestes pacientes do estudo, segundo o índice de Kaplan-Feinstein e o índice de Charlson demonstra-se na Tabela 6.

TABELA 6 - Distribuição das comorbidades segundo o índice de Kaplan-Feinstein* e de Charlson**

Índice de Comorbidade	Escore	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Kaplan	0	95	32,6
	1	186	63,9
	2	9	3,1
	4	1	0,3
Charlson	0	133	45,7
	1	153	52,6
	2	5	1,7
Total	291	291	100

*Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

**Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

As comorbidades mais comuns apresentadas foram comorbidades respiratórias (47,8%), hipertensão (25,4%), comorbidades cardíacas (13,0%), diabetes melito (7,6%) e doenças do sistema nervoso central (4,5%) (Tabela 7).

TABELA 7 - Distribuição das comorbidades dos pacientes com câncer de laringe

Comorbidades	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Respiratória	139	47,8
Hipertensão	74	25,4
Cardíacas	38	13,0
Diabetes melito	22	7,6
Sistema nervoso central	13	4,5
Gastrointestinais	10	3,4
Hepáticas	4	1,3

* Os pacientes apresentaram mais de uma comorbidade

Dentre as doenças cardíacas próprias e hipertensão, encontramos 113 pacientes (38,8%) com estas doenças associadas, dos quais 1 paciente com hipertensão maligna (pressão arterial diastólica acima de 130 mmHg) e outros 4

pacientes com insuficiência cardíaca prévia em uso de medicação. Estes foram classificados como graus 2 e 3 de Kaplan-Feinstein.

A presença de doenças respiratórias associadas foi de 47,8% (139 pacientes), dos quais 4 tinham grau 2 de Kaplan e, segundo o critério de Charlson, apenas 3 apresentavam grau 2. Houve concomitância de comorbidades respiratórias e doenças cardíacas em 65 pacientes (22,3%), sendo que 40 (13,7%) dos pacientes o tinham associando com hipertensão arterial e 25 (8,6%) com doenças cardíacas. Destes, apenas 1 (0,3%) apresentava associação de insuficiência cardíaca congestiva e comorbidade respiratória (Tabela 8).

TABELA 8 - Comorbidades Respiratórias: Distribuição conforme os índices de Charlson* e Kaplan-Feinstein**

Variáveis (categorias)	Comorbidade	
	Número Total	%
Charlson*		
0	5	3,5
1	131	94,3
2	3	3,2
Total	139	100
Kaplan-Feinstein**		
0	2	1,2
1	133	95,7
2	4	2,9
3	0	0
Total	139	100

*Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

**Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

Os pacientes com diabetes mellitus como comorbidade foram 22 ao todo (7,5%), sendo que apenas 2 se apresentavam com diabetes insulino-dependente sendo classificados como grau 2 em ambos índices.

Os pacientes que apresentaram doenças do sistema nervoso central como comorbidades foram ao todo 13 (4,5%), destes, 2 apresentaram hemiplegia como seqüela de acidente vascular central, classificado como grau 2 de Charlson e 1 com acidente vascular central recente, classificado como grau 3 de Kaplan. O restante dos

pacientes estava distribuído em demência, doença de Parkinson e passado de isquemia cerebral sem seqüelas.

4.6.4 Sítio Primário e Estadiamento

Dos pacientes do estudo tem-se que clinicamente houve localização do tumor primário em supraglote em 56 casos (19,2%), glote em 74 (25,1%), subglote em 3 (1,0%) e de transglóticos em 158 (54,3%) dos pacientes. O estadiamento T e N para estas lesões está descrito na Tabela 9. Nota-se que a maioria dos casos de tumores eram de tumores de estadiamento T3 e T4.

Os subsítios primários acometidos, primariamente ou como invasão adjacente, foram em 78,7% (229/291) dos casos as pregas vocais verdadeiras; 68,4% (199/291) a comissura anterior; 62,9% (183/291) a prega vocal falsa; 47,8% (139/291) epiglote; 40,5% (118/291) a subglote, 38,1% (111/291) a prega ariepiglótica; 15,5% (45/291) a aritenóide; 6,9% (20/291) valécula. O seio piriforme, pele e partes moles foram acometidos respectivamente 12,4% (36/291), 1,7% (5/291) e 4,5% (13/291) dos casos.

Observa-se que 50% dos pacientes (3 casos) que apresentaram metástase cervical estadiados como N3 apresentaram o tumor primário em supraglote, os outros 50% tinham primários transglóticos. Ressaltando-se que os estadiamentos avançados (III e IV) prevaleceram sobre os iniciais (I e II), sendo mais comuns nos tumores transglóticos (Tabela 9).

TABELA 9 - Distribuição dos cânceres de laringe conforme Estádio Clínico

Estadiamento	Sítio Primário				Total
	Supraglote	Glote	Subglote	Transglote	
T					
1	4	21	0	0	25
2	19	15	0	6	40
3	27	33	2	107	169
4	6	5	1	45	57
Total	56	74	3	158	291
N					
0	28	69	2	112	211
1	9	4	1	21	35
2	16	1	0	22	39
3	3	0	0	3	6
Total	56	74	3	158	291
Estádio Clínico					
I	2	23	0	0	25
II	12	11	0	3	26
III	21	35	2	97	155
IV	21	5	1	58	85
Total	76	54	3	158	291

* Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992.

4.6.5 Tratamento do Tumor Primário

Entre os 291 pacientes do estudo, todos foram submetidos a algum tipo de laringectomia: 212 laringectomias totais (72,9%), 39 outras laringectomias verticais (13,4%), 21 laringectomias supraglóticas (7,2%), e 19 laringectomias classificadas como outras devido a variações técnicas (6,5%).

A distribuição do tipo de tratamento conforme o estadiamento clínico apresenta-se na Tabela 10.

TABELA 10 - Distribuição do tipo de tratamento conforme o estadiamento clínico

Tipo de Laringectomia	Estádio Clínico*			
	I	II	III	IV
Laringectomia Total	1	7	126	78
Laringectomia Vertical	22	11	6	0
Laringectomia Supraglótica	2	8	6	5
Outros **	0	0	17	2
Total	25	26	155	85

* Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992. Nenhum caso com estadiamento M igual a 1 entrou para o estudo.

** São variantes de laringectomias (“near total”; subtotal com cricohiodeopexia,etc...)

Ressalta-se a predominância de laringectomias totais em praticamente todos os estadiamentos, sendo realizada até mesmo em 1 (0,3%) caso de estágio inicial clínico I como cirurgia de resgate e a realização de laringectomias parciais tipo verticais em 6 casos (2,0%) de estadiamento clínico III, que foram laringectomias ampliadas com reconstrução. As variantes de laringectomias foram amplamente utilizadas sendo evidente nos estádios clínicos III e apenas 2 (0,6%) em estádios IV.

Dentre os sítios primários, os tumores transglóticos tiveram a predominância de tratamento das laringectomias totais, com 93% (147/158) dos casos e 1,8% (3/158) de laringectomias verticais. Todos os casos de laringectomias supraglóticas tiveram sua indicação em tumores com sítio primário em supraglote, exceto em um caso de tumor transglótico, onde se realizou laringectomia supraglótica ampliada.

Nota-se também a predominância de laringectomias verticais em quase todos os tumores localizados em glote, exceto em 3 que se distribuíram em 2 casos de tumor transglótico e 1 supraglótico (Tabela 11).

TABELA 11 - Distribuição do tipo de tratamento conforme o tumor primário

Laringectomia	Primário				Total
	Supraglote	Glote	Subglote	Transglote	
Laringectomia Total	30	32	3	147	212
Laring. Vertical	2	35	0	2	39
Laring. Supraglótica	20	0	0	1	21
Outros *	4	7	0	8	19
Total	56	74	3	158	291

* São variantes de laringectomias.

4.6.6 Tratamento do Pescoço

A respeito dos esvaziamentos cervicais, 69 (23,7%) pacientes não realizaram nenhum tipo de esvaziamento. Os esvaziamentos bilaterais foram realizados em 151 pacientes (51,9%), somente ipsilateral ao tumor em 70 (24,0%) e somente no lado contralateral em 1 (0,3%) paciente. O esvaziamento cervical mais freqüente em ambos os casos foi o esvaziamento lateral, com 88 (30,2%) e 108 (37,1%) pacientes, respectivamente, para os lados ipsilateral e contralateral.

O esvaziamento cervical radical bilateral foi realizado em apenas 6 pacientes (2,0%), radical modificado bilateral em 22 (7,5%) e radical modificado com radical em 10 pacientes (3,9%). Foram realizados apenas três (1,0%) esvaziamentos cervicais supraomo-hióideos nesta casuística. A divisão dos esvaziamentos cervicais nas laringectomias é visualizado na Tabela 12.

TABELA 12 - Distribuição dos esvaziamentos cervicais ipsilaterais em relação ao tratamento do primário

Tratamento do Primário	Tipo de Esvaziamento					Total
	Radical Modificado	Radical	Extendido	Supraomohiódeo	Lateral	
Total	16	16	5	1	12	50
Vertical	3	3	1	0	5	12
Supraglótica	0	0	1	0	0	1
Outros	3	0	0	0	4	7
Total	22	19	7	1	21	70

* Nenhum tipo de esvaziamento foi realizado em 29 pacientes do grupo Total; 34 pacientes do grupo Vertical e em 6 pacientes do grupo Outros.

4.6.7 Radioterapia

Dos pacientes do estudo, 143 (49,1%) realizaram tratamento radioterápico adjuvante, enquanto que 148 (50,9%) não realizaram qualquer tipo de tratamento. A dose mínima administrada foi de 16 Gy, realizada em 2 pacientes e a dose máxima foi de 76 Gy feita em 1 paciente. A média da dose foi de 60 Gy. A Tabela 13 demonstra a divisão dos casos segundo o tratamento e radioterapia.

Nenhum paciente apresentou complicação severa advinda do tratamento radioterápico necessitando tratamento cirúrgico nesta série de estudo.

TABELA 13 - Relação entre tratamento do tumor primário e radioterapia

Laringectomia	Sem Radioterapia	Com Radioterapia Adjuvante	Total
Total	91	121	212
Vertical	37	2	39
Supraglótica	8	13	21
Outros	12	7	19
Total	148	143	291

4.6.8 Diferenciação celular e margens cirúrgicas

O resultado do exame anatomopatológico evidenciou que 191 (65,6%) dos pacientes apresentavam carcinoma epidermóide bem diferenciado, e que 17 (5,8%) dos casos eram histologicamente pouco diferenciados. A distribuição da diferenciação celular em relação aos subsítios primários apresenta-se na Tabela 14.

TABELA 14 - Distribuição da diferenciação celular em relação aos subsítios primários

Local do Primário	Diferenciação Celular			Total
	Bem	Moderadamente	Pouco	
Supraglote	35	20	1	
Glote	48	18	8	56
Subglote	2	1	0	74
Transglote	106	44	8	3
				158
Total	191	83	17	291

Verifica-se que dos pacientes analisados, 211 (72,5%) tinham margens livres com áreas de carcinoma *in situ* e 68 (23,4%) margens histológicas exíguas. Dez pacientes (3,4%) apresentaram margem histológica comprometida ao exame anatomopatológico embora tivessem margem macroscópica livre segundo o relato cirúrgico.

