

Prognostic significance of the number of lymph nodes in elective neck dissection for tongue and mouth floor cancers

Significado prognóstico do número de linfonodos no esvaziamento cervical eletivo no câncer de língua e soalho de boca

Ali Amar¹, Helma Maria Chedid², Abrão Rapoport³, Claudio Roberto Cernea⁴, Rogério Aparecido Deditivis⁵, Otávio Alberto Curioni⁶, Lenine Garcia Brandão⁷

Keywords:

carcinoma, squamous cells, lymph nodes, mouth neoplasms, neck dissection.

Palavras-chave:

carcinoma de células escamosas, esvaziamento cervical, linfonodos, neoplasias bucais.

Abstract

The presence of metastatic lymph nodes is a relevant aspect in the treatment of head and neck cancer, bringing about a 50% reduction in survival. **Objective:** To assess the number of lymph nodes removed in the neck dissection and their relationship with the prognosis. **Methods:** A retrospective study involving 143 patients with tongue and mouth floor epidermoid carcinoma, which histological exam showed no lymph node metastases. Among those, 119 were males and 24 females, with mean age of 54 years. As to the primary tumor site, 65 were in the tongue and 78 in the mouth floor. T stage distribution was of four T1, 84 T2, 36 T3 and 19 T4. We carried out 176 neck dissections, unilateral in 110 cases and bilateral in 33. Of these, 78 were radical and 98 selective. The patients were broken down into three groups, according to the 33 and 66 percentiles of the number of lymph nodes resected. **Results:** The mean number of resected lymph nodes was 27; 24 in selective dissections and 31 in the complete ones. We did not have statistically significant differences when associated to the T and N stages. **Conclusions:** The larger number of lymph nodes dissected in the neck dissection identifies the group of better prognoses among pN0 cases.

Resumo

Presença de linfonodos metastáticos é aspecto relevante no tratamento do câncer na cabeça e pescoço, resultando em 50% de redução na sobrevida. **Objetivo:** Avaliar o número de linfonodos removidos no esvaziamento cervical e sua relação com o prognóstico. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 143 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de língua e soalho bucal, cujo exame histológico evidenciou ausência de metástases linfonodais. Desses, 119 eram masculinos e 24 femininos, com idade média de 54 anos. Quanto ao sítio do tumor primário, 65 eram na língua e 78 no soalho bucal. A distribuição do estágio T foi de quatro T1, 84 T2, 36 T3 e 19 T4. Foram realizados 176 esvaziamentos cervicais, sendo unilateral em 110 casos e bilateral em 33. Desses, 78 radicais e 98 seletivos. Os pacientes foram separados em três grupos, de acordo com os percentis 33 e 66 do número de linfonodos ressecados. **Resultados:** O número médio de linfonodos ressecados foi de 27, sendo 24 nos esvaziamentos seletivos e 31 nos completos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando relacionado aos estádios T e N. **Conclusões:** O maior número de linfonodos dissecados no esvaziamento cervical identifica um grupo de melhor prognóstico nos casos pN0.

¹ Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo (Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo - SP).

² Mestre em Ciências pelo Hospital Heliópolis, São Paulo/SP (Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo).

³ Docente Livre pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo - SP. (Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo).

⁴ Professor Associado do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo - SP.

⁵ Professor Livre Docente pela Fundação Lusiada UNILUS (Médico).

⁶ Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo. (Chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo - SP).

⁷ Professor Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo - SP.

Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo - SP. Endereço para correspondência: Rua Cônego Xavier, 276, 10º andar. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 04231-030.

E mail: hospfel.cpg@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 10 de maio de 2011. Cod. 7773.

Artigo aceito em 11 de outubro de 2011.

INTRODUÇÃO

O esvaziamento cervical é um procedimento padronizado, sendo indicado para o estadiamento e tratamento das metástases regionais nos tumores malignos das vias aerodigestivas superiores. A presença de linfonodos metastáticos é um dos aspectos mais relevantes no tratamento, caracterizando um estágio clínico avançado (estádios III ou IV) e é associada à redução de 50% na sobrevida¹. Embora a quantidade de linfonodos removidos tenha significado prognóstico em outras áreas do organismo (cólon e mama), poucos estudos avaliaram seu significado nos tumores da cabeça e pescoço²⁻⁶. Adicionalmente, o número de linfonodos removidos também pode ser um indicador da radicalidade do esvaziamento como método de estadiamento. Estima-se que aproximadamente 7% dos casos pN0 tenham micrometástases não identificadas nos cortes rotineiros⁷. Não foi identificada diferença de sobrevida livre de doença em relação ao número de linfonodos dissecados⁸.

