Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85(3):357–364

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY
www.bjorl.org

ARTIGO ORIGINAL

The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer☆

Gülpembe Bozkurt [a,*], **Arzu Yasemin Korkut** [b], **Pınar Soytaş** [b], **Senem Kurt Dizdar** [b] **e Zeynep Nur Erol** [c]

[a] *Acibadem University, School of Medicine, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Istambul, Turquia*
[b] *Sisli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital, Department of Otolaryngology, Istambul, Turquia*
[c] *Hopa State Hospital, Department of Otolaryngology, Artvin, Turquia*

Recebido em 14 de novembro de 2017; aceito em 7 de março de 2018
Disponível na Internet em 7 de maio de 2019

KEYWORDS
Red cell distribution width;
Larynx cancer;
Disease free survival

Abstract
Introduction: Although the red cell distribution width has been reported as a reliable predictor of prognosis in several types of cancer, to our knowledge few reports have focused on the prognostic value of red cell distribution width in laryngeal carcinoma.
Objective: We aimed to explore whether the pretreatment red cell distribution width predicted recurrence in laryngeal cancer patients is a simple, reproducible, and inexpensive prognostic biomarker.
Methods: All laryngeal cancer patients who underwent curative surgery ($n = 132$) over a 7 year study period were evaluated. Data on demographics, primary tumor site, T-stage, N-stage, histological features (differentiation; the presence of perineural/perivascular invasion), treatment group (total laryngectomy or partial laryngectomy) or adjuvant therapy (chemotherapy/radiotherapy); laboratory parameters (complete blood count, including the pre-operative red cell distribution width), and disease-free survival rates were retrospectively reviewed. All cases were divided into three groups by the red cell distribution width tertile [<13% (25th percentile) ($n = 31$), 13–14.4% (50th percentile) ($n = 72$), and >14.4% (75th percentile) ($n = 29$)].
Results: High-red cell distribution width group included more patients of advanced age, and more of those with recurrent and metastatic tumors ($p = 0.005$, 0.048, and 0.043, respectively). Individuals with red cell distribution width >14.4% (75th percentile) had lower disease free survival rates than did those with red cell distribution width <13% (25th percentile) ($p = 0.014$). Patients with red cell distribution width >14.4% at diagnosis were at a higher risk of locoregional recurrence (hazard ratio = 5.818, 95% confidence interval (95% CI) 1.25–26.97; $p = 0.024$) than patients with a normal red cell distribution width (<13%).

DOI se refere ao artigo: https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.03.004
☆ Como citar este artigo: Bozkurt G, Korkut AY, Soytaş P, Dizdar SK, Erol ZN. The role of red cell distribution width in the locoregional recurrence of laryngeal cancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:357–64.
* Autor para correspondência.
E-mail: gptalayhan@gmail.com (G. Bozkurt).

2530-0539/© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Conclusion: We found that the pretreatment red cell distribution width was independently prognostic of disease free survival rate in patients with laryngeal cancer and may serve as a new, accurate, and reproducible means of identifying early-stage laryngeal cancer patients with poorer prognoses.
© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PALAVRAS-CHAVE
Amplitude de distribuição de eritrócitos;
Câncer de laringe;
Sobrevida livre de doença

O papel da amplitude de distribuição de eritrócitos na recorrência locorregional do câncer da laringe

Resumo
Introdução: Embora a amplitude de distribuição de eritrócitos tenha sido relatada como um preditor confiável de prognóstico em vários tipos de câncer, que seja de nosso conhecimento, poucos estudos se concentraram no valor prognóstico dessa medida no carcinoma laríngeo.
Objetivo: Avaliar se a amplitude de distribuição de eritrócitos pré-tratamento prevê a recorrência em pacientes com câncer de laringe como um biomarcador prognóstico simples, reprodutível e não dispendioso.
Método: Foram avaliados todos os pacientes com câncer de laringe submetidos à cirurgia curativa (n = 132) durante sete anos. Dados demográficos, local do tumor primário, estágio T, estágio N, características histológicas (diferenciação; presença de invasão perineural/perivascular), grupo de tratamento (laringectomia total ou laringectomia parcial) ou terapia adjuvante (quimioterapia/radioterapia); parâmetros laboratoriais (hemograma, inclusive a amplitude de distribuição de eritrócitos pré-operatório) e a sobrevida livre de doença foram revisados retrospectivamente. Todos os casos foram divididos em três grupos pelo tercil da amplitude de distribuição de eritrócitos [< 13% (percentil 25) (n = 31), 13%–14,4% (percentil 50) (n = 72) e > 14,4% (percentil 75) (n = 29)].
Resultados: O grupo com amplitude de distribuição de eritrócitos elevado incluiu um número maior de pacientes com idade avançada e mais pacientes com tumores recorrentes e metastáticos (p = 0,005, 0,048 e 0,043, respectivamente). Os indivíduos com a amplitude de distribuição de eritrócitos > 14,4% (percentil 75) apresentaram taxas de sobrevida livre de doença menores do que aqueles com a amplitude de distribuição de eritrócitos < 13% (percentil 25) (p = 0,014). Pacientes com a amplitude de distribuição de eritrócitos > 14,4% no diagnóstico apresentaram maior risco de recorrência locorregional [*Hazard Ratio* = 5,818, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 1,25–26,97; p = 0,024] do que pacientes com a amplitude de distribuição de eritrócitos normal (< 13%).
Conclusão: Verificamos que a amplitude de distribuição de eritrócitos pré-tratamento foi um fator prognóstico independente de sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de laringe e pode servir como um novo parâmetro, preciso e reprodutível, para identificar pacientes com câncer de laringe em estágio inicial com piores prognósticos.
© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

