FÁBIO DE AQUINO CAPELLI

**Quantificação dos linfonodos em espécimes de
esvaziamento cervical: estudo morfológico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Claudio Roberto Cernea

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Capelli, Fábio de Aquino

Quantificação dos linfonodos em espécimes de esvaziamento cervical : estudo morfológico / Fábio de Aquino Capelli. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Claudio Roberto Cernea.

Descritores: 1.Excisão de linfonodo 2.Esvaziamento cervical 3.Neoplasias de cabeça e pescoço 4.Anatomia 5.Cadáver 6.Estudos transversais

USP/FM/DBD-129/16

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Dedicatória

Aos meus queridos e amados pais
Sérgio e Marília, pelos
ensinamentos, compreensão e amor
sempre a mim dedicados.

À minha amada esposa Claudia e
filhos Vinícius e Laura, razões do
meu viver.

AGRADECIMENTOS

Ao cadáver desconhecido:

“Ao curvar-te com a lâmina rija de teu bisturi sobre o cadáver desconhecido, lembra-te que este corpo nasceu do amor de duas almas; cresceu embalado pela fé e esperança daquela que em seu seio o agasalhou, sorriu e sonhou os mesmos sonhos das crianças e dos jovens; por certo amou e foi amado e sentiu saudades dos outros que partiram, acalentou um amanhã feliz e agora jaz na fria lousa, sem que por ele tivesse derramado uma lágrima sequer, sem que tivesse uma só prece. Seu nome só Deus o sabe; mas o destino inexorável deu-lhe o poder e a grandeza de servir a humanidade que por ele passou indiferente. Tu que tivestes o teu corpo perturbado em seu repouso profundo pelas nossas mãos ávidas de saber, o nosso respeito e agradecimento.” Carl Rokitansky (1804-1878).

Ao Prof. Dr. Claudio Roberto Cernea, orientador e exemplo, que sempre me mostrou as soluções para os problemas nas horas difíceis.

Ao Prof. Dr. Lenine Garcia Brandão, pela oportunidade de retorno à instituição em que fui formado.

Ao Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves, pela orientação inicial e sugestões fundamentais para a realização desta tese.

Aos mestres que muito contribuíram para minha formação na residência médica, que foi a semente para meus passos na pós-graduação, Prof. Dr. Anói Castro Cordeiro, Prof. Dr. Luiz Roberto Medina dos Santos, Prof. Dr. Gilberto de Britto e Silva Filho, Prof. Dr. Marcos Roberto Tavares, Prof. Dr. Vergilius José Furtado de Araújo Filho, Prof. Dr. Pedro Michaluart Júnior (*in memorian*), Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro, Prof. Dr. Marco Aurélio Vamondes Kulcsar, Dr. Marcelo Doria Durazzo, Dr. Erivelto Martinho Volpi e Dr. Roberto Pereira de Magalhães.

À Prof. Dra. Jossi Ledo Kanda, que me abriu as portas do seu Serviço quando fui egresso da residência médica, além da orientação e conselhos inestimáveis.

Ao Prof. Dr. Abrão Rapoport e colegas do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, onde tive a oportunidade de consolidar minha formação.

Ao Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis, pelas contribuições a esta tese.

Ao amigo Claudio Roberto Alves de Andrade, pelo companheirismo e cumplicidade sempre.

Ao amigo Leandro Luongo de Matos, sem o qual simplesmente não teria chegado até aqui.

Ao amigo Fábio Roberto Pinto, companheiro de tantas jornadas e verdadeiro guia nos primeiros anos da minha carreira.

Aos amigos Fábio Alex Matta de Paiva, Caio Plopper, Felipe Augusto Brasileiro Vanderlei, Carlos Ramiro Paéz Recalde, Adrian Berenguer Regis, Jalmir Rogério Aust, Renato de Castro Capuzzo e Alexandre Bezerra dos Santos.

Aos colegas e amigos da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina do ABC, Mituro Hattori Júnior, Denise Santos Rosa, Karin Nobue Miyamoto, André Fernandes D'Alessandro, Christiana Maria Ribeiro Salles Vanni, Gilberto Mendes, Rafaella Falco Bruhn, Rafael de Cicco, Marcelo Benedito Menezes, Rodrigo Perez Ranzatti e Sérgio Gonçalves.

Ao patologista Vítor Ribeiro Paes, cuja dedicação e companheirismo nas noites de quarta-feira, no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, além de seu trabalho árduo e solitário junto ao microscópio, tornaram este projeto possível.

À patologista Dra. Sheila Siqueira pela contribuição na orientação da metodologia do projeto.

Aos acadêmicos Mariangela Marinheiro Machado, Camila Lohmann Menezes e Pablo Rodrigo Andrade da Silva, pela ajuda nas dissecções.

À minha amiga e instrumentadora Angélica Cristina Marques Oliveira Kotolák, pelo companheirismo e ajuda nas disseções e registros fotográficos.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Pasqualucci, pela autorização da realização do projeto no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital.

Ao senhor Nilton e demais funcionários do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, pela cordialidade e atenção com as quais sempre fui tratado.

À Sra. Eliane Falconi Monico Gazetto, secretária do programa de Pós-Graduação Senso Estrito (5132 – Clínica Cirúrgica), do Laboratório de Investigação Médica da Clínica Cirúrgica (LIM 26), por sempre ter indicado o “caminho das pedras” e pela paciência para esclarecer minhas dúvidas.

Às secretárias Cathia e Ana, da secretaria da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda em todos estes anos.

Agradeço também à minha família, minhas irmãs Luciana e Marise, meu cunhado Marco, meus sobrinhos Guilherme, Letícia, Daniel, Marcelo, Lucas e minha prima Vera, pelo apoio e pelos momentos de alegria.

SUMÁRIO

Lista de símbolos, siglas e abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1. ANATOMIA DOS LINFONODOS CERVICAIS E PADRÕES DE DRENAGEM LINFÁTICA	9
3.2. HISTÓRIA DO ESVAZIAMENTO CERVICAL	15
3.3. ESTUDOS BASEADOS NA QUANTIFICAÇÃO DE LINFONODOS	22
3.3.1. ESTUDOS EM CADÁVER	22
3.3.2. ESTUDOS CLÍNICOS	23
4. MÉTODOS	28
4.1. DELINEAMENTO	29
4.2. ÉTICA	29
4.3. CÁLCULO DA AMOSTRA	29
4.4. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO	30
4.5. POSICIONAMENTO E COLETA DE DADOS	30
4.6. DISSECÇÃO	30
4.7. ANÁLISE PATOLÓGICA	42
4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4.9. CASUÍSTICA	45
5. RESULTADOS	46
6. DISCUSSÃO	59
7. CONCLUSÕES	68
8. ANEXOS	70
8.1. ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	71
8.2. ANEXO B - Dados demográficos e antropométricos dos 28 casos analisados	72
8.3. ANEXO C - Número de linfonodos dissecados nos 28 cadáveres	73
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CE	carcinoma epidermóide
CECP	carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço
cm	centímetro
cN0	pescoço sem metástase clinicamente avaliada
cN+	pescoço com metástase clinicamente avaliada
/	divisão, razão
DP	desvio padrão
EC	esvaziamento cervical
<i>et al.</i>	e colaboradores
GSM	glândula submandibular
=	igual a
IMC	índice de massa corpórea
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
LN	linfonodo
±	mais ou menos
MECM	músculo esternocleidomastóideo
NEA	nervo espinhal acessório
n ^o	número