4.6.9 Recidivas Locais

Duzentos e dezesseis (74,2%) dos pacientes não apresentaram recidivas. As recidivas locoregionais ou à distância estavam presentes em 75 (25,8%) dos casos.

As recidivas locais foram detectadas em 27 (9,3%) de todos os casos, exclusivamente presentes em 17 pacientes e associadas com outras recidivas em outros 10 pacientes. Os tumores transglóticos eram 66,7% (18/27) dos casos, 14,8% (4/27) supraglóticos e 14,8% (4/27) glóticos. Apenas 1 caso (3,7%) era subglótico. Em relação ao estadiamento T do tumor primário, 48,1% (13/27) eram estádios III. Clinicamente 51,9% (14/27) se apresentavam com estadiamento TNM IV e apenas 2 I e II.

O tratamento mais freqüente realizado nos casos de recidiva local foi a laringectomia total em 88,9% (24/27) dos casos (Tabela 15).

TABELA 15 - Características clínicas das recidivas locais

Variáveis (categorias)	Recidivas Locais (%)*	Variáveis (categorias)	Recidivas Locais (%)*
Tumor Primário		Tratamento do Primário	
Supraglótico	4 (14,8)	Laringectomia Total	24 (88,9)
Glótico	4 (14,8)	Laringectomia Vertical	1 (3,7)
Subglótico	1 (3,7)	Laringectomia Supraglótica	1 (3,7)
Transglótico	18 (66,6)	Outras	1 (3,7)
Estadiamento T		Margens Cirúrgicas	
1	1 (3,7)	In situ	15 (55,5)
2	1 (3,7)	Exígua	10 (37)
3	13 (48,1)	Comprometida	0 (0)
4	12 (44,4)		
Estadiamento Clínico		Diferenciação celular	
I	1 (3,7)	Bem	11 (40,7)
II	1 (3,7)	Moderadamente	16 (59,2)
III	11 (40,7)		
IV	14 (51,8)	Radioterapia	
		Não realizada	9 (33,3)
		Adjuvante	18 (66,6)

*Puras ou associadas

4.6.10 Recidivas Regionais e à Distância

As recidivas regionais ocorreram em 32 (42,6%) das recidivas. Divididas em única e exclusivamente estiveram presentes em 21,3% (16/75) casos e associadas com outros tipos de recidivas em outros 21,3% (16/75) dos pacientes.

O sítio anatômico pulmão foi o local à distância mais acometido, com 9 casos isoladamente e associado com outras recidivas em outros 13 pacientes, totalizando de 22 pacientes (7,5% de toda casuística).

A seguir com 12 casos (puros e/ou associados) temos a metástases ósseas como mais freqüentes e outros sítios anatômicos em 9 pacientes restantes.

A recidiva peritrapeostômica ficou constatada ao todo em 2,4% (7/291 casos), sendo exclusiva em 5 casos e associada a outras recidivas em 2 outros casos.

4.6.11 Tempo de Seguimento

O tempo de seguimento da população de estudo variou de 2 dias a 175 meses, com média de 54,1 meses e desvio padrão de 45,2 meses; sendo a mediana de 44,5 meses.

Para os casos que não complicaram, não apresentaram metástases pulmonares ou que não tiveram segundo tumores primário em pulmão (n=170), o tempo de seguimento variou de 2 dias a 172 meses, com média de 56,2 meses e desvio padrão de 45,2 meses. Neste grupo a mediana foi de 50,5 meses.

4.7 Análise Estatística

As informações obtidas pelo questionário foram digitadas em arquivos DBASE (Dbase for Windows; Borland International, Scotts Valley, Calif.) e a análise estatística foi realizada através do software SPSS (Statistical Product and Service Solutions for Windows 10.0, SPSS Inc., Chicago Ill).

A estatística descritiva (medidas de tendência central, de frequência e de variabilidade) foi utilizada para a descrição da casuística.

O teste de associação qui-quadrado foi realizado para a análise estatística univariada das diversas variáveis e suas categorias, para comparação dos grupos de pacientes sem complicação pulmonar e com complicação pulmonar.

Para a análise multivariada foi utilizada a regressão logística na determinação dos fatores de risco para as complicações pulmonares, incluindo todas as variáveis clínicas e demográficas do estudo, considerando-se para todas as análises um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Complicações Pulmonares

As complicações pulmonares foram evidenciadas em 91 (31,3%) pacientes da população de estudo, segundo a metodologia utilizada. Em 21 (7,2%) pacientes houve a presença de metástases pulmonares de primário em laringe, em 9 (3,1%) a presença de um segundo tumor primário em pulmão e o restante dos pacientes 170 (58,4%) não apresentaram qualquer complicação pulmonar. Para fins didáticos, como dito anteriormente, as complicações pulmonares foram divididas quanto à gravidade em maiores (pneumonias e broncopneumonias) e menores (aspiração e ou broncosecreção) e quanto ao tempo de aparecimento em imediatas e tardias.

Neste grupo de complicações pulmonares como um todo, o tempo de seguimento variou de 5 dias a 175 meses, com a média de 57,7 meses e desvio padrão de 49,2 meses. A mediana para este grupo foi de 44,5 meses.

A presença de complicações pulmonares maiores ocorreu em 41 (14,8%) pacientes e de complicações pulmonares menores em 50 (17,2%) pacientes.

Em relação ao tempo de aparecimento, as complicações imediatas ocorreram em 58% (53/91) dos pacientes, divididos em 39% (16/41) no grupo de complicações maiores e 74% (37/50) no grupo de complicações pulmonares menores. As complicações tardias tiveram incidência de 41,7% (38/91) ao todo, divididos em 60,9% (25/41) no grupo de complicações pulmonares maiores e 26% (13/50) no grupo de complicações pulmonares menores.

Conforme a Tabela 16, na avaliação dos dados demográficos em relação a variável idade, para melhor avaliação estatística este subgrupo foi dividido através de sua mediana, com valor de 60 anos, procedendo-se análise para as categorias acima e abaixo de 60 anos.

No subgrupo tabaco, encontrou-se 1 paciente que fumava entre 10 a 20 maços/ano e nenhum paciente que fumava menos de 10 maços/ano. Para trabalhar a análise estes pacientes foram reagrupados criando-se um novo subgrupo com a divisão entre os tabagistas ocasionais, os que fumavam 20 ou menos de 20 maços/ano e os que fumavam mais de 20 maços/ano.

Em relação à variável álcool, mantendo-se os 5 pacientes com consumo menor que 2 doses/dia e os 15 com consumo entre 2 a 4 doses/dia obtivemos $p=0,557$. Para melhorar este índice agrupamos os pacientes destas duas categorias criando então pacientes com consumo de álcool ocasional, os que consumiam menos de 4 doses/dia e os que consumiam mais de 4 doses/dia.

Na análise das comorbidades destes pacientes encontramos 5 pacientes com índice 2 de Kaplan-Feinstein e nenhum pacientes com índice 3 deste escore. Agrupamos os pacientes deste subgrupo formando-se ao total de 5 pacientes com índice Kaplan igual ou maior a 2.

TABELA 16 – Distribuição das Variáveis Demográficas e Comorbidades com correlação entre Complicações Pulmonares

Variáveis (categorias)	Complicações Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Sexo			
Masculino	181 (67,5%)	87 (32,5%)	0,135
Feminino	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
Idade			
= 60 anos	102 (67,5%)	49 (32,5%)	0,652
> 60 anos	98 (70%)	42 (30%)	
Tabaco			
Ocasional	20 (76,9%)	6 (23,1%)	0,456
= 20 maços/ano	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
> 20 maços/ano	175 (67,6%)	84 (32,4%)	
Tempo Tabagismo			
Em uso	135 (88,8%)	124 (11,2%)	0,901
Parou = 6 meses	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Parou > 6 meses	21 (72,4%)	8 (27,6%)	
Álcool			
Ocasional	86 (72,3%)	33 (27,7%)	0,549
= 4 doses/dia	38 (65,5%)	20 (34,5%)	
> 4 doses/dia	76 (66,7%)	38 (33,3%)	
Tempo Alcoolismo			
Em uso			0,754
Parou = 6 meses	181 (70,7%)	75 (29,3%)	
Parou > 6 meses	1 (50%)	1 (50%)	
	16 (66,7%)	8 (33,3%)	
Índice de Kaplan **			
0	70 (73,7%)	25 (26,3%)	0,232
1	125 (67,2%)	61 (32,8%)	
2	5 (50%)	5 (50%)	
Índice de Charlson***			
0	98 (73,3%)	35 (26,3%)	0,185
1	98 (64%)	55 (36%)	
2	4 (80%)	1 (20%)	

* valor do p obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

** Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

*** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

Não se encontrou diferença significativa, com erro a igual a 5%, para as todas as variáveis demográficas, entretanto, as variáveis sexo, índice de Kaplan e índice de Charlson apresentaram tendência estatística para associação com risco de complicação pulmonar dentre todas as variáveis.

Na avaliação por sítio anatômico (Tabela 17), a correlação para pacientes com complicação pulmonar na análise univariada ocorreu na supraglote com $p=0,012$ e quando analisado por subsítio confirmou a correlação com o sítio epiglote, com $p=0,004$.

TABELA 17 – Correlação da diferentes sítios anatômicos acometidos com complicações pulmonares em laringectomizados

Variáveis	Categorias	Complicação Pulmonar		p*
		Não (%)	Sim (%)	
Primário	Supraglótico	33 (58,9%)	23 (41,1%)	0,012
	Glótico	56 (75,7%)	18 (24,3%)	
	Subglótico	0 (0%)	3 (100%)	
	Transglótico	111 (70,2%)	47 (29,8%)	
Falsas cordas	Não	77 (71,3%)	31 (28,7%)	0,468
	Sim	123 (67,1%)	60 (32,8%)	
Aritenóides	Não	168 (68,3%)	78 (31,7%)	0,708
	Sim	32 (71,1%)	13 (28,9%)	
Comissura Anterior	Não	61 (66,3%)	31 (33,7%)	0,544
	Sim	139 (69,8%)	60 (30,2%)	
Pregas Vocais	Não	39 (62,9%)	23 (37,1%)	0,265
	Sim	161 (70,3%)	68 (29,7%)	
Epiglote	Não	116 (76,2%)	36 (23,8%)	0,004
	Sim	84 (60,4%)	55 (39,6%)	
Subglote	Não	118 (68,2%)	55 (31,8%)	0,817
	Sim	82 (69,5%)	36 (30,5%)	
Prega Arieplótica	Não	124 (68,9%)	56 (31,1%)	0,135
	Sim	76 (68,5%)	35 (31,5%)	
Valécua	Não	184 (67,9%)	87 (32,1%)	0,260
	Sim	16 (80%)	4 (20%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Na Tabela 18 podem ser observados os dados pertinentes ao estadiamento clínico TNM dos tumores, constatando-se que os dados do estadiamento T somente e N não apresentam relevância estatística.