Nos últimos anos, os marcadores hematológicos sistêmicos têm se tornado cada vez mais reconhecidos como prognósticos dos desfechos de lesões malignas. A amplitude de distribuição de eritrócitos (RDW, do inglês *Red cell Distribution Width*), rotineiramente medida no hemograma completo, reflete a extensão da heterogeneidade do tamanho dos eritrócitos (ou seja, o nível de anisocitose). O índice RDW é um marcador da resposta inflamatória sistêmica e muitos estudos exploraram a relação entre o RDW e doença cardiovascular e condições inflamatórias.[1–6] Recentemente, o RDW mostrou ser de utilidade prognóstica em pacientes com diferentes lesões malignas.[7–9] Um estudo anterior indicou que o RDW poderia prever a sobrevida de pacientes com câncer de laringe.[10]

O carcinoma de células escamosas de laringe (CCEL) é uma das lesões malignas mais comuns em todo o mundo e a identificação de fatores prognósticos pode melhorar os desfechos dos pacientes. Os fatores prognósticos conhecidos incluem estágio T, extensão extracapsular, envolvimento cervical e resultados do tratamento cirúrgico.[11,12] Esses fatores são associados ao estágio da doença; pouco se sabe sobre fatores prognósticos não relacionados à doença. Embora

certas assinaturas moleculares tenham sido usadas para estratificar a sobrevida em diferentes coortes de pacientes com CCEL,[13–15] um biomarcador prognóstico simples, reproduzível e não dispendioso para uso no ambiente clínico ainda não se encontra disponível. O hemograma é um teste simples, reprodutível e barato. Assim, nosso objetivo foi avaliar se o RDW pré-tratamento poderia prever a recorrência em pacientes com câncer de laringe.

Material e método

Depois de obter a aprovação do Comitê de Ética local (n° 812-13/06/2017), revisamos retrospectivamente os dados de 132 pacientes consecutivos, submetidos à cirurgia para tratamento de CCEL entre 2002 e 2009 em nossa unidade. Obtivemos dados demográficos e informações sobre estadiamento, exames laboratoriais pré-operatórios, tratamentos e desfechos (conforme registrados em anotações sobre o caso, diários cirúrgicos e em nossos bancos de dados eletrônicos de pacientes e histopatológicos). Infelizmente, alguns relatórios da patologia não estavam claros ou faltavam. Dados pouco claros foram omitidos da análise.

Foram incluídos pacientes com câncer de laringe confirmado histopatologicamente e aqueles submetidos à ressecção curativa (laringectomia parcial ou total com esvaziamento cervical). Os critérios de exclusão foram: (1) tratamento não cirúrgico (quimioterapia/radioterapia); (2) câncer de laringe recorrente ou outro tipo histológico de câncer de laringe diferente do carcinoma de células escamosas (por exemplo, tumores estromais e tumores neuroendócrinos); (3) prescrição de terapia neoadjuvante; (4) *downstaging* histopatológico de tumores para o estágio I ou II a partir do estágio III ou IV; (5) frente coesiva ou margem de excisão positiva; (6) qualquer lesão maligna *in situ*; e (7) um relatório histopatológico pouco claro. Todos os pacientes foram estadiados com o sistema AJCC/UICC-TNM para o câncer de laringe (7ª edição).[16] As variáveis usadas para estratificar a sobrevida incluíram idade, local do tumor primário, estágio T, estágio N, características histológicas (diferenciação, presença de invasão perineural/perivascular), terapêutica do grupo de tratamento (laringectomia total – LT ou laringectomia parcial – LP) ou terapia adjuvante (quimioterapia – QT/radioterapia – RT); parâmetros laboratoriais (hemograma completo, inclusive o RDW pré-operatório) e a sobrevida livre de doença (SLD). Todos os pacientes foram divididos em dois grupos em relação ao estágio: inicial (T-estágios I e II) (n = 73) e avançado (T-estágios III e IV) (n = 59). O acompanhamento incluiu exames clínicos a cada 3-6 meses durante os dois primeiros anos e exames anuais subsequentes. Isso garantiu uma duração do seguimento $\geq$ 5 anos. A SLD foi considerada como o período a partir da data do diagnóstico até a data da recorrência locorregional ou até o último seguimento. Somente 10 pacientes foram a óbito durante o seguimento (quatro devido ao câncer); assim, a sobrevida global não pôde ser calculada. A recorrência a distância (RD) foi diagnosticada clinicamente (inclusive através de punção aspirativa com agulha fina guiada por ultrassom) ou por exame de imagem (tomografia computadorizada – TC ou tomografia por emissão de pósitrons – PET). Todas as recorrências foram comprovadas por biópsia, exceto nos pacientes nos quais a comorbidade ou a progressão da doença tornaram as biópsias invasivas contraindicadas.