p	nível de significância de resultado estatístico
pN0	pescoço sem metástase patologicamente detectada
pN+	pescoço com metástase patologicamente detectada
%	porcentagem
RDT	radioterapia
SVG	sobrevivência global
SVE	sobrevivência específica pela doença
SLD	sobrevivência livre de doença
SPSS	Statistical Package for Social Science
SVOC	Serviço de Verificação de Óbitos da Capital
TNM	Classificação de tumores malignos: T – tamanho do tumor; N – presença de metástases linfonodais; M – metástases a distância
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End-Results - USA
X	versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição do conteúdo linfonodal em diversos estudos.....	26
Tabela 2. Descritivo do lado direito do pescoço.	47
Tabela 3. Descritivo do lado esquerdo do pescoço.....	48
Tabela 4. Descritivo de ambos os lados agrupados.....	49
Tabela 5. Comparação entre as médias do número de linfonodos encontrados em cada nível (comparativo entre os lados do pescoço).	50
Tabela 6. Média de LNs em casuísticas com realização de EC radical ou radical modificado.	63
Tabela 7. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver segundo Friedman <i>et al.</i>	64
Tabela 8. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver segundo Norling <i>et al.</i>	64
Tabela 9. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver deste estudo.	65
Tabela 10. Média do número de LNs por nível e total com IC (95%).....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Divisão anatômica dos LNs na região da cabeça e do pescoço (Rouvière)	11
Figura 2. Níveis e subníveis dos LNs cervicais	15
Figura 3. Incisão Cérvico-torácica ampla	34
Figura 4. Exposição do campo operatório (retalho de pele subplatismal).	34
Figura 5. Nível IA (submentoniano).....	35
Figura 6. Nível IB com a glândula submandibular rebatida superiormente.....	36
Figura 7. Nível IB com a glândula submandibular rebatida inferiormente.....	36
Figura 8. Feixe júbulo-carotídeo (níveis II, III e IV).	37
Figura 9. Nível V (triângulo posterior).	38
Figura 10. Campo operatório após retirada do espécime do esvaziamento cervical (visão lateral).	39
Figura 11. Campo operatório após retirada do espécime do esvaziamento cervical (visão anterior).....	40
Figura 12. Espécimes individualizados de cada nível e subnível cervical para análise do patologista.	41
Figura 13. Sutura final.	42
Figura 14. Linfonodos dissecados e posicionados em cassete para ser armazenado em solução de formalina.	43
Figura 15. Microscopia de linfonodo (lâmina corada em hematoxilina-eosina).	44
Figura 16. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IB	51
Figura 17. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IIA	52
Figura 18. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IIB	53
Figura 19. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível III	54
Figura 20. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IV	55
Figura 21. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível V	56
Figura 22. Comparativo entre os lados do pescoço – Total de LNs	57

RESUMO

Capelli FA. *Quantificação dos linfonodos em espécimes de esvaziamento cervical: estudo morfológico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: O esvaziamento cervical é parte importante do tratamento das neoplasias de cabeça e pescoço, exercendo também função de estadiamento, ao quantificar os linfonodos e verificar seu grau de acometimento pela doença. Neste estudo a quantidade de linfonodos em espécimes de esvaziamento cervical radical modificado realizados em uma série de cadáveres não formolizados foi avaliada, procurando definir parâmetros que determinem o número mínimo desejável de linfonodos em um esvaziamento cervical efetuado na prática clínica, bem como o número de linfonodos em cada nível do esvaziamento cervical. O trabalho busca também verificar se existe relação entre o número de linfonodos nos espécimes de esvaziamento cervical radical modificado e dados demográficos e antropométricos do cadáver. **MÉTODOS:** Estudo anatômico transversal com a realização de dissecções em 28 cadáveres não formolizados do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, reproduzindo-se a técnica de esvaziamento cervical radical modificado bilateralmente, com a retirada do tecido fibroadiposo que contém os linfonodos cervicais profundos, nível por nível, segundo a divisão e limites anatômicos preconizadas pela *American Head and Neck Society* e pela *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Os espécimes foram dissecados manualmente a fresco, pelo mesmo patologista, com separação dos linfonodos encontrados e colocação em cassetes e armazenados em frascos separados para cada nível, contendo solução de formalina tamponada a 10%. O tecido adiposo remanescente também foi incluído para avaliação posterior. A análise das lâminas coradas por hematoxilina e eosina teve a finalidade de confirmar os linfonodos dissecados manualmente e avaliar a presença de linfonodos microscópicos. **RESULTADOS:** A amostra analisada foi constituída por 28 cadáveres, sendo 18 (64,3%) do sexo masculino e com média de idade de $67,4 \pm 10,3$ anos. Quinze indivíduos foram classificados como brancos (53,6%), 12 negros/pardos (42,9%) e um amarelo (3,6%), apresentando peso médio de $59,6 \pm 13,3$ kg, altura média de $164 \pm 9,1$ cm e índice de massa corpórea (IMC) médio de $22,0 \pm 3,9$ kg/m². A média do número de linfonodos encontrados nos diferentes níveis dos 56 esvaziamentos cervicais radicais modificados realizados foram: nível IA – 1,5 (IC 95%: 1,1 – 1,8), nível IB – 2,5 (IC 95%: 2,1 – 2,9), nível IIA – 7,2 (IC 95%: 6,0 – 8,5), nível IIB – 6,5 (IC 95%: 5,5 – 7,4), nível III – 6,6 (IC 95%: 5,7 – 7,4), nível IV – 8,6 (IC 95%: 7,1 – 10,1), nível V – 11 (IC 95%: 9,2 – 12,7), totalizando 43,8 linfonodos (IC 95%: 40,3– 47,4). O número de linfonodos no nível IV à esquerda apresentou maior média em indivíduos do sexo masculino em relação aos do sexo feminino ($11,9 \times 7,2$; $p=0,040$ – teste de Mann-Whitney), além de ter mostrado correlação positiva com a altura ($r=+0,396$, $p=0,037$ – teste de correlação de Spearman). A quantidade

de linfonodos no nível V à direita, e quando considerada nos dois lados do pescoço em conjunto, também teve correlação positiva com o peso ($r=+0,417$, $p=0,027$ e $r=+0,278$, $p=0,038$; respectivamente, teste de correlação de Spearman) e o IMC ($r=+0,456$, $p=0,015$ e $r=+0,317$, $p=0,021$; respectivamente, teste de correlação de Spearman) do indivíduo. O número total de linfonodos de cada esvaziamento apresentou correlação negativa com a idade ($r=-0,358$, $p=0,007$ - teste de correlação de Spearman). Não houve diferenças em relação à raça dos indivíduos. **CONCLUSÕES:** A análise dos dados encontrados permite delinear um parâmetro em relação ao número mínimo recomendável de linfonodos a ser recuperado em um espécime de esvaziamento cervical radical modificado, bem como em cada nível deste esvaziamento, efetuado na prática clínica. Houve associação do número de linfonodos identificados nos espécimes de esvaziamento cervical radical modificado, em algumas situações, com o sexo, altura, idade, peso e índice de massa corpórea do cadáver.