O objetivo do presente estudo é avaliar o número de linfonodos removidos nos esvaziamentos cervicais e sua relação com o controle loco-regional e o prognóstico de vida.

MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde os pacientes foram tratados.

Foram revisados os prontuários dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical por carcinoma epidermoide de língua ou assoalho de boca entre janeiro de 1985 e dezembro de 2007. Como critério de inclusão, foram arrolados todos os pacientes consecutivos submetidos a tratamento cirúrgico com esvaziamento cervical e sem metástases linfáticas ao exame anatomopatológico. O critério de exclusão foi a realização de alguma modalidade de tratamento prévio para o tumor. Foram selecionados 143 pacientes, cujo exame histopatológico confirmou a ausência de metástases linfonodais (pN0). Todos foram estadiados clinicamente. Destes, 119 eram masculinos e 24 femininos, com idade média de 54 anos (22 a 78). Todos os pacientes apresentavam carcinoma epidermoide, sendo 65 casos com tumor primário na língua e 78 casos no assoalho da boca. Quanto ao estadiamento T, quatro eram T1, 84 T2, 36 T3 e 19 T4. O esvaziamento foi eletivo em 110 casos e terapêutico em 33 (falsos-positivos). Foram realizados 110 esvaziamentos unilaterais e 33 bilaterais, totalizando 176 esvaziamentos, sendo 78 radicais modificados e 98 seletivos.

Os linfonodos foram divididos em níveis, imediatamente após a realização do procedimento operatório, por um dos cirurgiões da equipe, na própria sala cirúrgica, e enviados para exame histológico, separados e identificados nos referidos níveis. Foi realizada a análise histopatológica com coloração por hematoxilina e eosina.

Foi avaliado o número de linfonodos de acordo com o tipo de esvaziamento, sexo, idade e estadiamento. A diferença entre os grupos foi aferida pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Os pacientes foram separados em três grupos, de acordo com os percentis 33 e 66 do número de linfonodos ressecados, sendo avaliado o controle loco-regional e a sobrevida livre de doença pelo método de Kaplan-Meier e a diferença entre os grupos pelo teste de *log-rank*. Foram consideradas significantes as diferenças com erro alfa inferior a 5%.

RESULTADOS

O número médio de linfonodos foi 27, sendo 24 nos esvaziamentos seletivos e 31 nos esvaziamentos radicais. A mediana foi de 25 linfonodos por esvaziamento, com o mínimo de sete e o máximo de 72, tendo o mesmo valor tanto nos pacientes masculinos como nos femininos.

As recidivas locais, isoladas ou associadas, ocorreram em 34 pacientes. As recidivas regionais foram observadas em 24 casos, sendo isoladas em nove destes. Em 22 pacientes, foi diagnosticado um segundo tumor primário. As recidivas à distância ocorreram em sete casos; porém, em apenas dois de forma isolada.

Não foi observada diferença significativa no número de linfonodos em relação ao estadiamento T e N (Figuras 1 e 2). Houve relação inversa entre o número de linfonodos e a faixa etária dos pacientes (Figura 3).

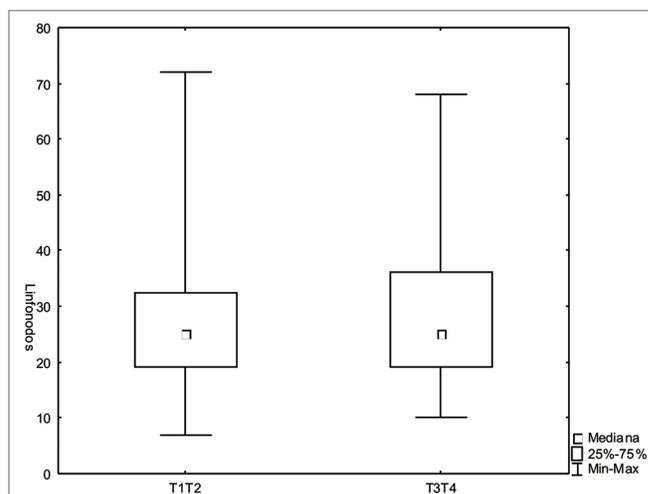


Figura 1. Número de linfonodos de acordo com o estágio T ($p=0,45$).