TABELA 18– Correlação entre o estágio clínico* e complicações pulmonares

Variável	Categorias	Complicação Pulmonar		P*
		Não (%)	Sim (%)	
Estádio T	1	18 (72%)	7 (28%)	0,395
	2	31 (77,5%)	9 (22,5%)	
	3	116 (68,6%)	53 (31,4%)	
	4	35 (61,4%)	22 (38,6%)	
Estádio N	0	146 (69,2%)	65 (30,8%)	0,858
	1	22 (62,9%)	13 (37,1%)	
	2	28 (71,8%)	11 (28,2%)	
	3	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Estádio Clínico	I	18 (72%)	7 (28%)	0,536
	II	21 (80,8%)	5 (19,2%)	
	III	104 (67,1%)	28 (32,9%)	
	IV	57 (67,1%)	28 (32,9%)	

*Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992. Nenhum caso com estadiamento M igual a 1 entrou para o estudo.** valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.*

Na Tabela 19, pode-se observar que a variável esvaziamento cervical ipsilateral apresentou tendência estatística para associação com complicações ($p=0,094$), não sendo o mesmo observado com o esvaziamento cervical contralateral, provavelmente devido aos esvaziamentos cervicais radicais estendidos realizados.

TABELA 19 – Correlação dos tipos de tratamento cirúrgico para o tumor primário e para o pescoço complicações pulmonares

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Laringectomia			
Total	144 (67,9%)	68 (32,1%)	0,189
Parcial	32 (82,1%)	7 (17,9%)	
Supraglótica	13 (61,9%)	8 (38,1%)	
Outras	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
Esvaziamento Cervical Ipsilateral			
Nenhum	53 (76,8%)	16 (23,2%)	0,094
Radical Modificado	42 (62,7%)	25 (37,3%)	
Radical	36 (57,9%)	17 (37,1%)	
Radical Extendido	6 (42,9%)	8 (57,1%)	
Lateral	63 (71,6%)	25 (28,4%)	
Esvaziamento Cervical Contralateral			
Nenhum	97 (69,8%)	42 (30,2%)	0,459
Radical Modificado	24 (66,7%)	13 (33,3%)	
Radical	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Radical Extendido	0 (0%)	1 (100%)	
Lateral	76 (70,4%)	32 (29,6%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Em relação ao tratamento radioterápico houve tendência estatística ($p=0,049$) quando analisado o tratamento adjuvante com pacientes não tratados na apresentação de complicações diretamente relacionadas à radioterapia (Tabela 20).

TABELA 20 – Correlação dos pacientes submetidos a radioterapia e complicações da radioterapia com complicações pulmonares

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Radioterapia			
Não	106 (71,6%)	42 (28,4%)	0,279
Adjuvante	94 (65,7%)	49 (34,3%)	
Tipo de Complicação da Radioterapia			
Não	88 (69%)	45 (31%)	0,049
Mucosite	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Edema	0 (0%)	2 (100%)	
Outros	5 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

5.1.2 Complicações Pulmonares Maiores

Na Tabela 21 não se evidencia correlação entre complicações pulmonares maiores e os dados demográficos e clínicos.

TABELA 21 – Distribuição das variáveis demográficas e comorbidades no grupo de complicação pulmonar maior

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Sexo			
Masculino	230 (85,8%)	38 (14,2%)	0,881
Feminino	20 (86,9%)	3 (13,1%)	
Idade			
= 60 anos	126 (83,4%)	25 (16,6%)	0,209
> 60 anos	124 (88,6%)	16 (11,4%)	
Tabaco			
Ocasional	25 (96,1%)	1 (3,9%)	0,163
= 20 maços/ano	6 (100%)	0 (0%)	
> 20 maços/ano	219 (84,6%)	40 (15,4%)	
Tempo Tabagismo			
Em uso	220 (84,9%)	39 (15,1%)	0,381
Parou = 6 meses	3 (100%)	0 (0%)	
Parou > 6 meses	27 (93,1%)	2 (6,9%)	
Álcool			
Ocasional	104 (87,4%)	15 (12,6%)	0,487
= 4 doses/dia	47 (81%)	11 (19%)	
> 4 doses/dia	99 (86,4%)	15 (13,6%)	
Tempo Alcoolismo			
Em uso	223 (87,1%)	33 (12,9%)	0,472
Parou = 6 meses	2 (100%)	0 (0%)	
Parou > 6 meses	19 (79,2%)	5 (20,8%)	
Índice de Kaplan **			
0	83 (87,4%)	12 (12,6%)	0,785
1	159 (85,5%)	27 (14,5%)	
2	8 (80%)	2 (20%)	
Índice de Charlson***			
0	118 (88,7%)	15 (11,3%)	0,252
1	127 (83,1%)	26 (16,9%)	
2	5 (100%)	0 (0%)	

* valor do p obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%. ** Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

*** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

Na Tabela 22 observa-se tendência para associação na análise univariada entre a localização do tumor primário e as complicações pulmonares maiores (p=0,071).

TABELA 22 – Correlação do local e estadiamento clínico TNM* com complicações pulmonares maiores

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p**
	Não (%)	Sim (%)	
Primário			
Supraglote	43 (76,8%)	13 (23,2%)	0,071
Glote	68 (91,9%)	6 (8,1%)	
Subglote	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Transglote	137 (86,7%)	21 (13,3%)	
Estadiamento T			
1	20 (80%)	5 (20%)	0,309
2	37 (92,5%)	3 (7,5%)	
3	147 (87%)	22 (13%)	
4	46 (80,7%)	11 (19,3%)	
Estadiamento N			
0	185 (87,7%)	26 (12,3%)	0,328
1	28 (80%)	7 (20%)	
2	33 (84,6%)	6 (15,4%)	
3	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Estadiamento Clínico			
I	20 (80%)	5 (20%)	0,639
II	23 (88,5%)	3 (11,5%)	
III	136 (87,7%)	19 (12,7%)	
IV	71 (83,5%)	14 (16,5%)	

*Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992. Nenhum caso com estadiamento M igual a 1 entrou para o estudo.

** valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Entretanto a Tabela 23 constata-se que houve associação entre o subsítio anatômico subglote e houve tendência estatística para associação entre os subsítios cordas vocais e epiglote.

TABELA 23 – Correlação de diferentes sítios anatômicos acometidos com complicações pulmonares maiores

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Falsas Cordas			
Não	94 (87%)	14 (13%)	0,671
Sim	156 (85,2%)	27 (14,8%)	
Aritenóides			
Não	210 (85,4%)	36 (14,6%)	0,532
Sim	40 (88,9%)	5 (11,1%)	
Comissura Anterior			
Não	76 (82,6%)	16 (17,4%)	0,271
Sim	174 (87,4%)	25 (12,6%)	
Cordas Vocais			
Não	49 (79%)	13 (21%)	0,079
Sim	201 (87,8%)	28 (12,2%)	
Epiglote			
Não	136 (89,5%)	16 (10,5%)	0,068
Sim	114 (82%)	25 (18%)	
Subglote			
Não	142 (82,1%)	31 (17,9%)	0,023
Sim	108 (91,5%)	10 (8,5%)	
Prega Arieplótica			
Não	159 (88,3%)	21 (11,7%)	0,130
Sim	91 (82%)	20 (18%)	
Valécua			
Não	233 (86%)	38 (14%)	0,903
Sim	17 (85%)	3 (15%)	

* valor do p obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Em relação ao tratamento cirúrgico do tumor primário e do pescoço, não houve correlação com as complicações pulmonares maiores, conforme se visualiza na Tabela 24.

O mesmo se observa na análise do tratamento radioterápico e de suas complicações em associação com complicações pulmonares maiores (Tabela 25).

TABELA 24 – Correlação com os tipos de tratamento cirúrgico para o tumor primário e para o pescoço no grupo de complicações pulmonares maiores

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Laringectomia			
Total	183 (86,3%)	29 (13,7%)	0,534
Parcial	35 (89,7%)	4 (10,3%)	
Supraglótica	16 (76,2%)	5 (23,8%)	
Outras	16 (84,2%)	3 (15,8%)	
Esvaziamento Cervical Ipsilateral			
Nenhum	61 (88,4%)	8 (11,6%)	0,496
Radical Modificado	54 (80,6%)	13 (19,4%)	
Radical	44 (83%)	9 (17%)	
Radical Extendido	13 (92,9%)	1 (7,1%)	
Lateral	78 (88,6%)	10 (11,4%)	
Esvaziamento Cervical Contralateral			
Nenhum	121 (87,1%)	18 (12,3%)	0,130
Radical Modificado	30 (81,8%)	6 (18,2%)	
Radical	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Radical Extendido	0 (0%)	1 (100%)	
Lateral	94 (87%)	14 (13%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

TABELA 25 – Correlação dos pacientes submetidos a radioterapia e complicações da radioterapia no grupo de complicações pulmonares maiores

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Radioterapia			
Não	129 (87,2%)	19 (12,8%)	0,532
Adjuvante	121 (84,6%)	22 (15,4%)	
Tipo de Complicação da Radioterapia			
Não	242 (86,1%)	39 (13,9%)	0,275
Mucosite	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Edema	1 (50%)	1 (50%)	
Outros	5 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Em relação às recidivas, não foi demonstrada correlação estatística entre estas e as complicações, como evidenciado na Tabela 26.

TABELA 26 – Correlação das recidivas com complicações pulmonares maiores

Variáveis (categorias)	Complicação Pulmonar Maior		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Local			
Não	225 (85,2%)	39 (14,8%)	0,295
Sim	25 (92,6%)	2 (7,4%)	
Pescoço Ipsilateral			
Não	229 (85,1%)	40 (14,9%)	0,181
Sim	21 (95,4%)	1 (4,6%)	
Pescoço Contralateral			
Não	241 (85,7%)	40 (14,3%)	0,705
Sim	9 (90%)	1 (10%)	
Estomal			
Não	245 (86,3%)	39 (13,7%)	0,265
Sim	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Metástase Pulmonar			
Não	232 (86,2%)	37 (13,7%)	0,566
Sim	18 (81,8%)	4 (18,2%)	
Outros			
Não	243 (86,7%)	39 (13,8%)	0,476
Sim	7 (77,8%)	2 (22,2%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

5.1.3 Complicações Pulmonares Menores

As mesmas análises utilizadas para o grupo de complicações maiores foram realizadas no grupo de complicações menores, não se encontrando resultados significativos estatisticamente.

5.2 Metástases Pulmonares

Ao todo foram encontrados 21 pacientes neste subgrupo, correspondem a 7,2% do total de pacientes do estudo (21/291). Considerando a metástase pulmonar como uma complicação tardia do câncer de laringe este grupo perfaz 15% dos pacientes com complicação pulmonar. O diagnóstico da metástase pulmonar foi realizado baseado na radiografia simples de tórax em 95,2% (20) dos casos, necessitando da tomografia computadorizada de tórax em apenas um caso.

Para o grupo que apresentou metástases pulmonares de primário em laringe (n=21), o tempo de seguimento teve média de 24,7 meses, variando de 4 a 67 meses, com desvio padrão de 16,1 meses e mediana de 22,3 meses.

A média de idade destes pacientes é de 56 anos, com idade mínima de 39 anos e máxima de 73 anos.

Conforme a Tabela 27, na análise univariada dos dados demográficos e clínicos não encontramos associação estatística, somente tendência estatística para a associação marginal com o índice de Charlson ($p=0,077$) e o tempo de tabagismo ($p=0,082$) nesta população estudada.