Estatística

Todas as análises estatísticas foram feitas com o auxílio do programa de *software* SPSS versão 15.0 para Windows. As estatísticas descritivas são expressas como médias ± desvios-padrão (DP) e medianas (variáveis contínuas), ou como frequências com porcentagens (variáveis categóricas). Todos os casos foram divididos em três grupos pelo tercil do RDW [< 13% (percentil 25), 13%–14,4% (percentil 50) e >14,4% (percentil 75)]. Diferenças clinicamente relevantes foram definidas com o teste qui-quadrado ou via simulação de Monte Carlo, conforme apropriado. Os parâmetros contínuos e categóricos foram comparados com o teste *t* para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney e o teste qui-quadrado, respectivamente. A sobrevida foi avaliada com o auxílio do teste *log-rank* de Kaplan-Meier. As mortes por causas diferentes do câncer foram censuradas nas datas de óbito antes da análise DSS (do inglês *Decision Support System*). As variáveis potencialmente prognósticas nas análises univariadas foram submetidas a análises multivariadas com o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. Um valor de *p* bilateral < 0,05 foi considerado estatisticamente significante.

Resultados

Avaliamos 132 homens com média de 59,7 ± 9,4 anos (variação de 33-83). O RDW médio (%) de toda a coorte foi de 13,7 ± 1,2 (percentil 25-75: 13–14,4). No total, 31 pacientes apresentaram RDW < 13% (percentil 25), 72 tinham RDW de 13%–14,4% (percentil 50) e 29 tinham RDW > 14,4% (percentil 75); 24 pacientes (18,2%) desenvolveram recorrências locorregionais durante o seguimento. Durante a mediana do período de seguimento de 78,6 ± 22,0 meses (intervalo 2-96), a mortalidade geral foi de 7,5% (n = 10). A maioria das mortes foi atribuída a outros fatores que não as lesões malignas índice (portanto, a complicações relacionadas ao tratamento ou causas não relacionadas/desconhecidas). Quatro pacientes foram a óbito em decorrência da própria doença; 13 pacientes (9,8%) desenvolveram metástases a distância (tabela 1).

As características dos pacientes estratificados pelo RDW pré-tratamento são mostradas na tabela 2. Não encontramos correlação significativa entre RDW e o estágio T, local do tumor, envolvimento linfonodal, extensão da diferenciação histológica, nível de invasão perivascular ou peritumoral, escolha cirúrgica ou quimiorradioterapia adjuvante (sim ou não). No entanto, o grupo com RDW elevado incluiu um número maior de pacientes com idade avançada e mais pacientes com tumores recorrentes e metastáticos ($p = 0,005$, 0,048 e 0,043, respectivamente). Na análise de subgrupos, os pacientes com RDW > 14,4% (percentil 75) apresentaram maior probabilidade de desenvolver recorrências locorregionais do que aqueles com RDW < 13% (percentil 25) ($p = 0,014$). Entretanto, a diferença entre pacientes com RDW > 14,4% (percentil 75) e RDW 13%–14,4% (percentil 50) não foi significativa ($p = 0,153$). Por outro lado, o grupo com RDW elevado (percentil 75) incluiu mais pacientes idosos do que o grupo do percentil 50 ($p = 0,004$). Metástases a distância foram mais frequentes no grupo RDW no percentil 75 do que o grupo RDW no percentil 50 (17,2 *vs.* 4,2%; $p = 0,042$) (tabela 2).