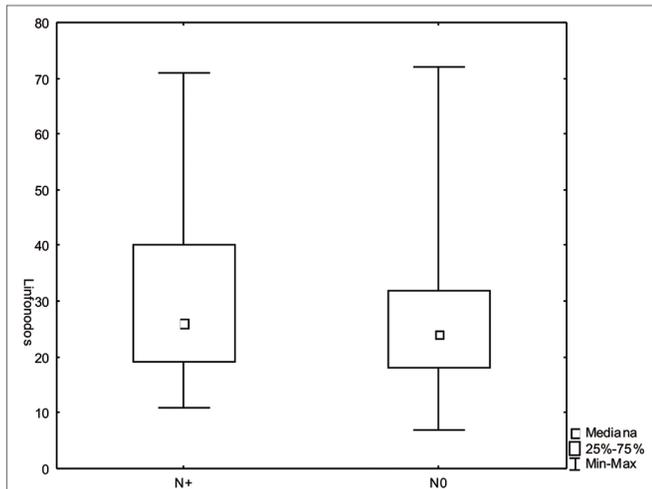


Figura 2. Número de linfonodos de acordo com o estágio N ($p=0,08$).

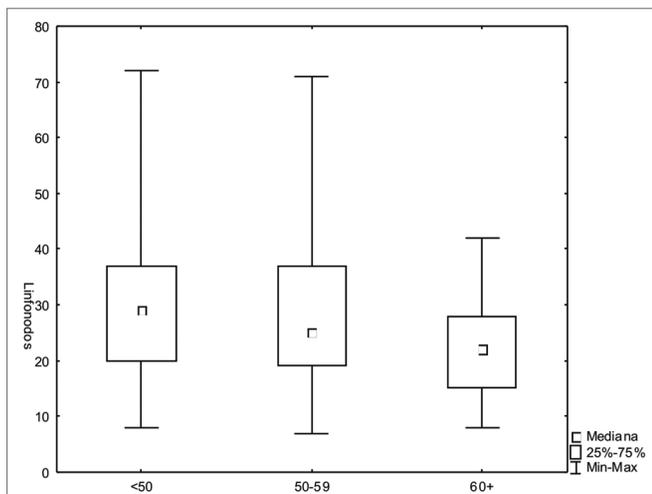


Figura 3. Número de linfonodos conforme a faixa etária ($p=0,01$).

A sobrevida livre de doença em dois e cinco anos foi de 86% e 59%, respectivamente, entre os pacientes com 30 ou mais linfonodos no esvaziamento, enquanto entre os pacientes com menos de 30 linfonodos, a sobrevida foi de 70% e 59%, respectivamente ($p=0,07$).

O controle loco-regional foi superior ($p=0,02$) nos pacientes com 30 ou mais linfonodos (Figura 4). Em relação ao estágio T, o controle loco-regional em dois anos foi de 80%, tanto nos pacientes T1 e T2 como nos T3 e T4 ($p=0,77$). Quanto às margens de ressecção, comprometidas ou exíguas em 20 casos, o controle loco-regional em dois anos foi de 84% quando livres e 66% quando comprometidas ($p=0,77$).