Descritores: excisão de linfonodo; esvaziamento cervical; neoplasias de cabeça e pescoço; anatomia; cadáver; estudos transversais.

ABSTRACT

Capelli FA. *Quantitative analysis of lymph nodes in neck dissection specimens: morphologic study* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUCTION: Neck dissection is an important part of the treatment of head and neck neoplasms and also perform a staging function, by quantifying the lymph nodes and verifying their degree of involvement by the disease. In this study the amount of lymph nodes in modified radical neck dissection specimens conducted in a series of non-preserved cadavers was accessed, trying to define parameters which determine the minimum desired number of lymph nodes in a neck dissection performed in clinical practice, as well as the number of lymph nodes in each level of the neck dissection. The study also seeks to determine whether there is a relationship between the number of lymph nodes in the specimens of modified radical neck dissection and demographic and anthropometric data of the cadaver. **METHODS:** Cross-sectional anatomical study conducted in 28 non-preserved cadavers dissected in the *Serviço de Verificação de Óbitos* of the University of São Paulo, reproducing the modified radical neck dissection technique bilaterally, with the removal of fibroadipose tissue that contains the deep cervical lymph nodes, level by level, according to the division and anatomical limits recommended by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Specimens were manually dissected by the same pathologist, with separation of the lymph nodes, which were placed in cassettes and stored in separate vials for each level, containing phosphate buffered formalin 10% solution. The remaining fat tissue was also included for further evaluation. The analysis of the slides stained with hematoxylin and eosin aimed to confirm manually dissected lymph nodes and to determine the presence of microscopic lymph nodes. **RESULTS:** There were 28 cadavers; 18 (64.3%) were male and the mean age was 67.4 ± 10.3 years. Fifteen subjects were classified as caucasian (53.6%), 12 afrodescendants (42.9%) and one asian (3.6%), with average weight of 59.6 ± 13.3 kg, mean height of 164 ± 9.1 cm and mean body mass index (BMI) of 22.0 ± 3.9 kg/m². The average number of lymph nodes found in the levels of the 56 modified radical neck dissections performed were: level IA – 1.5 (95% CI: 1.1 – 1.8), level IB – 2.5 (95% CI: 2.1 – 2.9), level IIA – 7.2 (95% CI: 6.0 – 8.5), IIB level – 6.5 (95% CI: 5.5 – 7.4), level III – 6.6 (95% CI: 5.7 – 7.4), level IV – 8.6 (95% CI: 7.1 – 10.1), level V – 11 (95% CI: 9.2 – 12.7), totalizing 43.8 lymph nodes (95% CI: 40.3 – 47.4). The number of lymph nodes in the left side level IV was higher in males compared to females (11.9×7.2 ; $P=0.040$ – Mann-Whitney's test), and correlated positive with height ($r=+0.396$, $P=0.037$ – Spearman's correlation test). The amount of lymph nodes in the right side level V, and also when considered both sides of the neck, had positive correlation with the weight ($r=+0.417$ $P=0.027$ e $r=+0.278$, $P=0.038$; respectively, Spearman's correlation test) and BMI ($r=+0.456$, $P=0.015$ e $r=+0.317$, $P=0.021$; respectively, Spearman's

correlation test) of the individual. The total number of lymph nodes in each neck dissection had a negative correlation with age ($r=-0.358$, $P=0.007$ – Spearman's correlation test). There were no differences in relation to the race of individuals. **CONCLUSIONS:** The results defined a parameter in relation to the minimum recommended number of lymph nodes to be recovered in a modified radical neck dissection specimen, as well as on each level of this dissection, performed in clinical practice. There was association among the number of lymph nodes identified in specimens of modified radical neck dissection and some demographic and antropometric features: sex, height, age, weight and body mass index of the cadaver.

Descriptors: lymph node excision; neck dissection; head and neck neoplasms; anatomy; cadaver; cross-sectional studies.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas que acometem a região da cabeça e do pescoço têm grande potencial de disseminação regional por meio da metástase para os linfonodos (LNs) cervicais. Com exceção da presença de metástase à distância, o fator prognóstico mais adverso em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) é o envolvimento linfonodal regional (cervical)¹. A presença de um único LN metastático pode diminuir a sobrevivência global (SVG) em 50% e, se comprovada existência de LNs contralaterais ou bilaterais com doença no pescoço, a SVG pode diminuir em mais 50%². A recorrência regional desta doença, com acometimento dos LNs cervicais, é o padrão mais frequente e geralmente leva ao óbito³.

O tratamento exige portanto, o conhecimento desse mecanismo de disseminação, da estratificação destes LNs em regiões anatômicas específicas e de técnicas cirúrgicas adequadas para sua abordagem. Estudos anatômicos do século passado, notadamente os realizados por Rouvière (1938)⁴ e Lindberg (1972)⁵, contribuíram para o conhecimento anatômico dos LNs cervicais, bem como do padrão da drenagem linfática dessa região. Cerca de 300 LNs, ou seja, aproximadamente um terço de todos aqueles existentes no corpo humano, estão localizados no pescoço⁶⁻⁸ e podem ser sede de metástases de neoplasias malignas. No passado, os LNs cervicais profundos eram divididos em cadeias ao redor de estruturas vasculares e nervos importantes do pescoço⁹. Em 1972, Lindberg⁵ utilizou

uma nova terminologia e descreveu a divisão de cada lado do pescoço topograficamente em nove regiões. Shah, em 1981¹⁰, propôs a substituição desses termos e a utilização de sistema baseado em sete níveis de LNs, já consagrado no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, e ainda relatou padrão de disseminação tumoral para níveis determinados segundo o sítio primário da neoplasia, com maior especificidade comparando-se à antiga classificação por cadeias.

A técnica cirúrgica utilizada para o tratamento da doença linfonodal é o esvaziamento cervical (EC), que preferencialmente é realizado no mesmo ato operatório que visa a abordagem do tumor primário. Desde 1906, após a publicação de 132 casos de pacientes submetidos a EC por George W. Crile¹¹, este procedimento cirúrgico tem sido realizado como parte do tratamento das neoplasias malignas da região da cabeça e do pescoço, tanto com intenção terapêutica, como de estadiamento¹². A evolução no tratamento das metástases cervicais passou por mudanças quanto à extensão da dissecação dos LNs, bem como quanto à retirada ou não de estruturas não linfáticas do pescoço. Até o início da década de 1960, o esvaziamento cervical radical, com ressecção do músculo esternocleidomastóideo (MECM), da veia jugular interna (VJI) e do nervo espinhal acessório (NEA) era realizado rotineiramente, baseado em publicação de Hayes Martin em 1951¹³, com o estudo de 1450 esvaziamentos radicais. Em 1962, em publicação de Suárez^{14, 15} e em 1967, com Bocca¹⁶, surgiu o conceito de EC funcional, com preservação das estruturas não linfáticas do pescoço. Atualmente, esta técnica é chamada de EC radical modificado. O risco da presença de metástases linfonodais em

determinada região cervical, baseado no conhecimento dos padrões e previsibilidade da disseminação tumoral, propiciou nova abordagem cirúrgica, com a realização de EC seletivos, poupando um ou mais níveis de LNs, inicialmente para casos que não apresentassem evidência clínica de metástase cervical (cN0). Essa prática foi popularizada pelos cirurgiões do M.D. Anderson Cancer Center, em Houston - Texas, baseada nos trabalhos de Jesse e Ballantyne¹⁷.