As taxas de SLD de oito anos foram de 93,3%, 81,3% e 66,1% entre os pacientes nos percentis 25, 50 e 75, respectivamente. As diferenças da SLD entre os três grupos foram

Tabela 1 Dados demográficos e características clínicas dos pacientes

Características dos pacientes	Valor
Idade (anos), média ± DP (mín-máx)	59,7 ± 9,4 (33–83)
RDW, média ± DP (mín-máx)	13,7 ± 1,2 (10,5–18,1)
Percentil 25 (13)	31 (23,5)
Percentil 50 (13,6)	72 (54,5)
Percentil 75 (14,4)	29 (22,0)
Estágio, n (%)	
T1	41 (31,1)
T2	32 (24,2)
T3	50 (37,9)
T4	9 (6,8)
Local anatômico, n (%)	
Glote	57 (43,2)
Supraglote	49 (37,1)
Transglote	26 (19,7)
LAP, n (%)	
N1	8 (6,1)
N2a	1 (0,8)
N2b	9 (6,8)
N2c	7 (5,3)
N0	107 (81,1)
Diferenciação, n (%)	
Ruim	24 (18,1)
Leve	84 (63,6)
Extensa	24 (18,2)
Invasão perivascular, n (%)	34 (25,8)
Invasão perineural, n (%)	19 (14,4)
Metástase a distância, n (%)	13 (9,8)
Tempo até a metástase (meses); média ± DP (mín-máx)	35,5 ± 18,7 (6–72)
Recorrência locorregional, n (%)	24 (18,2)
Intervalo da recorrência (meses); média ± DP (mín-máx)	25,7 ± 19,2 (6–72)
Tratamento adjuvante, n (%)	
QRT	4 (3,0)
RT	46 (34,8)
Não	82 (62,1)
Cirurgia, n (%)	
LT	65 (49,2)
LSG	24 (18,2)
Cordectomia	16 (12,1)
LFL	21 (15,9)
HLV	1 (0,8)
LSC	4 (3,03)
LQT	1 (0,8)
Tempo de seguimento (meses); média ± DP (mín-máx)	78,6 ± 22,0 (2–96)
Mortalidade, n (%)	
Fatores relacionados ao tratamento	6 (4,54)
Câncer de laringe	4 (3,03)
Complicações pós-operatórias, n (%)	23 (17,4)

HLV, hemilaringectomia vertical; LAP, linfadenopatia; LFL, laringectomia frontolateral; LQT, laringectomia quase-total; LSC, laringectomia supracricoide; LSG, laringectomia supraglótica; LT, laringectomia total; QRT, quimiorradioterapia; RDW, amplitude de distribuição de eritrócitos; RT, radioterapia; SDP, desvio-padrão.

estatisticamente significativas ($p = 0,049$). Os indivíduos com RDW >14,4% (percentil 75) apresentaram taxas de SLD menores do que aqueles que apresentaram RDW < 13% (percentil 25) ($p = 0,014$) (fig. 1)

O RDW apresentou significância prognóstica independente. O RDW ao diagnóstico em pacientes com câncer de laringe foi um preditor independente de recorrência locorregional, como revelado por uma análise multivariada (tabela 3). Pacientes com RDW >14,4% ao diagnóstico apresentaram maior risco de recorrência locorregional (*Hazard Ratio* – HR = 5,818; intervalo de confiança de 95%: IC 95%: 1,25–26,97; $p = 0,024$) do que pacientes com RDW < 13%. A laringectomia parcial (LP) também foi um preditor independente de SLD (HR = 0,233; IC 95%: 0,085-0,637; $p = 0,005$).

Para maior clareza, as características do paciente e os desfechos do tratamento para aqueles tratados com intenção curativa são apresentados separadamente daqueles com tumores nos estágios T1–2 e T3–4. As curvas cumulativas de Kaplan-Meier de SLD baseadas no RDW de pacientes em estágio inicial são mostradas na figura 2. As taxas de SLD de oito anos foram 93,3, 76,1 e 34,1 nos tercis de 25%, 50% e 75%, respectivamente. As taxas de SLD dos três grupos diferiram significantemente ($p = 0,004$). Em uma mediana de seguimento de 78,6 (2-96) meses, os pacientes com RDW < 13% (percentil 25) apresentaram uma SLD melhor do que aqueles com RDW >14,4% (percentil 75) ($p = 0,003$).

As taxas de SLD cumulativas de Kaplan-Meier baseadas no RDW de pacientes em estágio avançado são mostradas na figura 3. As SLDs de oito anos foram 93,3%, 91,8% e 88,5% nos tercis de 25%, 50% e 75%, respectivamente. Essas taxas de SLD não diferiram significantemente ($p = 0,875$).

Discussão

Acredita-se amplamente que a inflamação peritumoral desempenha papéis cruciais no início e na progressão do câncer. Estudos recentes verificaram que marcadores inflamatórios pré-tratamento facilmente mensuráveis podem ser usados para prever a sobrevida e a recorrência do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP), independentemente do estágio TNM.[17–19] Além disso, marcadores inflamatórios elevados, inclusive a relação neutrófilo/linfócitos (N/L) e a razão plaquetas-linfócitos, foram associados a uma sobrevida menor de pacientes com câncer de laringe.[10,20,21] A inflamação inibe a maturação dos eritrócitos ao alterar a membrana celular, eleva assim o RDW.[22] Muitos autores procuram uma melhor compreensão dessa relação, dadas as possibilidades prognósticas e terapêuticas. O RDW é um marcador simples da resposta inflamatória sistêmica e recentemente foi descrito como tendo influência negativa nos resultados clínicos de vários tipos de câncer.[23,24] No entanto, poucos trabalhos se concentraram no CCECP.