DISCUSSÃO

Recentemente, foi relatado que o número de linfonodos identificados no esvaziamento cervical é fator prognóstico no câncer bucal². Os pacientes com

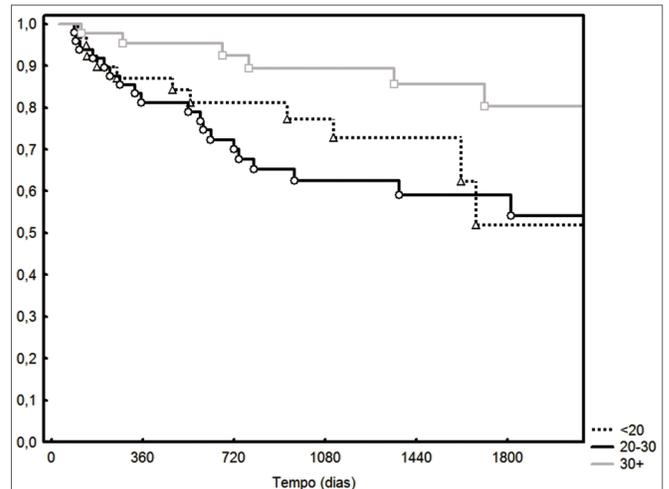


Figura 4. Controle loco-regional conforme o número de linfonodos ($p=0,02$).

menos de 18 linfonodos apresentaram menor sobrevida doença-específica e global, confirmada na análise multivariada². No presente estudo, os pacientes com 30 ou mais linfonodos apresentaram melhor controle loco-regional e maior sobrevida em dois anos; porém, sem diferença significativa quanto à sobrevida livre de doença. Contudo, esse achado parece ser pouco relevante para aplicação clínica, na qual o ponto de corte tem grande probabilidade de corresponder a um artefato estatístico. Igualmente ao relatado por Ebrahimi et al.², houve sobreposição dos resultados entre os pacientes agrupados nas outras faixas. Apesar disso, retoma uma discussão importante quanto ao papel dos linfonodos regionais no controle do câncer. O número de linfonodos retirados no esvaziamento cervical parece depender mais da técnica de identificação dos mesmos no espécime cirúrgico do que da técnica do esvaziamento, uma vez que este é rigidamente padronizado e já consolidado entre os especialistas. Assim, acreditamos que o número de linfonodos não se relacionaria com a qualidade técnica do esvaziamento cervical, o que seria uma explicação muito simplista para o maior número de recidivas entre os pacientes com poucos linfonodos dissecados. Também deve ser considerado que o pescoço é um local infrequente de recidivas isoladas e a existência de metástases linfonodais revela um fenótipo de agressividade que não é apenas regional. Agrama et al.³ relataram maior probabilidade de encontrar metástases quando se recuperam mais de 20 linfonodos no esvaziamento cervical. Adicionalmente, há uma expectativa de que aproximadamente 7% dos casos pN0 tenham micrometástases não identificadas nos cortes rotineiros⁷. Assim, uma possível explicação para o pior controle da doença entre os pacientes com

poucos linfonodos recuperados seria a maior proporção de falso-negativos. Essa possibilidade poderia explicar as recidivas regionais neste grupo; contudo, entre os nove casos que desenvolveram recidivas regionais isoladas, todos apresentavam 20 ou mais linfonodos no esvaziamento cervical.

Não obstante a comparação entre número de linfonodos entre esvaziamentos seletivos e radicais não tenha sido significativa, houve tendência à diferença. Supõe-se que os esvaziamentos radicais apresentaram mais linfonodos que os seletivos, com tendência à diferença significativa, o que poderia interferir nos resultados. Entretanto, apesar do viés na inclusão de esvaziamentos com extensão diferente, que influencia o número de linfonodos dissecados, é esperado controle regional semelhante entre pacientes que tenham se submetido a esvaziamento eletivo seletivo ou completo, especialmente quando todos os casos são pN0. Não foi observada diferença no número de linfonodos em relação ao estágio T. Surpreendentemente, o estágio T não foi significativo quanto ao prognóstico destes pacientes.