A taxa de recidiva cervical de aproximadamente 10% em pacientes estadiados como pN0 (sem metástases identificadas no exame anátomo-patológico)¹², pode ser explicada por micrometástases não diagnosticadas no processamento do espécime cirúrgico ou por LNs acometidos não incluídos no produto do EC realizado.

O número de LNs esperados em uma peça de EC de 5 níveis é incerto¹⁷, com referências variáveis na literatura, em média 31 a 55 LNs, dependendo do processamento do espécime pelo patologista e da habilidade do cirurgião na remoção completa desses nódulos^{12, 18-23}. Existem poucos estudos em modelo cadáver, sendo que Friedman em 1999²¹, com o intuito de fornecer referência para cirurgiões e patologistas, com relação ao número de LNs esperados em EC seletivos, realizou dissecação de 10 cadáveres (20 ECs), chegando à média de 25 LNs nos cinco níveis. A avaliação patológica (macro e microscópica) do espécime resultante do EC torna-se extremamente importante, fornecendo dados como o número total de LNs dissecados (livres ou comprometidos), o tamanho das metástases e a existência de extravazamento capsular ou micrometástases. O *status* patológico do pescoço (pN, da classificação TNM) é um dos fatores

determinantes na indicação de terapia adjuvante²¹, radioterapia (RDT) associada ou não à quimioterapia.

Atualmente, o conceito de densidade linfonodal, que significa a razão do número de LNs comprometidos sobre o número de LNs totais dissecados, emerge como fator prognóstico independente^{24, 25} e também solidifica a importância de se considerar este denominador (total de LNs no espécime) um verdadeiro indicador de qualidade da cirurgia realizada²⁶, com referência não só à técnica operatória, mas também ao método minucioso de avaliação do patologista. Além disso, a própria extensão e abrangência da linfadenectomia (número de LNs no espécime) é fator prognóstico associado a maior SVG em várias situações²⁷.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Avaliar a quantidade de linfonodos em espécimes de esvaziamento cervical radical modificado realizados em uma série de cadáveres não formolizados, procurando delinear parâmetros que determinem o número mínimo desejável de linfonodos em um esvaziamento cervical efetuado na prática clínica, bem como o número de linfonodos em cada nível do esvaziamento cervical;

- Verificar se existe relação entre o número de linfonodos nos espécimes de esvaziamento cervical radical modificado e dados demográficos e antropométricos do cadáver.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ANATOMIA DOS LINFONODOS CERVICAIS E PADRÕES DE DRENAGEM LINFÁTICA

A contribuição dos estudos de Rouvière^{4, 19}, desde sua publicação de 1932, em que mostrou resultados da dissecação de 30 cadáveres, foi uma das maiores na literatura sobre a anatomia do sistema linfático.

Este autor dividiu os LNs da região da cabeça e do pescoço em cinco grupos:

- Superior (pericervical, disposto em “colar” na transição da cabeça para o pescoço);
 - o Occipital;
 - o Mastóideo;
 - o Parotídeo;
 - o Submandibular;
 - o Submentoniano;
- Jugular anterior (cervical anterior superficial), situado junto à veia jugular anterior;
- Jugular externo (cervical lateral superficial), situado junto à veia jugular externa;

- Cervical lateral profundo;
 - o Cadeia jugular interna, com numerosos LNs justapostos (lateralmente e anteriormente) à VJI, sendo os anteriores subdivididos em superiores (júgulo-digástricos), médios (júgulo-omoióideos) e inferiores;
 - o Cadeia do NEA;
 - o Cadeia transversa do pescoço, que acompanha a artéria cervical transversa, desde a região subtrapezial até a confluência venosa júgulo-subclávia.

Todos os LNs cervicais laterais profundos estão envolvidos por tecido fibroadiposo, que ocupa toda a extensão das regiões subesternocleidomastóidea e supraclavicular.

- Cervical anterior profundo (justavisceral);
 - o LNs retrofaríngeos laterais;
 - o LNs pré-laringeos;
 - o LNs pré- traqueais;
 - o LNs para-traqueais (recorrentes).

Rouvière também propôs que a drenagem linfática se faz no sentido crânio-caudal e pósterio-anterior²⁸.

Figura 1. Divisão anatômica dos LNs na região da cabeça e do pescoço (Rouvière)²⁸.

Fonte: Rouvière H, Delmas A. *Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional*. 11a ed. Espanha: Elsevier; 2005. 720 p.

Taillens²⁹, em 1962, conceituou a drenagem linfática em processos infecciosos e tumorais na região cervical, com a existência de uma barreira de disseminação em 3 níveis:

- Anel linfático de Waldeyer, constituído por um “círculo de tonsilas” ao redor da faringe;

- LNs ao redor do anel de Waldeyer;
- LNs do pescoço.

Fisch e Sigel em 1964³⁰, utilizando técnica de linfografia, encontraram uma média de 42 LNs na região acessada pelo EC radical. Em 1968, Fisch³¹ adotou a classificação dos LNs cervicais proposta por Rouvière e Taillens.

Em 1972, Lindberg⁵, radioterapeuta do MD Anderson Hospital (Houston, Texas), realizou estudo com a casuística de 2044 pacientes portadores de carcinoma epidermóide do trato aerodigestivo superior, analisando a incidência e localização das metástases em LNs cervicais. Os sítios tumorais primários foram divididos em língua oral, soalho de boca, orofaringe, laringe supraglótica, hipofaringe e nasofaringe. Em alguns casos a presença e o número de LNs acometidos mostrou relação com o tamanho do tumor primário, porém em tumores de subsítios da orofaringe (amígdala e base de língua), supraglote, hipofaringe e nasofaringe, essa associação não foi tão forte, o que foi atribuído à maior agressividade das lesões primárias destas regiões. Do total dos 2044 pacientes, 1155 (57%) apresentavam LNs cervicais metastáticos. A distribuição topográfica destes LNs foi analisada e distribuída em nove regiões cervicais bilateralmente: submentoniana; submaxilar, subdigástrica; jugular média, jugular baixa, cervical posterior superior, cervical posterior média, cervical posterior baixa, supraclavicular.

Para cada sítio tumoral primário, foi representado o número de LNs metastáticos em cada uma destas regiões, bilateralmente. Estes resultados contribuíram muito para o entendimento do conceito de padrão de drenagem linfática preferencial de acordo com a localização do tumor.

Shah *et al.*¹⁰, em 1981, sugeriram a substituição da terminologia anatômica por um sistema mais simples, baseado em níveis, já utilizada há anos no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Esses autores subdividiram as estruturas linfáticas do pescoço em sete níveis anatômicos:

- Nível I, incluindo os triângulos submandibular e submentoniano;
- Níveis II, III e IV, contendo os LNs da cadeia da VJI, divididos em terços iguais, sendo o superior nomeado nível II, o médio nível III e o inferior nível IV;
- Nível V, correspondendo ao triângulo cervical posterior;
- Nível VI, contendo os LNs ao redor da glândula tireóide;
- Nível VII, incluindo os LNs do sulco tráqueo-esofágico e mediastino superior.