TABELA 27 – Correlação da distribuição das variáveis demográficas e comorbidades no grupo de metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Sexo			
Masculino	248 (91,9%)	20 (7,46%)	0,580
Feminino	22 (95,6%)	1 (4,4%)	
Idade			
= 60 anos	139 (92,1%)	12 (7,9%)	0,617
> 60 anos	131 (93,6%)	9 (6,4%)	
Tabaco			
Ocasional	24 (92,3%)	2 (7,7%)	0,658
= 20 maços/ano	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
> 20 maços/ano	241 (93,1%)	18 (6,9%)	
Tempo Tabagismo			
Em uso	243 (93,8%)	16 (6,2%)	0,082
Parou = 6 meses	3 (100%)	0 (0%)	
Parou > 6 meses	24 (82,8%)	5 (17,2%)	
Álcool			
Ocasional	109 (91,6%)	10 (8,4%)	0,194
= 4 doses/dia	57 (98,3%)	1 (1,7%)	
> 4 doses/dia	104 (91,2%)	10 (8,8%)	
Tempo Alcoolismo			
Em uso	238 (93,0%)	18 (7,0%)	0,573
Parou = 6 meses	2 (100%)	0 (0%)	
Parou > 6 meses	21 (87,5%)	3 (12,5%)	
Índice de Kaplan **			
0	91 (95,8%)	4 (4,2%)	0,381
1	170 (91,4%)	16 (8,6%)	
2	9 (90,0%)	1 (10,0%)	
Índice de Charlson***			
0	128 (96,2%)	5 (3,8%)	0,077
1	138 (90,2%)	15 (9,8%)	
2	4 (80%)	1 (20%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.** Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974 Sep;27(7-8):387-404.

*** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R.A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.

A análise dos diversos subsítios não evidenciou correlação estatística, como mostra a Tabela 28.

TABELA 28 – Correlação de diferentes sítios anatômicos acometidos com metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Primário			
Supraglote	52 (92,9%)	4 (7,1%)	0,962
Glote	69 (93,2%)	5 (6,8%)	
Subglote	3 (100%)	0 (0%)	
Transglote	146 (92,4%)	12 (7,6%)	
Falsas Cordas			
Não	100 (92,6%)	8 (7,4%)	0,923
Sim	170 (92,9%)	13 (7,1%)	
Aritenóides			
Não	228 (92,7%)	18 (7,3%)	0,877
Sim	42 (93,3%)	3 (6,7%)	
Comissura Anterior			
Não	87 (94,6%)	5 (5,4%)	0,424
Sim	183 (92%)	16 (8%)	
Cordas Vocais			
Não	57 (91,9%)	5 (8,1%)	0,771
Sim	213 (93%)	16 (7%)	
Epiglote			
Não	141 (92,8%)	11 (7,2%)	0,989
Sim	129 (92,8%)	10 (7,2%)	
Subglote			
Não	158 (91,3%)	15 (8,7%)	0,246
Sim	112 (94,9%)	6 (5,1%)	
Prega Arieplótica			
Não	170 (94,4%)	10 (5,6%)	0,163
Sim	100 (90,1%)	11 (9,9%)	
Valécula			
Não	253 (93,4%)	18 (6,6%)	0,163
Sim	17 (85%)	3 (15%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Em relação ao estadiamento TNM encontramos correlação com o estadiamento N ($p=0,032$) e estadiamento clínico ($p=0,049$) com a ocorrência de metástases pulmonares na mesma análise univariada (Tabela 29).

TABELA 29 – Correlação do estadiamento clínico TNM* com metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p**
	Não (%)	Sim (%)	
Estadiamento T			
1	24 (96%)	1 (4%)	0,896
2	37 (92,5%)	3 (7,5%)	
3	157 (92,9%)	12 (7,1%)	
4	52 (91,2%)	5 (8,8%)	
Estadiamento N			
0	199 (94,3%)	12 (5,7%)	0,032
1	33 (94,3%)	2 (5,7%)	
2	34 (87,2%)	5 (12,8%)	
3	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Estadiamento Clínico			
I	24 (96%)	1 (4%)	0,049
II	23 (88,5%)	3 (12,5%)	
III	149 (96,1%)	6 (3,9%)	
IV	74 (87,1%)	11 (12,9%)	

*Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992. Nenhum caso com estadiamento M igual a 1 entrou para o estudo.

** valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Analisando-se as laringectomias e os esvaziamentos cervicais, como mostra a Tabela 30, não houve correlação estatística com o aparecimento de metástases pulmonares.

TABELA 30 – Correlação dos tipos de tratamento cirúrgico para o tumor primário e para o pescoço no grupo de metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Laringectomia			
Total	196 (92,5%)	16 (7,5%)	0,905
Parcial	37 (94,9%)	2 (5,1%)	
Supraglótica	19 (90,5%)	2 (9,5%)	
Outras	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
Esvaziamento Cervical Ipsilateral			
Nenhum	65 (94,2%)	4 (5,8%)	0,184
Radical Mod.	63 (94%)	4 (6%)	
Radical	45 (84,9%)	8 (15,1%)	
Radical Ext	13 (92,9%)	1 (7,1%)	
Lateral	84 (95,5%)	4 (4,5%)	
Esvaziamento Cervical Contralateral			
Nenhum	131 (94,2%)	8 (5,8%)	0,748
Radical Mod.	32 (87,8%)	4 (12,2%)	
Radical	7 (100%)	0 (0%)	
Radical Ext	1 (100%)	0 (0%)	
Lateral	99 (91,7%)	9 (8,3%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

A Tabela 31 demonstra a tendência estatística, com $p=0,095$, na correlação com a realização de radioterapia, porém não estatisticamente associadas.

TABELA 31 – Correlação dos pacientes submetidos a radioterapia e complicações da radioterapia no grupo de metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Radioterapia			
Não	141 (95,2%)	7 (4,8%)	0,095
Adjuvante	129 (90,2%)	14 (9,8%)	
Tipo de Complicação da Radioterapia			
Não	261 (92,9%)	20 (7,1%)	0,656
Mucosite	3 (100%)	0 (0%)	
Edema	2 (100%)	0 (0%)	
Outros	4 (80%)	1 (20%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

A diferenciação histológica, por sua vez, apresentou correlação estatística para as metástases pulmonares, com $p=0,004$; semelhante à análise das margens cirúrgicas, com $p=0,017$, como mostra a Tabela 32.

TABELA 32 – Correlação da diferenciação histológica e das margens cirúrgicas com metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Diferenciação Celular			
Bem	184 (96,3%)	7 (3,7%)	0,004
Moderada	72 (86,8%)	11 (13,2%)	
Pouco	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
Margens Cirúrgicas			
Negativas	202 (94,8%)	11 (5,2%)	0,017
Ca <i>in situ</i>	61 (89,7%)	7 (10,3%)	
Exígua	7 (70%)	3 (30%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

A Tabela 33 apresenta a associação entre recidivas e metástases pulmonares, constatando que houve associação entre recidivas em outros locais neste grupo estudado, mas não houve associação com recidivas loco-regionais.

TABELA 33 – Correlação das recidivas com metástases pulmonares

Variáveis (categorias)	Metástases Pulmonares		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Local			
Não	246 (93,2%)	18 (6,8%)	0,412
Sim	24 (88,9%)	3 (11,1%)	
PESCOÇO Ipsilateral			
Não	251 (93,2%)	18 (6,8%)	0,226
Sim	19 (86,4%)	3 (13,6%)	
PESCOÇO Contralateral			
Não	261 (92,9%)	20 (7,1%)	0,729
Sim	9 (90%)	1 (10%)	
Paraestomal			
Não	264 (93%)	20 (7%)	0,464
Sim	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Outros à distância			
Não	264 (93,6%)	18 (6,4%)	0,002
Sim	6 (66,7%)	3 (33,3%)	

*valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

5.3 Tumores Primários Múltiplos

Ao todo da casuística foram encontrados 9 pacientes (3,1%) com outro tumor primário em pulmão. Neste grupo de segundo tumores primários pulmonares, a média de seguimento foi de 46,2 meses, variando entre 11,7 a 80,1 meses, com desvio padrão de 22,9 meses e mediana de 52,3 meses.

Para este grupo a análise das associações das variáveis demográficas e clínicas não evidenciou correlação estatística como demonstra a Tabela 34. Todos os pacientes deste grupo eram do sexo masculino, com média de idade de 64 anos, idade mínima de 51 anos e máxima de 79 anos.

TABELA 34 – Distribuição das variáveis demográficas e comorbidades no grupo de segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Sexo			
Masculino	259 (96,6%)	9 (3,4%)	0,372
Feminino	23 (100%)	0 (0%)	
Idade			
= 60 anos	148 (98%)	3 (2%)	0,258
> 60 anos	134 (95,7%)	6 (4,3%)	
Tabaco			
Ocasional	26 (100%)	0 (0%)	0,563
= 20 maços/ano	6 (100%)	0 (0%)	
> 20 maços/ano	250 (96,5%)	9 (3,5%)	
Tempo Tabagismo			
Em uso			0,563
Parou = 6 meses	250 (96,5%)	9 (3,5%)	
Parou > 6 meses	3 (100%)	0 (0%)	
	29 (100%)	0 (0%)	
Álcool			
Ocasional	117 (98,3%)	2 (1,7%)	0,484
= 4 doses/dia	56 (96,6%)	2 (3,4%)	
> 4 doses/dia	109 (95,6%)	5 (4,4%)	
Tempo Alcoolismo			
Em uso	249 (97,3%)	7 (2,7%)	0,318
Parou = 6 meses	2 (100%)	0 (0%)	
Parou > 6 meses	22 (91,7%)	2 (8,3%)	
Índice de Kaplan **			
0	91 (95,8%)	4 (4,2%)	0,665
1	181 (97,3%)	5 (2,7%)	
2	10 (100%)	0 (0%)	
Índice de Charlson***			
0	129 (97%)	4 (3%)	0,915
1	148 (96,7%)	5 (3,3%)	
2	5 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Verificando-se a associação entre os subsítios primários se encontrou diferença significativa com $p=0,001$ para o subsítio aritenóide e tendência estatística para o subsítio valécula ($p=0,064$) na análise univariada, como mostra a Tabela 35.

TABELA 35 – Correlação da diferentes sítios anatômicos acometidos com segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Falsas Cordas			
Não	103 (95,4%)	5 (4,6%)	0,245
Sim	179 (97,8%)	4 (2,2%)	
Aritenóides			
Não	242 (98,4%)	4 (1,6%)	0,001
Sim	40 (88,9%)	5 (11,1%)	
Comissura Anterior			
Não	89 (96,7%)	3 (3,3%)	0,910
Sim	193 (97%)	6 (3%)	
Cordas Vocais			
Não	59 (95,2%)	3 (4,8%)	0,371
Sim	223 (97,4%)	6 (2,6%)	
Epiglote			
Não	147 (96,7%)	5 (3,3%)	0,839
Sim	135 (97,1%)	4 (2,9%)	
Subglote			
Não	168 (97,1%)	5 (2,9%)	0,809
Sim	114 (96,6%)	4 (3,4%)	
Prega Arieplótica			
Não	173 (96,1%)	7 (3,9%)	0,318
Sim	109 (98,2%)	2 (1,8%)	
Valécula			
Não	264 (97,4%)	7 (2,6%)	0,064
Sim	18 (90%)	2 (10%)	

valor do p obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

O estadiamento N, também na análise univariada, evidencia correlação com aparecimento de outros tumores primários com $p=0,048$ como mostra a Tabela 36.