Neste relato, apresentamos nossos principais achados: 1) Os pacientes com RDW mais elevados (> 14,4%) apresentaram maior chance de metástases a distância durante o tratamento ($p = 0,043$); e 2) A SLD foi correlacionada negativamente com o RDW pré-operatório. Além disso, os pacientes com RDW < 13% (percentil 25) apresentaram melhor SLD do que os pacientes com RDW >14,4%, que pode ser um limiar adequado para a predição de recorrência; esses pacientes exigem atenção especial. No entanto, Kara et al.[10] não encontraram diferença nos RDW de pacientes com recorrência local ou regional e relataram que um RDW maior aumentou a mortalidade 4,6 vezes e foi um prognóstico independente da mortalidade em

Tabela 2 Características clínico-patológicas de pacientes com câncer de laringe por tercil de RDW

	RDW						
	< 13 Média ± DP		13–14,4 Média ± DP		> 14,4 Média ± DP		p-valor
Idade (anos)	60,5 ± 8,6		57,5 ± 9,3		64,0 ± 9,0		0,005
	n	%	n	%			
Estágio							
T1	8	25,8	26	36,1	7	24,1	0,304
T2	8	258	20	27,8	4	13,8	
T3	12	38,7	23	31,9	15	51,7	
T4	3	9,7	3	4,2	3	10,3	
Estágio							
Inicial	16	51,6	46	63,9	11	37,9	0,053
Avançado	15	48,4	26	36,1	18	62,1	
Local anatômico							
Glote	12	38,7	31	43,1	14	48,3	0,122
Supraglote	9	29,0	32	44,4	8	27,6	
Transglote	10	32,3	9	12,5	7	24,1	
LAP	4	12,9	14	19,4	7	24,1	0,533
Diferenciação							
Ruim	7	22,6	11	15,3	5	17,2	0,852
Média	19	61,3	45	62,5	20	69,0	
Boa	5	16,1	16	22,2	4	13,8	
Invasão perivascular	6	19,4	18	25,0	10	34,5	0,398
Invasão perivascular	3	9,7	10	13,9	6	20,7	0,502
Recorrência locorregional	2	6,5	13	18,1	9	31,0	0,048
Metástase a distância	5	16,1	3	4,2	5	17,2	0,043
Tratamento adjuvante							
Não	17	54,8	47	65,3	18	62,1	0,462
QRT	1	3,2	1	1,4	2	6,9	
RT	13	41,9	24	33,3	9	31,0	
Cirurgia							
LT	18	58,1	29	40,3	18	62,1	0,359
LSG	4	12,9	17	23,6	3	10,3	
LSC	1	3,2	2	2,8	1	3,4	
Cordectomia	4	12,9	10	13,9	2	6,9	
LFL	3	9,7	13	18,1	5	17,2	
HLV	1	3,2	0	0,0	0	0,0	
LQT	0	0,0	1	1,4	0	0,0	

Análise de subgrupos		Idade	Recorrência locorregional	Metástase a distância
RDW		*p*-valor	*p*-valor	*p*-valor
< 13	13–14,4	0,284	0,221	0,051
	> 14,4	0,285	0,014	1,000
13–14,4	> 14,4	0,004	0,153	0,042

DP, desvio-padrão; HLV, hemilaringectomia vertical; LAP, linfadenopatia; LFL, laringectomia frontolateral; LQT, laringectomia quase-total; LSC, laringectomia supracricoide; LSG, laringectomia supraglótica; LT, laringectomia total; QRT, quimiorradioterapia; RDW, amplitude de distribuição de eritrócitos; RT, radioterapia.

pacientes com câncer de laringe. No presente estudo, apenas quatro de nossos pacientes foram a óbito pelo câncer de laringe; dessa forma, não conseguimos comparar as taxas de mortalidade. As complicações crônicas associadas ao tratamento prévio podem causar mortalidade; muitas mortes ''censuradas'' podem, de fato, ser atribuídas a eventos relacionados ao tratamento. Em 1990, Howell-Burke et al.[25] fizeram uma observação semelhante ao estudar 114 pacientes com câncer glótico T2, dos quais apenas sete morreram da doença. Ward et al.[26] observaram que o tratamento