Entretanto, a contribuição mais relevante, além da mudança da terminologia, foi relacionar o padrão de disseminação tumoral para níveis específicos e não mais para cadeiais linfonodais em particular.

Em manifestação oficial do Comitê para Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia da American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)³², em 1991, foi endossado o sistema proposto por Shah *et al.*¹⁰, porém excluindo o nível VII, sendo este considerado grupo linfonodal que deveria ser referido pela região (mediastino superior), assim como outros grupos (LNs retrofaríngeos por exemplo).

Em 1997, a American Joint Committee on Cancer (AJCC)³³ publicou classificação dos LNs cervicais que incluiu os sete níveis.

Em 2002, o Comitê para Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia da AAO-HNS³⁴, como parte da reclassificação dos EC incluiu seis níveis e

subdividiu os níveis I, II e V em IA-IB, IIA-IIB e VA-VB, respectivamente (figura 2). A atualização de 2008³⁵ definiu que os LNs localizados abaixo da fúrcula esternal até o nível da artéria inominada poderiam ser designados como nível VII ou mediastinais superiores.

Figura 2. Níveis e subníveis dos LNs cervicais³⁴.

Fonte: Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, *et al.* Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):751-8.

3.2. HISTÓRIA DO ESVAZIAMENTO CERVICAL

Jawdynski³⁶, cirurgião polonês, foi o primeiro a descrever detalhadamente a dissecção cervical em bloco em 1888, porém seu artigo não teve repercussão mundial³⁷. Em 1905, George Washington Crile³⁸ publicou a descrição anatômica sistemática da dissecção cervical em bloco.

Este mesmo autor publicou, em 1906, o artigo¹¹ que ficou mais conhecido e é considerado por muitos a abordagem original sobre o EC, mostrando resultados de 132 operações.

Crile acreditava ser a abordagem do pescoço a chave para conter a disseminação dos tumores de cabeça e pescoço e resumiu esta filosofia com o seguinte pensamento: “Câncer é uma doença primariamente local, portanto curável com sua excisão completa, durante um certo período de tempo”. Os estudos de Hitchings citados por Crile em seu artigo³⁸, onde 4500 casos de pacientes com tumores de cabeça e pescoço foram analisados, constatando-se a incidência de menos de 1% de metástase à distância, foram determinantes para justificar essa crença. Ele considerava o chamado “colar de linfáticos do pescoço” como uma barreira extraordinária, e que toda porção desta barreira seria acessível cirurgicamente¹¹.

Na casuística apresentada pelo autor, além da realização de alguns procedimentos menos radicais para casos específicos, ganhou destaque a abordagem cirúrgica que consistia na ressecção em bloco dos linfáticos cervicais, incluindo tecido fibroadiposo e outras estruturas (MECM, VJI, glândula submandibular - GSM e músculo omoióideo), o que seria conhecido mais tarde como EC radical. No início, foram ressecções incompletas e nos últimos 63 casos ele utilizou a seguinte conduta: ressecção em bloco nos casos de metástase clinicamente evidente e ressecção apenas da drenagem linfática, poupando estruturas como o MECM, GSM e VJI, em casos sem metástase cervical.

O seguimento de três anos mostrou que nove de 48 pacientes que não foram submetidos à ressecção em bloco estavam vivos, ao passo que

nove dentre 12 pacientes submetidos a este tipo de abordagem estavam vivos após o mesmo período, mostrando ser este tratamento quatro vezes mais efetivo, segundo o autor.

Em 1933, Blair e Brown³⁹ propuseram a ressecção rotineira do NEA, com intuito de abreviar o tempo cirúrgico e garantir a remoção completa dos LNs cervicais.

Hayes Martin¹³, em 1951, publicou sua experiência em 1450 casos de EC. Neste artigo, além dos resultados, que foram baseados em 665 cirurgias em 599 pacientes, o autor faz extensa revisão histórica e anatômica, além de descrição minuciosa dos passos do EC, bem como sua classificação, cuidados pré e pós-operatórios e complicações.

Este autor defendia a realização do EC radical nos casos de metástase cervical linfonodal, incluindo a ressecção dos LNs e vasos linfáticos do pescoço, além do MECM, músculo omoióideo, VJI, GSM e NEA.

A base anatômica utilizada para justificar este tipo de abordagem, com o sacrifício destas estruturas não linfáticas em bloco com o tecido fibroadiposo contendo os LNs e vasos linfáticos seria que, devido à sua proximidade, a preservação de algumas destas estruturas levaria ao risco de ressecção incompleta das metástases e dos LNs sob risco.

Este pensamento fica explícito com a seguinte frase do autor: “O esvaziamento cervical deveria incluir todas estruturas anatômicas que podem ser sacrificadas, entre a face interna do platisma e a terceira camada da fáscia cervical profunda, desde a borda inferior da mandíbula até a clavícula e desde a borda anterior do trapézio até a linha média do pescoço”.

Os conceitos defendidos por este autor exerceram grande influência na prática dos cirurgiões até a segunda metade do século XX, quando algumas modificações técnicas começaram a ganhar aceitação.

A primeira abordagem sistemática original ao que se denomina EC funcional foi publicada por Osvaldo Suárez¹⁵ em 1963. O conceito deste tipo de EC é a ressecção do tecido fibroadiposo, fáscias e LNs cervicais, preservando-se os músculos, grandes vasos e estruturas nobres do pescoço. Este autor notou, após inúmeros EC radicais por ele realizados, que em alguns casos a remoção não era suficiente, com aparecimento de LNs metastáticos após a cirurgia e que, em outros, havia mutilação desnecessária e complicações.

Foi desenvolvida, então, técnica de remoção completa dos LNs cervicais com a preservação de estruturas como o MECM, músculo omoióideo, GSM, VJI e NEA em alguns casos.

Segundo Suárez¹⁵, todos os LNs cervicais estão localizados nos espaços delimitados pelas fáscias musculares e aponeuroses vasculares e, apesar da proximidade, não existe relação direta destes com os músculos e vasos. A invasão direta a estas estruturas por um LN metastático só ocorreria após ruptura de sua cápsula.

Em 1967, Bocca e Pignataro¹⁶, publicaram artigo sobre uma técnica mais “conservadora” de esvaziamento cervical, descrevendo as bases anatômicas para embasar o que seria conhecido como EC funcional. Baseado nos trabalhos de Truffert⁴⁰, sobre as fáscias e espaços cervicais, foi proposto que a retirada das fáscias ao redor dos músculos e da aponeurose vascular ao redor dos vasos, permitiria a remoção radical do

espaço linfático do pescoço em bloco, contendo todas as cadeias de LNs e poupando as estruturas vitais.

Estes autores consideravam crucial para a realização adequada desta técnica a remoção em bloco do sistema aponeurótico, contendo o tecido fibroadiposo e LNs. Além disso propunham que as estruturas (vasos, nervos e músculos) que cruzavam estes espaços, sem qualquer relação com o sistema linfático, a não ser de proximidade, deveriam ser cuidadosamente dissecadas e preservadas. Esta nova técnica era usada também em casos de pacientes com metástase linfonodal, desde que esta fosse móvel, sem prejuízo aos princípios oncológicos, segundo os autores.