TABELA 36 – Correlação do estadiamento clínico TNM* com segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p**
	Não (%)	Sim (%)	
Primário			
Supraglote	54 (96,4%)	2 (3,6%)	0,981
Glote	72 (97,3%)	2 (2,7%)	
Subglote	3 (100%)	0 (0%)	
Transglote	153 (96,8%)	5 (3,2%)	
Estadiamento T			
1	24 (96%)	1 (4%)	0,683
2	40 (100%)	0 (0%)	
3	163 (96,5%)	6 (3,5%)	
4	55 (96,5%)	2 (3,5%)	
Estadiamento N			
0	207 (98,1%)	4 (1,9%)	0,048
1	34 (97,1%)	1 (2,9%)	
2	35 (89,7%)	4 (10,3%)	
3	6 (100%)	0 (0%)	
Estadiamento Clínico			
I	25 (100%)	0 (0%)	0,265
II	26 (100%)	0 (0%)	
III	151 (97,4%)	4 (2,6%)	
IV	80 (94,1%)	5 (5,9%)	

*Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992. Nenhum caso com estadiamento M igual a 1 entrou para o estudo.

** valor do p obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Na Tabela 37 fica demonstrado que as laringectomias e esvaziamentos cervicais não apresentam associação estatística com este grupo analisado. O mesmo ocorre para as variáveis radioterapia e complicações da radioterapia, demonstrado na Tabela 38.

TABELA 37 – Correlação dos tipos de tratamento cirúrgico para o tumor primário e para o pescoço no grupo de segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Laringectomia			
Total	205 (96,7%)	7 (3,3%)	0,833
Parcial	38 (97,4%)	1 (2,6%)	
Supraglótica	20 (95,2%)	1 (4,8%)	
Outras	19 (100%)	0 (0%)	
Esvaziamento Cervical Ipsilateral			
Nenhum	68 (98,6%)	1 (1,4%)	0,524
Radical Modificado	63 (94%)	4 (6%)	
Radical	52 (98,1%)	1 (1,9%)	
Radical Extendido	14 (100%)	0 (0%)	
Lateral	85 (96,6%)	3 (3,4%)	
Esvaziamento Cervical Contralateral			
Nenhum	136 (97,8%)	3 (2,2%)	0,868
Radical Modificado	31 (93,9%)	2 (6,1%)	
Radical	10 (100%)	0 (0%)	
Radical Extendido	1 (100%)	0 (0%)	
Lateral	104 (96,3%)	4 (3,7%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

TABELA 38 – Correlação dos pacientes submetidos a radioterapia e complicações da radioterapia no grupo de segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Radioterapia			
Não	143 (96,6%)	5 (3,4%)	0,775
Adjuvante	139 (97,2%)	4 (2,8%)	
Tipo de Complicação da Radioterapia			
Não	272 (96,8%)	9 (3,2%)	0,954
Mucosite	3 (100%)	0 (0%)	
Edema	2 (100%)	0 (0%)	
Outros	5 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

A análise da diferenciação histológica e das margens cirúrgicas não apresentou correlação com aparecimento de segundo tumores primários como fica evidente na Tabela 39.

TABELA 39 – Correlação da diferenciação histológica e das margens cirúrgicas com segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Diferenciação Celular			
Bem	185 (96,9%)	6 (3,1%)	0,734
Moderada	80 (96,4%)	3 (3,6%)	
Pouco	17 (100%)	0 (0%)	
Margens Cirúrgicas			
Negativas	205 (96,2%)	8 (3,8%)	0,724
Ca <i>in situ</i>	67 (98,5%)	1 (1,5%)	
Exígua	10 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

Dentre os locais de recidivas analisado nenhum apresentou correlação para o aparecimento de segundo tumores primários (Tabela 40).

TABELA 40 – Correlação das recidivas com segundo tumores primários em pulmão

Variáveis (categorias)	Segundo Tumor Primário		p*
	Não (%)	Sim (%)	
Local			
Não	256 (97%)	8 (3%)	0,847
Sim	26 (96,3%)	1 (3,7%)	
Pescoço Ipsilateral			
Não	260 (96,6%)	9 (3,4%)	0,383
Sim	22 (100%)	0 (0%)	
Pescoço Contralateral			
Não	272 (96,8%)	9 (3,2%)	0,565
Sim	10 (100%)	0 (0%)	
Estomal			
Não	275 (96,8%)	9 (3,2%)	0,632
Sim	7 (100%)	0 (0%)	
Outros			
Não	273 (96,8%)	9 (3,2%)	0,586
Sim	9 (100%)	0 (0%)	

* valor do **p** obtido pelo teste de associação do qui-quadrado com IC de 95%.

5.4 Análise Multivariada

Realizando-se uma primeira análise por meio da regressão logística na determinação dos fatores de risco para complicações pulmonares incluindo todas as variáveis clínicas e demográficas do estudo, encontramos como fatores de risco somente o subsítio epiglote ($p=0,008$). A variável gênero apresentou tendência estatística de associação ($p=0,089$).

Na Tabela 41 são apontados os valores finais dos riscos relativos ajustados para as variáveis significantes associadas ao risco de complicação.

O subsítio epiglote apresentou a maior significância estatística ($p=0,004$), tendo risco relativo para complicação pulmonar de 2,1. No que diz respeito ao gênero, os pacientes do sexo masculino apresentaram maior tendência para desenvolvimento de complicações pulmonares ($p= 0,081$) e risco relativo de 2,8.

A significância estatística permanecia presente para o subsítio epiglote mesmo quando todas as outras variáveis estavam presentes, sendo o único fator de risco relativo para o desenvolvimento de complicações pulmonares.

TABELA 41 – Análise multivariada para o risco de complicação pulmonar

Variável	OR bruto (95% IC)	p	OR multivariado (95% IC)	p
Epiglote	2,1 (1,3 - 3,5)	0,004	2,1 (1,3 – 3,5)	0,004

Na análise multivariada para determinar os fatores prognósticos independentes na apresentação de metástases pulmonares de um câncer primário de laringe e múltiplos tumores primários em pulmão, com erro α igual 5%, obtemos que a diferenciação histológica (moderadamente e pouco diferenciados), as margens cirúrgicas (com áreas *in situ* e exígua) e o estágio N foram as variáveis que apresentaram valor de p significante (Tabela 42).

TABELA 42 – Análise multivariada para os fatores prognósticos e metástases pulmonares e segundo tumores primários

Variável	Categoria	Risco Relativo Bruto (95% IC)	P	Risco Relativo Multivariado (95% IC)	p
Tipo Histológico	Bem diferenciado	1,0	0,004	1,0	0,007
	Moderadamente diferenciado	3,0 (1,4 -6,4)		2,9 (1,3 – 6,1)	
	Pouco diferenciado	3,7 (1,0 - 13,0)		4,0 (1,1 - 14,1)	
Margem Cirúrgica	Negativo	1,0	0,406	1,0	0,571
	Ca in situ	1,4 (0,6 - 3,2)		1,3 (0,5 – 2,9)	
	Exígua	6,7 (2,0 - 22,8)		6,4 (1,8 – 22,3)	
Estádio N	N0	1,0	0,003	1,0	0,026
	N+	3,0 (1,4 -6,2)		2,3 (1,1 – 4,9)	

6 DISCUSSÃO

6.1 Complicações Pulmonares

As complicações cirúrgicas foram definidas por **SAHEEN** (1984) apud **EVANS** (1989) como os eventos que levam ao detrimento do paciente no ato cirúrgico ou no pós-operatório. Em relação ao tratamento do câncer de laringe, a definição destas complicações bem como a sua predição são de extrema importância no que tange ao melhor resultado de tratamento com mínima morbi-mortalidade e com o melhor custo-benefício.

Com o passar dos anos desde a primeira laringectomia total, as técnicas cirúrgicas evoluíram, surgindo novas modalidades de laringectomias parciais e refinamentos na técnica de laringectomia total (**ALONSO et al** 1947; **OGURA** 1958; **JAKCSON&NORRIS** 1945; **BARRETO** 1975; **PEARSON et al** 1980). No entanto, apesar da melhor compreensão da história natural de pacientes com câncer de laringe e das melhorias do tratamento cirúrgico, as complicações pós-operatórias continuaram sendo um significativo problema (**KAPLAN et al** 1984; **DeSANTO et al** 1989; **LEE et al** 1990; **SUITS et al** 1996). Deste modo, vários autores interessaram-se pelo estudo de fatores que poderiam influenciar negativamente o pós-operatório e prever quais pacientes apresentariam sérias complicações decorrentes do tratamento do câncer de laringe. (**RAO et al** 1992; **McCULLOCH et al** 1997; **BENTZ & SNYDERMAN et al** 2000).

A busca de fatores isolados ou associados que identifiquem os pacientes que vão complicar em consequência do tratamento ainda é difícil devido à diferentes definições e classificações de complicações relatadas na literatura (**DONALD** 1978; **YODER et al** 1979; **TORNABELL et al** 1984; **COLEMAN III** 1986; **GIROD et al** 1995; **WEISSLER** 1997). O objetivo principal desta dissertação é analisar os fatores associados às complicações pulmonares em pacientes laringectomizados por câncer de laringe. No entanto, não encontramos na literatura médica atual uma definição satisfatória para complicações pulmonares que pudesse ser utilizada neste estudo

(**McGUIRT** *et al* 1977; **EVANS** 1989; **WEBER** *et al* 1993; **McCULLOCH** *et al* 1997). Portanto, para realização deste estudo, propôs-se a criação de uma classificação para as complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes laringectomizados por câncer de laringe.

Esta classificação proposta consistiu em definir como complicação pulmonar maior pós-cirúrgica os pacientes que desenvolveram pneumonias e broncopneumonias, fato em acordo com **RAO** *et al* (1992); **BECKHARDT** *et al* (1994); **PELCZAR** *et al* (1993) e **LEE** *et al* (1990), discordando de **SCHUEREN** *et al* (1997) que consideraram a pneumonia como sendo uma complicação menor.

O critério para diagnóstico e definição de pneumonia neste estudo baseou-se no achado de secreção purulenta e infiltrado pulmonar à radiografia de tórax, como descreve **WEBER** *et al* (1993) e que não foi citado pelos autores acima, porém discorda destes últimos por considerar a pneumonia uma complicação maior (Quadro 8).

A complicação menor neste estudo foi definida como a presença de algum sintoma de aspiração e ou broncosecreção aumentada no pós-operatório, sem secreção traqueobrônquica purulenta e com radiografia de tórax normal. Esta definição está de acordo com **DESLAURIÉS** *et al* (1994) e **SUITS** *et al* (1996), que relataram broncosecreção aumentada como complicação menor porém não relataram se ao diagnóstico foi utilizado o padrão da radiografia de tórax. **WEBER** *et al* (1993) contrariamente cita como critério diagnóstico o paciente que apresentou broncosecreção aumentada no pós-operatório com sinais de pneumonia à radiografia de tórax. (Quadro 8).

Em relação ao tempo de aparecimento das complicações elas foram divididas em imediatas quando se apresentavam no período de até 30 dias após o tratamento cirúrgico e complicações tardias quando eram diagnosticadas após este período para cada tipo de laringectomia. Esta classificação é semelhante à proposta por **BECKHARDT** *et al* (1994) que agruparam complicações maiores e menores (estas podendo ser imediatas ou tardias) somente de um mesmo tipo de cirurgia (laringectomia supraglótica) (Quadro 8).