Um aspecto que deve favorecer a identificação de maior número de linfonodos pode ser a reatividade dos mesmos, levando ao aumento de tamanho. Houve uma relação marginalmente significativa entre a presença de linfonodos palpáveis (N+pN0) e o número de linfonodos retirados. Favorecendo esta hipótese, observamos relação inversa entre o número de linfonodos e a idade dos pacientes, explicada pela menor resposta imune entre os mais idosos⁵. A relação da reatividade linfonodal com o prognóstico foi demonstrada em diversos estudos a partir dos anos 50, embora não importante o suficiente para justificar seu uso rotineiro no prognóstico individual¹⁰. A avaliação de 26 pacientes pN0 tratados por câncer de cavidade oral mostrou padrão de centros germinativos ou predomínio linfocitário em 27% no grupo com falha no controle e 73% no grupo livre de doença. Por outro lado, coletivamente, os padrões normal, histiocitose sinusal e depleção linfocitária foram observados em 73% no grupo com falha no controle, o que parece demonstrar importância prognóstica¹¹. Em um estudo de pacientes portadores de câncer de laringe, 3648 linfonodos de 105 pacientes foram analisados. Os padrões de reatividade de histiocitose sinusal, hiperplasia paracortical e hiperplasia folicular não tiveram relação com recidiva ou mortalidade; porém, o estímulo da imunidade celular relacionada à hiperplasia paracervical mostrou relação significativa com melhor sobrevida global a cinco anos em pacientes pN0¹².

Embora o controle loco-regional tenha sido superior entre os pacientes com 30 ou mais linfonodos,

a sobrevida livre de doença em cinco anos foi semelhante, chamando a atenção para a frequência de segundo tumor primário, que ocorreu em 22 casos (15%). Outros autores também não identificaram diferença de sobrevida livre de doença em relação ao número de linfonodos dissecados⁸. Na análise univariada, apenas o número de linfonodos foi estatisticamente significativo em relação ao controle loco-regional.

Vários fatores têm impacto prognóstico nesse grupo de pacientes, como estadiamento do tumor primário, número de linfonodos patologicamente positivos, realização de tratamento adjuvante (radioterapia ou quimio-radioterapia pós-operatória), presença de invasão perineural, invasão angiolinfática, condições das margens cirúrgicas, entre outros, recomendando-se futuros estudos adotando a análise multivariada para melhor avaliação dos resultados obtidos.

Obviamente, o esvaziamento cervical deve remover o máximo de linfonodos nas cadeias selecionadas, assim como identificá-los, permitindo o correto estadiamento e eventual tratamento adjuvante. O maior número de linfonodos recuperados no esvaziamento pode identificar um grupo com melhor prognóstico nos casos pN0, havendo a necessidade de estudo com análise multivariada. Tal importância fica evidente quando encontramos tendência à melhor sobrevida livre de doença no grupo com 30 ou mais linfonodos dissecados à análise univariada ($p=0,07$).

CONCLUSÕES

O maior número de linfonodos observados no espécime cirúrgico esteve relacionado a melhor controle loco-regional; porém, sem significância estatística para melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Kowalski LP, Medina JE. Nodal metastases: predictive factors. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998; 31(4):621-37.
2. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer.* 2011;117(13):2917-25.
3. Agrama MT, Reiter D, Cunnane MF, Topham A, Keane WM. Nodal yield in neck dissection and the likelihood of metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(2):185-90.
4. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg.* 2002;26(3):384-9.
5. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2912-9.
6. Weir L, Speers C, D'Yachkova Y, Olivetto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1739-99.

-
7. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck*. 1995;17(6):473-9.
 8. Ampil FL, Caldito G, Ghali GE, Baluna RG. Does the negative node count affect disease-free survival in early-stage oral cavity cancer? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(11):2473-5.
 9. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. Brazilian Head and neck Study Group. *Am J Surg*. 1998;176(5):422-7.
 10. Berlinger NT, Tsakraklides V, Pollak K, Adams GL, Yang M, Good RA. Immunologic assessment of regional lymph node histology in relation to survival in head and neck carcinoma. *Cancer*. 1976;37(2):697-705.
 11. Cernea C, Montenegro F, Castro I, Cordeiro A, Gayotto L, Ferraz A, de Carlucci D Jr. Prognostic significance of lymph node reactivity in the control of pathologic negative node squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Am J Surg*. 1997;174(5):548-51.
 12. Manfro G, Cernea C, Faria PAS, Agarez FV, Dias FL, Lima RA, et al. A análise do padrão de reatividade linfonodal no pescoço pN0 pode fornecer alguma informação prognóstica adicional em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe? *Einstein*. 2010;8(1 Pt 1):68-74.