Os resultados clínicos deste grupo foram publicados em 1984 por Bocca *et al.*⁴¹, com a análise de 1500 EC funcionais em 843 pacientes, dos quais 1200 eram eletivos. No geral o seguimento de cinco anos mostrou 91,9% dos pacientes livres de doença, sendo que as taxas de recidiva cervical foram 2,38% nos casos de EC eletivo e 30,4% nos casos de EC terapêutico.

A comparação desta casuística com os casos de EC radical deste mesmo grupo mostrou melhores resultados em relação às taxas de recidiva cervical (8,1% X 24,87%).

Com estes resultados favoráveis, as vantagens desta técnica citadas pelos autores foram a possibilidade de manutenção da radicalidade oncológica do EC radical, sem mutilação e seqüelas funcionais desnecessárias, além da possibilidade da indicação de EC bilaterais no mesmo ato cirúrgico, o que era proibitivo anteriormente pelas consequências da ligadura bilateral da VJI e sua repercussão neurológica. A prevenção de

complicações como necrose de grandes vasos devido a infecção e efeitos da RDT, além da ampliação da indicação de EC eletivos, com melhora das taxas de cura, também foram destacadas.

Em 1978, um grupo de cirurgiões do MD Anderson Hospital (Houston – Texas), liderado por Jesse e Ballantyne¹⁷, em artigo de extrema relevância, compararam as eficácias do EC funcional, também chamado EC radical modificado, e do EC radical. Na casuística apresentada, o EC funcional alcançou, no mínimo, resultados semelhantes aos do EC radical, em relação às recidivas tumorais no leito cervical operado. Neste artigo, foram descritos alguns tipos de abordagem e conceitos inovadores. Foi utilizado o esvaziamento regional, hoje conhecido como EC seletivo como tratamento para pacientes cN0 e até com metástase linfonodal (cN+), em determinados casos. Este tipo de EC limita-se à retirada de algumas cadeias de LNs, baseado na probabilidade de metástase linfonodal segundo o sítio do tumor primário, mostrada em estudo de Lindberg⁵. Os autores¹⁷ encontraram 20% de metástases cervicais em pacientes estadiados como cN0, após estudo anátomo-patológico do espécime. Dessa forma o EC eletivo, para pacientes cN0 sob risco de metástase cervical subclínica (T3 e T4 do TNM), foi realizado com finalidade de estadiamento e terapêutico, sendo que em casos de metástase linfonodal comprovada na análise patológica (pN+) era indicada RDT como complementação.

Os conceitos de EC de oportunidade, quando a abordagem do pescoço faz parte do acesso para a ressecção do tumor primário, e de EC planejado, quando é realizado após o tratamento com RDT

independentemente de sua resposta, também foram citados, ainda que não utilizados estes termos como conhecemos atualmente.

Com o intuito de padronizar a terminologia, o Comitê para Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia da American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS), manifestou-se oficialmente em 1991, através de artigo publicado por Robbins *et al.*³².

Segundo as recomendações sugeridas o EC radical seria o procedimento padrão para a linfadenectomia cervical, sendo os outros tipos de EC variações deste. Quando ocorrer a preservação de uma ou mais estruturas não linfáticas, rotineiramente sacrificadas no EC radical (MECM, NEA e VJI), o termo usado é EC radical modificado. Quando houver ressecção de menor quantidade de níveis linfonodais que no EC radical, o termo usado é EC seletivo. Em caso de ressecção de níveis linfonodais ou estruturas não linfáticas adicionais, em relação ao EC radical, a denominação é EC radical estendido.

Em relação aos EC seletivos, foram definidos quatro tipos:

- EC Supra-omoióideo: retirada dos níveis linfonodais I, II, e III;
- EC Pósterio-lateral: retirada dos LNs suboccipitais e retroauriculares, além dos níveis linfonodais II, III, IV e V;
- EC Lateral: retirada dos níveis linfonodais II, III, IV;
- EC do Compartimento anterior: retirada dos LNs do nível VI (pré e para-traqueais, peri-tireoideanos e pré-cricóideos).

Em atualização dessa classificação, publicada em 2002³⁴, a principal mudança foi em relação ao EC seletivo, com a recomendação de especificar

os níveis e subníveis linfonodais retirados e não mais seu subtipo. Essa recomendação foi ratificada na atualização de 2008³⁵.

Mais recentemente, tipos de EC ainda mais conservadores têm sido realizados. São denominados EC superseletivos e consistem na remoção de um ou dois níveis contíguos⁴². Estudos mostraram que este procedimento pode ter resultados comparáveis aos dos EC mais extensos, em relação ao controle regional da doença linfonodal, no tratamento de pacientes selecionados⁴³.

3.3. ESTUDOS BASEADOS NA QUANTIFICAÇÃO DE LINFONODOS

3.3.1. ESTUDOS EM CADÁVER

Em 1999, Friedman *et al.*²¹, com o objetivo de prover uma referência para cirurgiões e patologistas, em relação ao número de LNs esperados em espécimes de EC seletivo, realizou dissecação de 10 cadáveres não formolizados. A técnica cirúrgica utilizada foi o EC radical bilateral. Os níveis linfonodais de I a V foram entregues separadamente para análise a fresco do espécime pelo patologista, sendo cada estrutura supostamente classificada como LN enviada para confirmação com exame microscópico, determinando o número de LNs em cada nível. O resultado desse estudo, considerando-se 20 EC radicais (20 lados do pescoço em 10 cadáveres), em relação ao número total de LNs nos cinco níveis variou de 6 a 44 (média de 25).

Em estudo semelhante publicado em 2013, Norling *et al.*²⁶, coletaram espécimes de EC em 9 cadáveres (18 lados), encontrando uma média de

14,6 LNs (variação de 8 a 24), nos casos em que os cinco níveis foram retirados (seis esvaziamentos).

Tavares *et al.*⁴⁴ (2014), em estudo anatômico e patológico, dissecaram o compartimento central (níveis VI e VII) do pescoço de 30 cadáveres frescos, com objetivo de quantificar o número LNs e descrever sua distribuição nesta região específica, encontrando média de 22 LNs (variação de 3 a 42).

Outros estudos relevantes em modelo cadáver, com foco na quantificação e distribuição dos LNs em regiões específicas, foram aqueles realizados por Veenstra *et al.*⁴⁵ (2013), que dissecaram os LNs suboccipitais em 9 espécimes (lados) de cinco cadáveres, encontrando média de 4 LNs (variação de 2 a 7) ; e por Sonmez Ergün *et al.*⁴⁶ (2014), que estudaram os LNs intraparotídeos em 84 espécimes, com a identificação das médias de 2,8 e 0,3 LNs nos lobos parotídeos superficial e profundo à direita, e médias de 3,1 e 0,4 LNs nos lobos parotídeos superficial e profundo à esquerda, respectivamente.

3.3.2. ESTUDOS CLÍNICOS

A partir do final do século passado, mais especificamente das décadas de 80 e 90, com a consolidação e popularização das práticas de EC menos radicais, poupando estruturas funcionalmente relevantes do pescoço, muitos estudos de sobrevivência e taxas de recorrência tumoral foram realizados, levando-se em conta estes diferentes tipos de procedimentos.

O número total de LNs retirados em um espécime de EC (conteúdo linfonodal) também passou a ser estudado, principalmente com relação ao tipo de EC realizado, localização e estadiamento do tumor primário e realização de tratamento prévio (RDT), para avaliar seu impacto nos resultados clínicos e prognóstico.