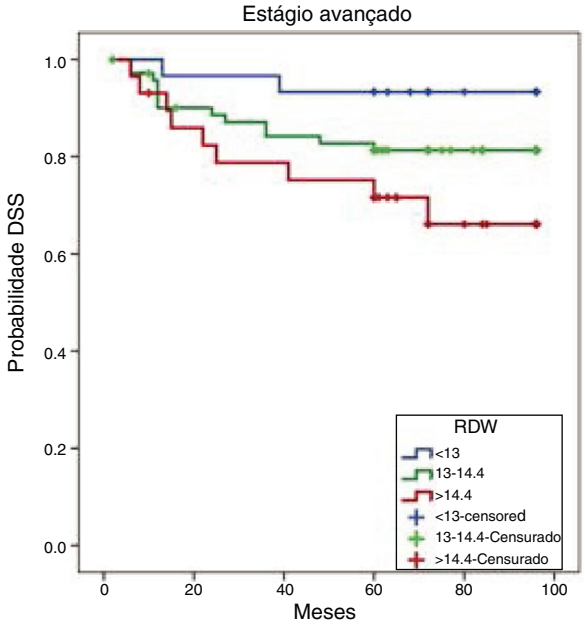

Figura 1 Curvas cumulativas de Kaplan-Meier de SLD por tercil de RDW. SLD, Sobrevida livre de doença; RDW, Amplitude de distribuição dos eritrócitos.

Tabela 3 Análise multivariada de fatores prognósticos de progressão do câncer de laringe, conforme demonstrado pela modelagem de regressão

	p-valor	HR	IC 95%
Idade	0,730	1,009	0,959–1,062
Local anatômico (glote)	0,947		
Supraglote	0,765	1,195	0,372–3,838
Transglote	0,830	1,234	0,180–8,476
LAP	0,586	1,493	0,353–6,309
Invasão perivascular	0,300	1,828	0,584–5,725
Invasão perineural	0,753	0,793	0,187–3,358
Tratamento adjuvante (não)	0,560		
QRT	0,982	1,029	0,085–12,427
RT	0,314	0,472	0,110–2,032
Cirurgia (LP)	0,202	0,337	0,063–1,796
RDW			
(< 13)	0,081		
13–14,4	0,273	2.330	0,513–10,581
> 14	0,041	5,281	1,073–25.988
Estágios 3–4 (avançado)	0,595	0,664	0,147–3,000
Backward			
RDW			
(< 13%)	0,028		
13%–14,4%	0,275	2,301	0,516–10,262
> 14,4%	**0,024**	5,818	1,255–26,970
Cirurgia (LP)	0,005	0,233	0,085–0,637

HR, *Hazard Ratio*; IC, intervalo de confiança; LAP, linfadenopatia; LP, laringectomia parcial; QRT, quimiorradioterapia; RDW, amplitude de distribuição dos eritrócitos; RT, radioterapia.

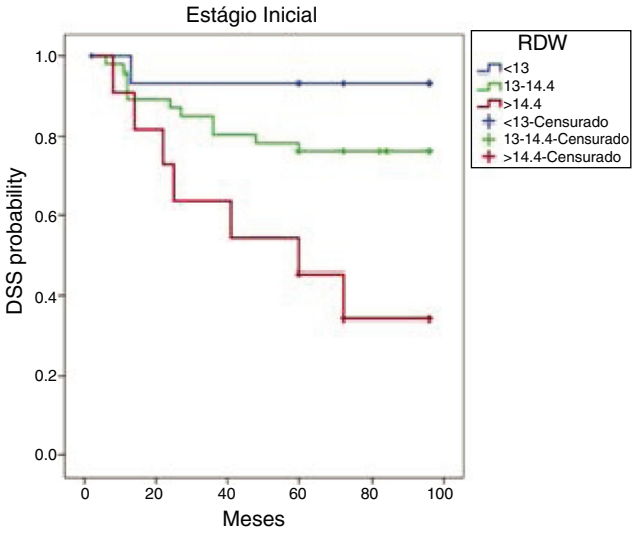

Figura 2 Curvas de SLD de Kaplan-Meier por tercil de RDW em pacientes com doença em estágio inicial. SLD, Sobrevida sem doença; RDW, Amplitude de distribuição dos eritrócitos.

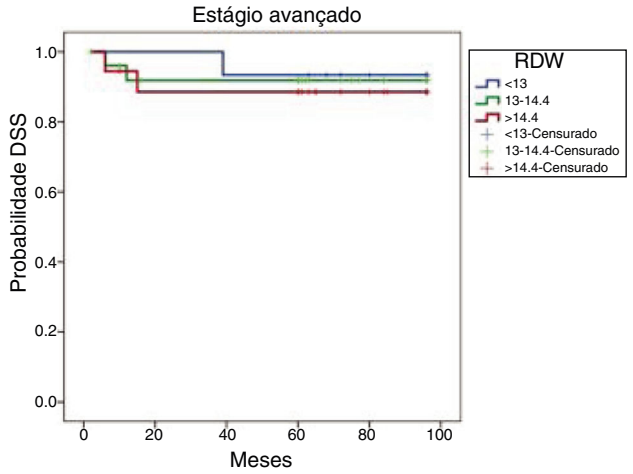

Figura 3 Curvas de SLD de Kaplan-Meier por tercis de RDW em pacientes com doença avançada. SLD, Sobrevida sem doença; RDW, Amplitude de distribuição dos eritrócitos.