QUADRO 8 – Definições de Complicação Pulmonar deste estudo

Tipo de Complicação Pulmonar	Definição	Tempo de Aparecimento	Definição
MAIOR	Pneumonias e broncopneumonias: secreção purulenta e infiltrado à radiografia	Imediato	Até 30 dias da cirurgia
		Tardio	Após 30 dias da cirurgia
MENOR	Aspiração e ou broncosecreção: sem secreção purulenta, radiografia normal	Imediato	Até 30 dias da cirurgia
		Tardio	Após 30 dias da cirurgia

A incidência total de complicações pulmonares neste estudo foi de 31,3%, sendo de 14,1% para as complicações maiores e de 17,2% para as complicações menores. Não houve nenhum óbito devido a estas complicações pulmonares. Estes achados condizem com a literatura onde a incidência global de complicações pulmonares varia de 4% a 61% (**PEARSON & KEITH** 1989; **LEÓN et al** 2000; **CHOW et al** 1988; **KOWALSKI et al** 1994; **GIROD et al** 1995; **McCULLOCH et al** 1997; **SUITS et al** 1996; **ANDRADE et al** 2000).

A incidência de complicações maiores deste estudo apresenta dados compatíveis na literatura com **LEE et al** (1990) (13,3%); **GIROD et al** (1995) (12,6%); **McCULLOCH et al** 1997 (15%), no entanto **CHOW et al** (1988) apresentaram 25%, **PELCZAR et al** (1993) 28% e **BENTZ & SNYDERMAN** (2000) 34%.

Dentre as complicações menores, **ANDRADE et al** (2000) e **ROBBINS et al** (1988) encontraram valor similar (19,1% e 12%, respectivamente) ao deste estudo,

sendo que **BECKHARDT et al** (1994) encontraram 33% e **SUITS et al** (1996) 76% de incidência de complicações pulmonares menores.

Neste estudo a incidência de complicações imediatas foi respectivamente 39% e 74% para os grupos de complicações maiores e menores. A incidência de complicações tardias foi descrita como de 61% e 26%, respectivamente, para os grupos de complicações pulmonares maiores e menores. **BECKHARDT et al** (1994), semelhante ao presente trabalho, descrevem incidência de complicações menores e maiores de 33% e 28% respectivamente para os pacientes nos grupos II e III de seu estudo. Porém, associaram todos os pacientes em um mesmo grupo: complicações maiores, menores imediatas e tardias, o que não ocorreu nesta presente casuística

Inferese destes achados que as complicações menores podem estar associadas à uma broncosecreção aumentada no pós-operatório imediato, podendo ser ocasionada pela responsividade da árvore traqueobrônquica aos medicamentos anestésicos, manipulação cirúrgica local, tempo de intubação e manutenção no respirador, tendência individual e comorbidades (DPOC, sintomas alérgicos). No entanto, neste estudo não foram esmiuçadas todas estas variáveis, assumindo desde o princípio de que poderiam ocorrer vieses na sua determinação uma vez que o estudo é retrospectivo e as técnicas anestésicas e cirúrgicas mudaram no decorrer destes anos sendo necessário desenvolver um protocolo para o estudo prospectivo da influência destas na determinação de complicações pulmonares.

As complicações tardias podem estar associadas não somente aos fatores descritos acima mas também às comorbidades associadas e à radioterapia adjuvante que podem ocasionar traqueítes, aumento da produção de muco e inabilidade de expectoração (em casos de DPOC) com um risco maior para infecção pulmonar.

O presente estudo determinou que os índices de comorbidades Kaplan e Charlson apresentaram tendência estatística para associação com complicações pulmonares em análise univariada, fato que pode ser amparado pelo estudo de **CHEN et al** (2001) que concluíram que os pacientes com câncer de laringe submetidos ao tratamento cirúrgico com comorbidades moderadas ou severas apresentaram pior sobrevida global em relação aos pacientes com comorbidades leves, devido às mortes por complicações. **PICCIRILLO et al** (1994) e **LACY et al**

(1998) demonstraram a melhor acuidade do estadiamento clínico TNM quando associado ao estudo das comorbidades na determinação da sobrevida em pacientes com câncer de laringe e câncer recidivado de laringe respectivamente. Provavelmente em posterior estudo com grande número de pacientes selecionados, multicêntrico, obteremos a resposta estatística significativa se a presença de comorbidades levam ou não à um risco maior para apresentação de complicações pulmonares.

Neste estudo não houve nenhum óbito devido a estas complicações pulmonares, fato concordado na literatura como citam **BOCCA et al** (1983); **ROBBINS et al** (1988) e **BECKHARDT et al** 1994.

Na presente dissertação a epiglote foi o sítio primário ou invadido por tumores de outros subsítios associada ao risco de apresentar complicações pulmonares maiores e menores na análise univariada. O fato da localização do tumor primário ser em supraglote determina um risco maior para complicações pulmonares como argumenta **NICOLAI et al** (1997) que encontraram também significância na análise univariada para o estadiamento T e N, porém, não o mesmo no modelo multivariado.

Na análise multivariada, o fator de risco significativo para apresentar complicações pulmonares neste estudo também foi a localização em epiglote. O tratamento cirúrgico para estes tumores é a laringectomia parcial supraglótica onde **LEE et al** (1990) relataram complicações em 13,3% de seus pacientes submetidos a laringectomias supraglóticas, sem óbitos, concordando que tumores desta localização anatômica associaram-se a um risco aumentado para aspiração e complicações pulmonares maiores no pós-operatório semelhante ao deste estudo.

CHOW et al (1988) encontraram dados parecidos aos deste trabalho na análise das complicações pulmonares segundo as laringectomias parciais, com 25% de incidência no caso de laringectomias supraglóticas e 13% para as parciais verticais. Ressaltaram que a localização do tumor primário foi um dos fatores para complicação pulmonar.

HIRANO et al (1987), por sua vez justificaram as complicações em cirurgias supraglóticas através da determinação dos problemas relacionados com a aspiração e deglutição em 38 pacientes submetidos à laringectomia supraglótica, encontrando

incidência de 8% de aspiração. Concluíram que a ressecção assimétrica das falsas cordas e da cartilagem aritenóide foram determinantes para a aspiração e alteração da deglutição. **ROBBINS et al** (1988) relataram incidência de 16% de complicações pulmonares nos seus casos de laringectomia supraglótica e **DeSANTO et al** (1989) encontraram aspiração severa em 21,4% de seus casos de laringectomia supraglótica. Três pacientes necessitaram de revisão cirúrgica.

Porém, **WANG et al** (1990) relataram 9% de incidência de aspirações crônicas, sem pneumonias, em série de 24 laringectomias parciais (13 supraglóticas), sem óbitos, indo de encontro aos dados deste presente trabalho e **ROSEN et al** (2001) na determinação da prevalência e predição de aspiração em pacientes com carcinoma em cabeça e pescoço através de dados clínicos concluíram que a avaliação clínica somente é inadequada, sendo necessários outros meios de investigação.

Em nosso estudo o gênero apresentou associação marginal para fator de risco de complicações pulmonares. Outros estudos envolvendo complicações pulmonares ou fatores prognósticos em câncer de laringe não citam ou não descrevem a associação entre o gênero e a presença de complicações pulmonares (**BENTZ & SNYDERMAN** 2000; **McCULLOCH et al** 1997; **GIROD et al** 1995; **PERA et al** 1986; **LEE et al** 1990; **CHOW et al** 1988) e nos artigos relacionados às variáveis clínicas como determinantes de sobrevida ou fatores de risco para complicações pulmonares a variável gênero não foi determinante de tais fatores, como esclarece **RIBEIRO et al** (2000); **CHEN et al** (2001); **SANTOS et al** 1998; **BECKHARDT et al** 1994; **NICOLAI et al** 1997.

Provavelmente os dados do presente trabalho apresentem o viés pelo fato de, na análise retrospectiva de 10 anos, 95,6% (87/91) dos pacientes são do gênero masculino onde a incidência de tabagistas e etilistas é mais alta entre os homens (**MINISTÉRIO DA SAÚDE** 1998). Na realização de estudo posterior, caso-controle, pareado para os gêneros e ajustadas as variáveis, possivelmente poderemos responder se a diferença esta associação permanecerá ou não.

6.2 Metástases Pulmonares e Múltiplos Tumores Primários em Pulmão

A incidência de metástases pulmonares neste estudo foi de 7,2%, em acordo com outros autores da literatura onde os índices variaram de 2% a 15% (**KOWALSKI et al 1996; LEON et al 2000; LEE et al 1990; NICOLAI et al 1997; SPAULDING et al 1989; BREE et al 2000**). Encontrou-se na análise univariada o estadiamento N, o estadiamento clínico, a diferenciação histológica, as margens cirúrgicas e a recidiva em outros locais como fatores de risco para o desenvolvimento de metástases pulmonares em pacientes laringectomizados. O índice de Charlson e o tempo e tabagismo tiveram tendência. Em relação à presença de tumores múltiplos primários em pulmão, este estudo encontrou na análise univariada os fatores de risco estadiamento N e o subsítio aritenóide.

Para a análise multivariada estas duas populações foram agrupadas devido ao pequeno número de pacientes encontrados no estudo e que dificultariam a análise estatística, logicamente este passo adotado caracteriza um viés, no entanto a análise estatística não teria outro valor sem esta medida. Portanto, o grupo final analisado consistiu de 30 pacientes (21 pacientes com metástases pulmonares e 9 com múltiplos tumores primários de pulmão).

Na análise multivariada, foram identificados como fatores prognósticos para apresentação de metástases pulmonares ou de múltiplos primários a diferenciação histológica: moderadamente diferenciado, pouco diferenciado; as margens cirúrgicas: exíguas e com tendência estatística a margem cirúrgica com áreas de carcinoma in situ. Além disso, o estágio N estava significativamente associado ao aumento de risco. Os subsítios aritenóide e valécula perderam seu significado estatístico nesta análise, assim como as comorbidades representadas pelo índice de Charlson, o tempo de tabagismo e as recidivas em outros locais.

Neste estudo a incidência de múltiplos tumores primários em pulmão foi de 3,1%. A literatura apresenta incidência relatada variando de 1,3% a 39% (**FUJITA et al 1998; ALBRIGHT et al 2001; NARAYANA et al 1998; NICOLAI et al 1997; KOWALSKI et al 1993**). Podem ocorrer falhas no diagnóstico quando em alguns

casos de recidiva loco-regional sem possibilidade de tratamento adjuvante o paciente é considerado fora de proposta terapêutica e portanto não mais investigado, caracterizando novamente um bias do estudo ou quando há perda do seguimento devido a outros motivos.

Em pacientes onde se consegue realizar um controle loco-regional adequado a presença de metástases à distância ou de múltiplos tumores têm impacto negativo na sobrevida (**LEE et al** 1990).

Neste estudo a análise univariada identificou como fator de risco para apresentação de metástases pulmonares e múltiplos tumores em pulmão o estadiamento linfonodal N. Este dado encontra suporte na literatura conforme citam **PICCIRILLO et al** (1998) e **WANG et al** (1990). Porém nesta casuística o estágio N foi significativo na análise multivariada.