Bhattacharyya¹⁹ (1998) analisou 135 EC realizados em 110 pacientes, encontrando diferenças estatisticamente significantes relacionadas ao conteúdo linfonodal nos diferentes tipos de EC e à presença de RDT prévia. A média do número total de LNs para o EC supra-omoióideo foi menor (9,9) que para os EC radical e EC radical modificado (21,8 e 26,3, respectivamente). O EC funcional (considerado como preservação da VJI, NEA e MECM) também teve diferença em relação ao EC radical modificado (preservação do NEA somente), com médias de 16,1 X 26,3 LNs. A RDT prévia também mostrou redução significativa no conteúdo linfonodal considerando-se todos os tipos de EC, com médias de 17,1 X 22 LNs.

Friedman *et al.*²¹ (1999), na parte clínica de seu estudo, encontraram o seguinte resultado em relação à média e variação do número total de LNs em 98 ECs realizados em pacientes portadores de CECP: EC supra-omoióideo- 20 (14-26), EC lateral- 30 (15-43), EC radical e EC radical modificado- 31 (19-63). Essas médias foram maiores que aquelas obtidas na parte deste mesmo estudo realizada em cadáver (31 X 25), para o número total de LNs nos cinco níveis do pescoço. Os autores citaram a hipótese que a existência de hipertrofia microscópica dos LNs na presença do tumor primário possivelmente teria relação com este achado.

Fato semelhante foi observado por Norling *et al.*²⁶ (2013), que também compartilhou da mesma hipótese como parte da explicação desta constatação. Outros aspectos que influenciam o conteúdo linfonodal foram mencionados, como a diminuição do número e tamanho dos LNs com a idade e seu aumento com histórico de infecções prévias.

Em artigo com o objetivo de avaliar a importância da quantificação dos LNs nos espécimes de EC e sua relação com as pesquisas de resultados clínicos, Agrama *et al.*¹⁸ (2001) fizeram o estudo de casuística própria com 64 ECRs realizados em pacientes com CE de cavidade oral, faringe e laringe, analisando separadamente como caso cada lado do pescoço, quando o EC radical foi feito bilateralmente, obtendo resultado médio de 32 LNs (variação 7-66, DP= 15,3). Esse resultado foi comparado com dados do mesmo período do SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End-Results - USA)⁴⁷, que mostraram média de 27 LNs (variação 1-97, DP= 17,2).

A magnitude do desvio padrão encontrado em ambas as amostras, quase 50% do valor da média, sugere grau de variabilidade na remoção e/ou identificação dos LNs. Diferenças anatômicas entre os pacientes, precisão do patologista ao examinar a peça e, principalmente, técnica cirúrgica e habilidade do cirurgião podem explicar de alguma forma este fato.

Os autores também compararam estes resultados com dados da literatura, que se mostraram semelhantes (Tabela 1).

Tabela 1. Descrição do conteúdo linfonodal em diversos estudos.

Estudo	ano	Procedimento	n	média
Agrama <i>et al</i> ¹⁸	2000	ECR/ECRM	64	30
SEER ⁴⁷	1999	Todos os ECs	1499	27
Brazilian HNCSG ⁴⁸	1999	ECRM	163	31 (mediana)
van den Brekel <i>et al</i> ²³	1996	ECR	58	43
Candela <i>et al</i> ⁴⁹	1990	ECR	313	37
Shah ⁵⁰	1990	ECR	699	39
Byers ²⁰	1985	ECRM	967	31
		ECR	1465	44
total	-	-	5228	35

Fonte: Adaptado de Agrama *et al.*¹⁸

O conteúdo linfonodal é influenciado não só pelo tipo de EC realizado e pela existência de tratamento prévio, como a RDT, mas também pela maneira como essa cirurgia foi feita e o espécime examinado. A habilidade e experiência do cirurgião em realizar uma cirurgia completa, aliada à técnica minuciosa de análise do patologista em quantificar os LNs da peça são decisivas para a fidelidade desta informação, que representa um verdadeiro controle de qualidade do processo.

Köhler e-Kowalski⁵¹ (2010) elaboraram estudo com o objetivo de determinar a quantidade de LNs a ser retirada no EC para garantir um estadiamento adequado do pescoço. Em casuística de 608 pacientes o número total de LNs em EC radical variou de 6-116 (média de 46 e DP= 17,495). Houve associação entre essa variável e a presença de pelo menos um LN acometido por metástase, com uma probabilidade de estadiamento correto do pescoço de 80,5% para 35 LNs dissecados.

Outros autores também demonstraram essa associação, com a recomendação de um número de LNs retirados mínimo de 20 e 18, segundo Agrama *et al.*⁵² (2003) e Ebrahimi *et al.*^{27, 53} (2011) respectivamente.

O conteúdo linfonodal foi demonstrado como fator prognóstico independente de sobrevivência livre de doença (SLD) e SVG em estudo com pacientes portadores de CE avançado de cavidade oral^{53, 54}, e de sobrevivência específica pela doença (SVE) em estudo de pacientes com melanoma e metástase em LN.

Outro coeficiente que também passou a ter especial atenção nos últimos anos foi a densidade linfonodal, que é o resultado da divisão do número de LNs metastáticos sobre o número total de LNs em um espécime de EC. Estudos mostram sua importância como fator prognóstico independente²⁴ e como melhor forma de estadiamento, se comparado ao *status* linfonodal do TNM^{24, 55}, em sua capacidade de prever a SVG em alguns casos.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO

Estudo anatômico transversal realizado em cadáver não formolizado.

4.2. ÉTICA

Este projeto foi autorizado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o protocolo nº 312/2013 (Anexo A).

4.3. CÁLCULO DA AMOSTRA

O cálculo da amostra foi baseado no modelo de “estimação de média”⁵⁶ e no estudo de Agrama *et al.*¹⁸ que sumarizaram os resultados de seis estudos, totalizando 5065 pacientes e estabelecendo como valor médio ponderado 35,2 LNs em um EC radical e desvio-padrão ponderado de 5,9 LNs. Dessa forma, utilizando-se este trabalho como referência e adotando-se desvio-padrão (DP) de 6 LNs e erro máximo da estimativa de 1,75 LNs, com nível de significância de 5%, foi calculada amostra de 45 esvaziamentos. Estimando-se uma eventual perda de dados de 25%, chegou-se ao número total de 56 espécimes para o término do estudo.

4.4. CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

Os critérios de não inclusão adotados foram:

- Manipulação prévia da região cervical
- Presença de neoplasia na região da cabeça e do pescoço
- Alteração anatômica cervical

4.5. POSICIONAMENTO E COLETA DE DADOS

Os cadáveres foram colocados em decúbito dorsal horizontal com a cabeça em posição neutra, os braços paralelos ao corpo e com coxim subescapular para extensão do pescoço. Foram anotados os dados demográficos (sexo, idade e raça) e antropométricos (peso, altura e cálculo do índice de massa corpórea - IMC).

4.6. DISSECÇÃO

Com o cadáver posicionado e a equipe cirúrgica paramentada com avental, máscara e luvas cirúrgicas, foram colocados campos descartáveis para isolar a área de trabalho.