das comorbidades clínicas era uma característica fundamental da sobrevida. Nossos achados sugerem que os desfechos dos pacientes provavelmente são explicados por uma combinação de fatores complexos e inter-relacionados específicos para esse paciente, e não pelos efeitos dos tumores primários em si. Embora não tenhamos encontrado diferenças significativas na sobrevida global (SG), não podemos excluir a possibilidade de uma série maior produzir dados mais representativos associados a uma diferença estatisticamente significante nas taxas de SG.

Artigos previamente publicados na literatura estão de acordo com nossos achados sobre o fato de que o grupo com RDW elevado incluiu mais pacientes com idade avançada.[27,28] O aumento da concentração de biomarcadores inflamatórios, juntamente com deficiências de folato e vitamina B, é parte do processo normal de envelhecimento.[29] Portanto, um RDW mais elevado deve ser esperado em idosos. O RDW também reflete a anisocitose em pacientes com várias doenças, inclusive doenças cardiovasculares,

tromboembolismo venoso, câncer, diabetes, pneumonia adquirida na comunidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência hepática e renal.[30] Um RDW aumentado pode ser uma característica de vários tipos de câncer em humanos. Yazici et al.[31] verificaram que o RDW era um potencial biomarcador prognóstico em pacientes com câncer gástrico. Riedl et al.[32] relataram que um RDW elevado previu uma SG ruim de forma independente em pacientes com vários tipos de câncer, inclusive câncer de cérebro, mama, cólon, rim ou câncer de pulmão; linfoma e mieloma múltiplo; e câncer de pâncreas, próstata ou estômago. O RDW de pacientes com câncer de cólon foi significativamente maior do que aquele de pacientes com pólipos colônicos.[33] Verificamos que um RDW >14,4% resultou em aumento de 5,8 vezes da taxa de recorrência locorregional e foi prognóstico independente de SLD em pacientes com câncer de laringe.

O motivo da associação entre um RDW mais elevado e um desfecho ruim ainda não está claro. No entanto, tanto a inflamação quanto o mau estado nutricional podem exercer um papel.[24,26] O RDW foi positivamente associado ao estágio do câncer em um estudo de Koma et al.[24] Encontramos uma interação limítrofe significativa ($p = 0,053$); pacientes com câncer de laringe avançado tinham um RDW pré-operatório significantemente maior. No entanto, não encontramos relação significante entre quaisquer outras características tumorais associadas a um prognóstico ruim (extensão de diferenciação, envolvimento linfonodal ou invasão perivascular e perineural) em pacientes com RDW elevado.

Tem sido difícil identificar preditores confiáveis de recorrência locorregional após a cirurgia de câncer de laringe. Brandstorp-Boesen et al.[34] estudaram 1.615 pacientes com câncer de laringe. Os pacientes com câncer supraglótico, indivíduos mais jovens, aqueles com tumores no estágio T2-T3 e pacientes tratados anteriormente ao período do estudo apresentaram maior risco de recorrência. Haapaniemi et al.[35] estudaram pacientes com câncer de laringe na Finlândia. Aqueles com câncer glótico T2 ou supraglótico T2 inesperadamente apresentaram sobrevida ruim específica para a doença. Nenhuma explicação clara foi dada, mas as classificações erradas para os tumores T2-T3 e a falta de intervenção cirúrgica durante o manejo foram sugeridas como explicações. Estudamos apenas os pacientes submetidos a cirurgia; Haapanemi et al.[35] incluíram pacientes submetidos a quimiorradioterapia primária ou cirurgia. A alta frequência de recorrência em pacientes com carcinomas glóticos T2-T3 está de acordo com nossos resultados. Digno de nota, a laringectomia total proporcionou a maior taxa de controle local da maioria dos tumores avançados.

O nosso estudo tem certas limitações. Todo o trabalho foi feito em um único centro e o número de pacientes foi pequeno. O trabalho foi de natureza retrospectiva e alguns dados (particularmente os relatórios histopatológicos) faltavam. Além disso, não avaliamos se o RDW estava associado à anemia e não medimos os níveis de ferro ou vitamina B12. No entanto, o RDW parece ser um preditor significativo de prognóstico do câncer da laringe. Assim, estudos prospectivos multicêntricos adicionais com um número maior de pacientes são justificados.