Semelhante a esta dissertação, **LEON et al** (2000) encontraram estadiamento T e N, sítio primário e a diferenciação histológica como fatores de risco para apresentação de metástases à distância e índice de óbito de 5% nos pacientes que tinham o controle loco-regional do tumor primário. **MOE et al** (1996) encontraram 36% de metástases pulmonares em paciente com carcinoma em cabeça e pescoço controlado, obtendo uma diminuição da sobrevida nos carcinomas supraglóticos, concluindo que o estadiamento N tem importância prognóstica nestes pacientes. Contrariamente, no entanto, **NICOLAI et al** (1997) não encontraram correlação entre o estágio T e N na análise uni e multivariada como fator prognóstico em 281 pacientes com carcinoma supraglótico submetidos a tratamento cirúrgico somente ou com radioterapia adjuvante, enfatizando que o atual estágio clínico é inadequado em prever o prognóstico destes pacientes.

Em relação às recidivas loco-regionais, **BRENNER et al** (2000) correlacionaram o sítio de recidiva, localização do tumor primário e operabilidade da recidiva na análise uni e multivariada, semelhante à análise univariada do presente estudo, em 65 pacientes portadores carcinoma de laringe recidivado. Obtiveram sobrevida de 56% em 5 anos globalmente e de 12% em 5 anos para as metástases pulmonares. Porém, **YUEN et al** (1995), não evidenciaram uma piora acentuada em pacientes com recidiva após laringectomia submetidos à cirurgia de resgate, obtendo sobrevida de 42% em 5 anos.

Neste estudo a diferenciação histológica apresentou-se na análise uni e multivariada como fator de risco para apresentação de metástases à distância e de múltiplos tumores pulmonares, fato também encontrado por **PERA et al** (1986) em 416 pacientes com carcinoma de laringe, que consideraram ser um dos cinco fatores prognósticos independentes, **LEÓN et al** 2000 no estudo de 1244 pacientes com controle loco-regional de carcinoma em cabeça e pescoço, porém não sendo o primário localizado unicamente em laringe, por **BREE et al** (2000) que encontraram 17% de incidência de metástases à distância em 101 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, 11,8% em pulmão, correlacionaram com o número de linfonodos cervicais comprometidos e por **SANTOS et al** (1998) que observaram uma tendência ao pior prognóstico em 164 pacientes com portadores de carcinoma supraglótico de grau histológico II e III em comparação com os de grau I.

Pesquisando a etiologia e os passos para a metastatização, **WOLF et al** (1994) justificaram que a quantidade de DNA anômalo nas células do câncer primário determina sua diferenciação histológica e é fator de risco aumentado para metástases regionais em câncer de laringe. Mais estudos são necessários para confirmar estes achados em pacientes laringectomizados que com metástases pulmonares. Ainda **KISHIRO et al** (2002) relacionaram a presença de fator de crescimento endotelial vascular na angiogênese de tumores malignos e suas metástases. Estudaram pacientes com câncer primário pulmonar comparando aos portadores de tumores benignos pulmonares, demonstrando que as dosagens séricas do VEGF estavam 5 vezes superiores em pacientes portadores de câncer pulmonar em relação aos controles normais e benignos ($p < 0,01$), podendo ser utilizado como marcador de controle da doença. Semelhante trabalho ainda não apresenta correlato para pacientes com metástases pulmonares provindas de um câncer primário em laringe, podendo ser realizado em estudo posterior.

Na presente casuística as margens cirúrgicas foram determinantes, na análise univariada, como fatores para o risco para o desenvolvimento de metástases pulmonares e múltiplos tumores primários e na análise multivariada como fatores prognósticos para aparecimento destes últimos, semelhante aos achados de **WANG et al** (1990). No entanto, **NICOLAI et al** (1997) encontraram significância das margens cirúrgicas apenas na análise univariada enquanto que **NARAYANA et al**

(1998); **MOE** *et al* (1996) e **LEON** *et al* (2000) não observaram esta variável significativa em seus estudos.

No presente trabalho o risco relativo foi 6,4 vezes maior para os pacientes que apresentaram as margens exíguas. Os artigos na análise das margens discutem os resultados como apenas comprometida ou não (**WANG** *et al* 1990; **NICOLAI** *et al* 1997), ou carecem de poder prognóstico devido à falta de dados (**SANTOS** *et al* 1998) porém nesta dissertação notamos que o prognóstico piora conforme as margens se aproximam do observado nas margens grosseiramente comprometida.

Este estudo demonstra a importância da localização do tumor primário e estadiamento clínico para o aparecimento de complicações pulmonares em pacientes laringectomizados, da diferenciação histológica do tumor primário, das margens cirúrgicas e estágio N como fator prognóstico no aparecimento de metástases pulmonares e múltiplos tumores pulmonares.

Os resultados presentes nesta dissertação podem ser utilizados no futuro para selecionar os pacientes que necessitarão de um adequado preparo respiratório e suporte multidisciplinar envolvendo fisioterapia e fonoaudiologia no pós-operatório para o reestabelecimento funcional do indivíduo.

7 CONCLUSÃO

Nas condições do presente estudo foi possível concluir que:

1. Os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares em pacientes laringectomizados, foi o subsítio epiglote
2. Foram identificados na análise univariada os fatores de risco para o aparecimento de metástases pulmonares como estadiamento N, margens cirúrgicas, diferenciação histológica e recidivas locoregionais.
3. Para o aparecimento de segundo tumores primários em pulmão o estadiamento N, e o subsítio aritenóide foram as variáveis significantes na análise univariada.
4. Os fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástases pulmonares e de segundo tumores primários em pulmão foram as margens cirúrgicas e a diferenciação histológica do tumor primário.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti PW. The evolution of laryngology and laryngectomy in the mid-19th century. **Laryngoscope** 85:288-298, 1975.
2. Albright JT, Karpati R, Topham AK, Spiegel JR, Sataloff RT. Second malignant neoplasms in patients under 40 years of age with laryngeal cancer. **Laryngoscope** 111:563-567, 2001.
3. Alonso JM. Conservative surgery of the cancer of the larynx. **Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.** (51):633-642, 1947.
4. Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. **Head Neck** 23:353-362, 2001.
5. Andrade RP, Kowalski LP, Vieira LJ, Santos CRS. Survival and Functional results of Pearson's near total laryngectomy for larynx and pyriform sinus carcinoma. **Head Neck** 22:12-16, 2000.
6. Barbosa JF, Sobrinho JA, Faccio CH. Os esvaziamentos cervicais. In:-----
Os esvaziamentos cervicais, São Paulo, Brasil, Fundo Edit. Procienc., 1962. cap.IX, p.125.
7. Barreto PM. The south American contribution to the surgery of the laryngeal cancer. **Laryngoscope** 85:299-321, 1975.
8. Barretto PM. Nova técnica de laringectomia total. Nota prévia **Rev Paul Med.**, Outubro 18, 1943.
9. Bastian RW, Collins SL, Kaniff T, Matz GJ. Indirect videolaryngoscopy versus direct endoscopy for larynx and pharynx cancer staging. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 98:693-695, 1989.
10. Beckhart RN, Murray JG, Fod CN, Grossman JE, Brandeburg J. Factors influencing functional outcome in supraglottic laryngectomy. **Head Neck** 16:232-239, 1994.
11. Bentz BG, Snyderman CH. Pulmonary complications in patients with head and neck and lung neoplasms. **Arch otolaryngol Head Neck Surg.** 126:429-432, 2000.

12. Bogaert WVD, Ostyn F, Schueren EVD. The primary treatment of advanced vocal cord cancer: laryngectomy or radiotherapy. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 9:329-334, 1983.
13. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kroger S, Werener JA, Mester J, Clausen M. [F-18 FDG PET for detection of occult primary tumor in patients with lymphatic metastases of the neck region. *Laryngorhinootologie* 78(8):445-9, 1999.
14. Brasnu D, Laccoureye H, Dulmet E, Jaubert F. Mobility of the vocal cord and arytenoid in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx: an anatomical and clinical comparative study. **Ear Nose Throat J** 69:324-330, 1990.
15. Bree R, Deurloo EE, snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastasis in patients with head and neck cancer. **Laryngoscope** 110:397-401, 2000.
16. Brenner B, Marshak G, Sulkes A, Rakowsky E. Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma. **Head Neck** 23:531-535, 2000.
17. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, Raben M. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 38(5):1001-1006, 1997.
18. Coleman III JJ. Complications in Head and Neck Surgery. **Surgical Clinics of North America** 66(1):149-167, 1986.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis.** 40:373-383, 1987.
20. Chow JM, Block RM, Friedman M. Preoperative evaluation for partial laryngectomy. **Head Neck Surgery** 10:319-323, 1988.
21. De Melo GM, Ribeiro KCB, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 127(7):828-833, 2001.
22. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. **N Engl J Med** 324:168-175, 1991.

23. Deslauries J, Ginsberg RJ, Piatandosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. **Chest** 106:329S-330S, 1994 (suppl).
24. DeSanto LW, Pearson BW, Olsen KD. Utility of near-total laryngectomy for supraglottic, pharyngeal, base of tongue and other cancers. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 98:2-7, 1989.
25. Di Nicola V, Fiorella R. Multiple primary tumors in patients with laryngeal carcinoma: incidence and prognostic factors. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 15(6):1-15, 1995.
26. Donald PJ. Complications of combined therapy in head and neck carcinomas. **Arch Otolaryngol** 104:329-332, 1978.
27. Evans R. Complications in head and neck surgery and how to avoid trouble. **J Laryngol Otol** 103:926-929, 1989.
28. Fan ST, Lau WY, Yip WC. Prediction of postoperative pulmonary complications in oesophagogastric cancer surgery. **Br J Surg** 74:408-410, 1987.
29. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondim V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec** 63(4):202-7, 2001.
30. Ferreira ABH. Novo Dicionário da Língua Portuguesa segunda edição, Editora Nova fronteira 1999.
31. Foote RL, Buskirk SJ, Stanley RJ, Grambsch PM, Olsen KD, DeSanto LW, Earle JD, Weiland LH. Patterns of failure after total laryngectomy for glottic carcinoma. **Cancer** 64:143-149, 1989.
32. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, Mohiuddin M, Regine W. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. **Laryngoscope** 108:1853-1855, 1998.
33. Gasby JH. Transthoracic FNA. **Cancer** 56:2504, 1985.
34. Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EA. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. **Head Neck** 17:7-13, 1995.

35. Gloeckler Ries LA, Miller BA, Hankey BF. SEER Surveillance Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, Washington DC. **Cancer statistics review** 1973-1991, 1992.
36. Hafty BG, Hurley RA, Peters LG. Carcinoma of the larynx treated with hypofractionated radiation and hyperbaric oxygen: long term tumor control and complications. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 45(1):13-20, 1999.
37. Harwood AR, Rawlinson E. The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 9(3):335-338, 1983.
38. Hermanek P, Sobin LH, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. 2nd ver. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1992.
39. Hirano M, Kurita S, Tateishi M, Matsuoka H. Deglutition following supraglottic horizontal laryngectomy. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 96:7-11, 1987.
40. Holinger PH. A century of progress of laryngectomy in the northern hemisphere. **Laryngoscope** 85:322-332, 1975.
41. Huang J, Behrens C, Wistuba I, Gazdar AF, Jagirdar J. Molecular analysis of synchronous and metachronous tumors of the lung: impact on management and prognosis. **Ann Diagn Pathol** 5(6):321-9, 2001.
42. Jackson C, Jackson CL. Surgery of Larynx. Chap 7 p 125 WB Saunders eds, 1939.
43. Jackson CL, Norris CM. Surgical treatment of cancer of the larynx. **Laryngoscope** 55(5):196-245, 1945.
44. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. **J Chronic Dis.** Sep;27(7-8):387-404, 1974.
45. Kaplan MJ, Johns ME, Clark DA, Cantrell RW. Glottic carcinoma: the roles of surgery and irradiation. **Cancer** 53:2641-2648, 1984.
46. Kirchner JA. One hundred laryngeal cancers studied by serial section. **Ann Otolaryngol.** 78:689-709, 1969.
47. Kirchner JA, Som ML. Clinical significance of fixed vocal cord. **Laryngoscope** 81(7):1029-1044, 1971.

48. Kishiro I, Kato S, Fuse D, Yoshida T, Machida S, Kaneko N. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary lung cancer. **Respirology** 7(2):93-98, 2002.
49. Komisar A, Osguthorpe JD, Miller RH. Obstructing laryngeal carcinoma with a simultaneous lung lesion. **Head Neck** 13(4):363-367, 1991.
50. Koufman JA, Burke AJ. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. In **Current Concepts in laryngeal cancer I** 30(1):1-19, 1997.
51. Kowalski LP, Franco EL, Sobrinho JA, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. **J Surg Oncol** 48:87-95, 1991.
52. Kowalski LP, Batista MBP, Santos CR, Scopel AA, Salvajoli JV, Novaes PE, Trippe N. Prognostic factors in glottic carcinoma clinical stage I and II treated by surgery or radiotherapy. **Am J Otolaryngol** 14(2):122-127, 1993.
53. Kowalski LP, Alcantara PSM, Magrin J, Parise JR O. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. **Am J Surg** 168:485-490, 1994.
54. Kowalski LP, Batista MBP, Santos CR, Scopel A, Salvajoli JV, Torloni H. Prognostic factors in T3, N0-1 Glottic and Transglottic carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 122:77-82, 1996.
55. Kuriakose MA, Loree TR, Rubinfeld A, Anderson TM, Datta RV, Hill H, Rigual NR, Orner J, Singh A, Hicks WL Jr. Simultaneous presenting head and neck and lung cancer: a diagnostic and treatment dilemma. **Laryngoscope** 112(1):120-3, 2002.
56. Lacy PD, Piccirillo JF. Development of a new staging system for patients with recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. **Cancer** 83:910-917, 1998.
57. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate stage cancer: U.T.M.D Anderson Cancer Center experience with combined therapy. **Laryngoscope** 100:831-836, 1990.
58. Lederman M. History of radiotherapy in the treatment of cancer of the larynx 1893-1939. **Laryngoscope** 85:333-353, 1975.

59. León X, Quer M, Orús C, Venegas MP López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. **Head Neck** 22:680-686, 2000.
60. Leon X, Quer M, Orús C, López M, Gras JR, Vega M. Results of salvage surgery for local or regional recurrence after larynx preservation with induction chemotherapy and radiotherapy. **Head Neck** 23:733-738, 2001.
61. Libshitz HI, North LB. Pulmonary metastasis. *Radiol Clin North Am*;20:437, 1982.
62. Lowe VJ, Kim H, Boyd JH, Eisenbeis JF, Dunphy FR, Fletcher JW. Primary and recurrent early stage laryngeal cancer: preliminary results of 2-[fluorine 18] fluor-2deoxy-D-glucose PET imaging. **Radiology** 212:799-802, 1999.
63. Maceri DR, Lampe HB, Makielski KH, Passamani PP, Karuse CJ. Conservational laryngeal surgery. **Arch Otolaryngol** 111:361-365, 1985.
64. McCulloch TM, Jensen NF, Girod DA, Tsue TT, Weymuller EA. Risk factors for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patient. **Head Neck** 19:372-377, 1997.
65. McGuirt WF, Salem W, Loevy S, McCabe BF, Krause CJ. The risks of major head and neck surgery in the aged population. **Laryngoscope** 87(8):1378-82, 1977.
66. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa da incidência e mortalidade por Câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, 1998.
67. Moe K, Wolf GT, Fischer SG, Hong WK. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 122:644-648, 1996.
68. Nakayama M, Branddenburg JH. Clinical underestimation of laryngeal cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 119:950-957, 1993.
69. Narayana A, Vaughan ATM, Fisher SG, Reddy SP. Second Primary tumors in laryngeal cancer: results of long term follow-up. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** 42(3):557-562, 1998.
70. Nicolai P, Zinis LOR, Tomenzoli D, Barezzani MG, Bertoni F, Bignardi M, Antonelli AR. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and cox regression analysis. **Head Neck** 19:323-334, 1997.

71. Ogura JH. Supraglottic subtotal laryngectomy and radical neck dissection for carcinoma of the epiglottis. **Laryngoscope** 68:983-1003, 1958.
72. Olsen KD, DeSanto LW. Partial Vertical Laryngectomy – Indications and Surgical Technique. **Am J Otolaryngol** 11:153-160, 1990.
73. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 47:5-27, 1997.
74. Pass IH, Donigton JS. Metastatic Cancer to the lung in Cancer- De Vitta, Hellmann Jr; Rosemberg SA 5th; Lippincott-Raven:2536-2551, 1997.
75. Passlick B. Micromettastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Lung Cancer** 34(3):s25-9, 2001.
76. Pearson BW, Woods RD, Hartman DE. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. **Laryngoscope** 90:1950-1961, 1980.
77. Pearson BW, Keith RL. Near-total laryngectomy. In: Johnson JJ, Blitzer A, Ossof RH, Thomas JR, eds. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck surgery, Instructional courses. St Louis, Mo: CV Mosby Co; 2:309-330, 1989.
78. Pelczar BT, Weed HG, Schuller DE, Young DC, Reilley TE. Identifying high-risk patients before head and neck oncologic surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 119:861-864, 1993.
79. Pera E, Moreno A, Galindo RL. Prognostic Factors in laryngeal carcinoma: a multifactorial study of 416 cases. **Cancer** 58:928-934, 1986.
80. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical staging system for cancer of the larynx. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 103(2):83-92, 1994.
81. Rao MK, Reilley TE, Schuller DE, Young DC. Analysis of risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck surgery. **Laryngoscope** 102:45-47, 1992.
82. Regules JFA. Horizontal partial laryngectomy. Historical review and personal technique. In : Wingand ME, Steiner W, Stell PM. **Functional Partial Laryngectomy**. Spreinger-Verlag, Berlin; 179-184, 1984.

83. Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Impact of comorbidity, symptoms and patients characteristics on the prognosis of oral carcinomas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 126:1079-1085, 2000.
84. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T, Foidart-Willems J. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine 18 fluorodeoxyglucose. **Eur J Nucl Med** 23:1641-1674, 1996.
85. Robbins KT, Davidson W, Peters LJ, Goepfert H. Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 114:421-426, 1988.
86. Robbins KT, Michaels L. Feasibility of subtotal laryngectomy based on whole organ examination. **Arch Otolaryngol**. 111: 356-360, 1985.
87. Rofstad EK, Tunheim SH, Mathiesen B, Graff BA, Halsor EF, Nilsen K, Galappathi K. Pulmonary and lymph node metastasis is associated with primary tumor interstitial fluid pressure in human melanoma xenografts. **Cancer Res** 1;62(3):661-4, 2002.
88. Rosen A, Rhee TH, Kaufman R. Prediction of aspiration in patients with newly diagnosed untreated advanced head and neck cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 127:975-979,2001.
89. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, Sadeghi A, Juillard G. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. **Cancer J Sci Am** 5(4):214-8, 1999.
90. Santos CR, Kowalski LP, Magrin J, Fogaroli RC, Santos JCR, Sabóia MV, Torloni H. Prognostic factors in supraglottic carcinoma patients treated by surgery or radiotherapy. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 107(8):697-702, 1998.
91. Schueren MAEB, Leeuwen PAM, Saurrwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. **Head Neck** 19:419-425, 1997.
92. Silvestri F, Bussani R, Cosati C, Bosatra A. High relative risk of a second pulmonary cancer in patients affected by laryngeal cancer: differences by specific site of occurrence and lung cancer. **Laryngoscope** 104:222-225, 1994.

93. Slootweg PJ, Rutgers DH, Wils IS. Dna ploidy analysis os squamous cell head and neck cancer to identify distant metastasis from second primary. **Head Neck** 14:464-466, 1992.
94. Sorensen H, Hansen HS, Thomsen KA. Partial laryngectomy following irradiation. **Laryngoscope** 90:1344-1349, 1980.
95. Spaulding CA, Constable WC, Levine PA, Cantrell RW. Partial laryngectomy and radiotherapy for supraglottic cancer: a conservative approach. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 98:125-129, 1989.
96. Spector JG, Sessions DG, Chao KSC, Haughey BH, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Stage I (T1N0M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: Therapeutic results and voice preservation. **Head Neck** 21:707-717, 1999.
97. Stell PM. The first Laryngectomy. **J Laryngol Otol** 89:353-359, 1975.
98. Suits GW, Cohen JI, Everts EC. Near-Total Laryngectomy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 122:473-475, 1996.
99. Tabor MP, van Houten VM, Kummer JA, Vosjan MJ, Vlasblom R, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. Discordance of genetic alterations between primary head and neck tumors and corresponding metastases associated with mutational status of the TP53 gene. **Gene Chromosome Cancer** 33(2):168-77, 2002.
100. Toomey D, Smyth G, Condrón C, Kay E, Conroy R, Foley D, Hong C, Hogan B, Toner S, McCormick P, Broe P, Kelly C, Bouchier-Hayes D. Immune function, telomerase and angiogenesis in patients with primary operable nonsmall cell lung carcinoma: tumor size and lymph node status remain the most important prognostic factor. **Cancer** 15;92(10):2648-57, 2001.
101. Tornabell AC, De La Barcena J, Ramon EP, Solench HM. Complicaciones en cirugía cervical oncológica. **Anales O.R.L. Iber-Amer.** XI,3:221-235, 1984.
102. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastasis from head and neck cancers. **Laryngoscope** 105:247-250, 1995.

103. Tucker HM. Conservational laryngeal surgery in the elderly patient. **Laryngoscope** 87:1995-1999, 1977.
104. Walzl EM, Broyles EN. Report of postoperative course of subperichondral total laryngectomies. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 57(3):686-694, 1948.
105. Wang MB, Lavey RS, Calcaterra TC. Efficacy and morbidity of partial laryngectomy and postoperative radiation therapy. **Laryngoscope** 100:1146-1151, 1990.
106. Weber RS, Hankins RN, Rosenbaum B, Raad I. Nonwound infections following head and neck oncologic surgery. **Laryngoscope** 103:22-27, 1993.
107. Weissler MC. Management of complications resulting from laryngeal cancer treatment. In **Current Concepts in Laryngeal Cancer II**. Otolaryngologic Clinics of North America WB Saunders eds.1997;30(2):269-277.
108. Yoder MG, Krause CJ, Kwyer TA. Infectious and noninfectious complications in major head and neck surgery. **Otolaryngol Head Neck Surg** 87:797-806, 1979.
109. Yuen APW, Ho CM, Wei WI, Lam LK. Prognosis of recurrent laryngeal carcinoma after laryngectomy. **Head Neck** 17:526-530, 1995.