Conclusão

Observamos que o RDW pré-tratamento foi prognóstico independente de SLD em pacientes com câncer de laringe. Considerando que o RDW é prontamente disponível, são necessários estudos adicionais de validação e viabilidade para determinar se o RDW normalmente é prognóstico para o câncer da laringe. Como o RDW é um parâmetro de rotina (não dispendioso), ele pode servir como um novo método, preciso e reprodutível, para identificar pacientes com câncer de laringe em estágio inicial com prognósticos piores. Ao planejar a laringectomia parcial na presença de valores de RDW superiores a 14,4%, deve-se ter em mente que esses pacientes são mais propensos a desenvolver recorrências locorregionais após a cirurgia. No entanto, estudos prospectivos adicionais são necessários.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J. 2009;158:659–66.
2. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunç R, Kurdaş Övünç AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. Gut Liver. 2011;5:460–7.
3. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:628–32.
4. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. Am J Emerg Med. 2013;31:545–8.
5. Grant BJB, Kudalkar DP, Muti P, McCann SE, Trevisan M, Freudenheim JL, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. Chest. 2003;124:494–500.
6. Yazıcı P, Demir U, Bozdağ E, Bozkurt E, Işıl G, Bostancı Ö, et al. What is the effect of treatment modality on red cell distribution width in patients with acute cholecystitis? Ulusal Cer Derg. 2015;31:1–4.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454:436–44.
8. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Semin Cancer Biol. 2012;22:33–40.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646–74.
10. Kara M, Uysal S, Altinişik U, Cevizci S, Güçlü O, Dereköy FS. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:535–42.
11. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, Hoye RC, Ketcham AS. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. Cancer. 1971;28:1255–65.
12. Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Celik O, Gunhan K, Tan A, Ellidokuz H. Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:1701–11.
13. You B, Gu M, Cao X, Li X, Shi S, Shan Y, et al. Clinical significance of ADAM10 expression in laryngeal carcinoma. Oncol Lett. 2017;13:1353–9.
14. You Y, Yao H, You B, Li X, Ni H, Shi S, et al. Clinical significance of HAX-1 expression in laryngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx. 2015;42:299–304.

15. Wu H, Xu H, Zhang S, Wang X, Zhu H, Zhang H, et al. Potential therapeutic target and independent prognostic marker of TROP2 in laryngeal squamous cell carcinoma. Head Neck. 2013;35:1373–8.
16. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 117.
17. de Carvalho TM, Miguel Marin D, da Silva CA, de Souza AL, Talamoni M, Lima CS, et al. Evaluation of patients with head and neck cancer performing standard treatment in relation to body composition, resting metabolic rate, and inflammatory cytokines. Head Neck. 2015;37:97–102.
18. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. Head Neck. 2014;36:1747–53.
19. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015;37:103–10.
20. Kum RO, Ozcan M, Baklacı D. Elevated neutrophil-tolymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:7351–5.
21. Zeng Y-C, Chi F, Xing R, Xue M, Wu L-N, Tang M-Y, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. Jpn J Clin Oncol. 2016;46:126–31.
22. Demirkol S, Balta S, Cakar M, Unlu M, Arslan Z, Kucuk U. Red cell distribution width: a novel inflammatory marker in clinical practice. Cardiol J. 2013;20:209.
23. Periša V, Zibar L, Sinčić-Petričević J, Knezović A, Periša I, Barbić J. Red blood cell distribution width as a simple negative prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. Croat Med J. 2015;56:334–43.
24. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. PLoS ONE. 2013;8:e80240.
25. Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ. T2 glottic cancer: recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:830–5.
26. Ward MC, Adelstein DJ, Bhateja P, Nwizu TI, Scharpf J, Houston N, et al. Severe late dysphagia and cause of death after concurrent chemoradiation for larynx cancer in patients eligible for RTOG 91-11. Oral Oncol. 2016;57:21–6.
27. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender. Clin Chem Lab Med. 2014;52:197–9.
28. Alis R, Fuster O, Rivera L, Romagnoli M, Vaya A. Influence of age and gender on red blood cell distribution width. Clin Chem Lab Med. 2015;53:25–8.
29. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Montagnana M. Biological markers in older people at risk of mobility limitations. Curr Pharm Des. 2014;20:3222–44.
30. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2015;52:86–105.
31. Yazıcı P, Demir U, Bozkurt E, Işıl G, Mihmanlı M. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. Cancer Biomark. 2017;18:19–25.
32. Riedl J, Posch F, Konigsbrugge O, Lötsch F, Reitter EM, Eigenbauer E, et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. PLOS ONE. 2014;9:e111440.
33. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:753–6.
34. Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Folkvard Evensen J, Boysen M, Brøndbo K. Risk of recurrence in laryngeal cancer. PLOS ONE. 2016;11:e0164068.
35. Haapaniemi A, Koivunen P, Saarilahti K, Kinnunen I, Laranne J, Aaltonen LM, et al. Laryngeal cancer in Finland: a five-year follow-up study of 366 patients. Head Neck. 2016;38:36–43.