Iniciou-se a dissecção através de incisão cérvico-torácica ampla com lâmina de bisturi nº23, 2 cm abaixo das clavículas de acrômio a acrômio, incluindo pele, subcutâneo e músculo platisma.

O retalho de pele foi elevado no plano subplatismal, até os limites laterais (borda anterior do músculo trapézio) e superior (mastóide, cauda da parótida e ramo horizontal da mandíbula).

O MECM foi seccionado no terço superior (nível do cruzamento com o NEA) para acesso aos LNs júbulo-carotídeos.

Com o campo operatório preparado foi iniciada a dissecação visando o EC radical modificado, com a retirada do tecido fibroadiposo que contém os LNs cervicais profundos, nível por nível, segundo a seguinte divisão e limites anatômicos³⁴ já demonstrados na Figura 2, com exceção da subdivisão do nível V que não foi realizada:

- nível I:
 - o subnível IA (LNs submentonianos):
 - limite superior: sínfise da mandíbula;
 - limite inferior: corpo do osso hióide;
 - limites medial: ventre anterior do músculo digástrico contralateral;
 - limite lateral: ventre anterior do músculo digástrico ipsilateral.
 - o subnível IB (LNs submandibulares):
 - limite superior: ramo horizontal da mandíbula;
 - limite inferior: ventre posterior do músculo digástrico;
 - limite anterior: ventre anterior do músculo digástrico;
 - limite posterior: músculo estilo-hióide.

- nível II (LNs jugulares superiores):
 - o subnível IIA:
 - limite superior: ventre posterior do músculo digástrico, base do crânio;
 - limite inferior: plano horizontal na altura do osso hióide;
 - limite anterior: músculo estilo-hióide;
 - limite posterior: NEA.
 - o subnível IIB:
 - limite superior: ventre posterior do músculo digástrico, base do crânio;
 - limite inferior: plano horizontal na altura do osso hióide;
 - limite anterior: NEA;
 - limite posterior: borda lateral do MECM.
- nível III (LNs jugulares médios):
 - o limite superior: plano horizontal na altura do osso hióide;
 - o limite inferior: plano horizontal na altura da borda inferior da cartilagem cricóide;
 - o limite anterior: borda lateral do músculo esterno-hióide;
 - o limite posterior: borda lateral do MECM ou ramos do plexo cervical sensitivo.

- nível IV (LNs jugulares inferiores):
 - o limite superior: plano horizontal na altura da borda inferior da cartilagem cricóide;
 - o inferior: clavícula;
 - o anterior: borda lateral do músculo esterno-hióide;
 - o posterior: borda lateral do MECM ou ramos do plexo cervical sensitivo.

- nível V (LNs do triângulo posterior):
 - o limite superior: ápice da convergência do músculo trapézio com o MECM;
 - o limite inferior: clavícula;
 - o limite anterior: borda posterior do MECM ou ramos do plexo cervical sensitivo;
 - o limite posterior: borda anterior do músculo trapézio.

Figura 3. Incisão Cérvico-torácica ampla.

Figura 4. Exposição do campo operatório (retalho de pele subplatismal).

Figura 5. Nível IA (submentoniano).

Figura 6. Nível IB com a glândula submandibular rebatida superiormente.

Figura 7. Nível IB com a glândula submandibular rebatida inferiormente.

Figura 8. Feixe júgulo-carotídeo (níveis II, III e IV).

Figura 9. Nível V (triângulo posterior).

Figura 10. Campo operatório após retirada do espécime do esvaziamento cervical (visão lateral).

Figura 11. Campo operatório após retirada do espécime do esvaziamento cervical (visão anterior).

Figura 12. Espécimes individualizados de cada nível e subnível cervical para análise do patologista.

Figura 13. Sutura final.

4.7. ANÁLISE PATOLÓGICA

O conteúdo de cada nível e subnível dissecado foi entregue individualmente, conforme orientação do Comitê para Classificação de Esvaziamentos Cervicais da American Head and Neck Society (AHNS)³⁵, ao patologista que realizou dissecação manual a fresco *in loco*, com separação dos LNs encontrados e colocação dos mesmos em cassetes e armazenados em frascos separados, contendo solução de formalina tamponada a 10%, em quantidade suficiente para cobrir todo o espécime. O tecido adiposo remanescente também foi incluído para avaliação de LNs microscópicos.

Após a fixação dos tecidos as estruturas maiores foram cortadas em fatias entre 0,3 e 0,5 cm.

O material, após inclusão em blocos de parafina, foi submetido a cortes histológicos de 4 micrômetros e corado por hematoxilina e eosina.

Todas as lâminas foram submetidas a análise microscópica pelo mesmo patologista para confirmação histológica dos LNs dissecados manualmente.

Foi considerado LN todo agregado linfóide encapsulado, de qualquer tamanho, com seio subcapsular (marginal) identificável^{17, 34}.

Figura 14. Linfonodos dissecados e posicionados em cassete para ser armazenado em solução de formalina.

Figura 15. Microscopia de linfonodo (lâmina corada em hematoxilina-eosina).

4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As distribuições foram definidas como não-paramétricas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa foram organizados e descritos através da média e do desvio padrão e também por valor mínimo, máximo, mediana e amplitude interquartílica (diferença entre os percentis 75 e 25). Para as categorizadas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Para as comparações de variáveis quantitativas entre duas populações amostrais, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para a verificação da existência de correlação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Em todas as análises utilizou-se o programa estatístico SPSS® versão 17.0 (SPSS® Inc; Illinois, USA) e adotou-se nível de significância estatística $p \leq 0,05$.

4.9. CASUÍSTICA

Foram realizadas disseções cervicais bilaterais em 28 cadáveres não formolizados, com a totalização de 56 EC radicais modificados, no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC) da Universidade de São Paulo, segundo ofícios números 02/2014 e 28/2015.

A amostra submetida à análise foi constituída de 28 cadáveres, sendo 18 (64,3%) do sexo masculino e com média de idade de $67,4 \pm 10,3$ anos. Quinze indivíduos foram classificados como brancos (53,6%), 12 negros/pardos (42,9%) e um amarelo (3,6%), apresentando peso médio de $59,6 \pm 13,3$ kg, altura média de $164 \pm 9,1$ cm e IMC médio de $22,0 \pm 3,9$ kg/m².

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Foram incluídos na análise 28 cadáveres (56 espécimes de EC radical modificado), sendo que os dados descritivos individuais encontram-se nos Anexos B e C. O número total de linfonodos analisados foi 2381.

O estudo de cada lado do pescoço separadamente mostrou que, à direita, a média do número total de LNs recuperados foi 44,4 (26 – 99), sendo que o nível V apresentou a maior média de LNs (11,9) em comparação com os demais níveis (Tabela 2).

Tabela 2. Descritivo do lado direito do pescoço.

N= 28	Média	Mediana	IC (95%)	DP	Mínimo	Máximo
IA	1,5	1	1,0 – 1,9	1,2	0	4
IBD	2,5	2	2,0 – 3,1	1,5	1	8
IIAD	8	6	5,7 - 10,2	5,8	1	24
IIBD	6,3	5,5	4,7 – 8,0	4,2	0	15
IIID	7,1	7	6,0 – 8,2	2,9	2	12
IVD	7,0	7	5,1 – 8,9	4,9	0	23
VD	11,9	10	9,1 – 14,8	7,4	1	34
Total D	44,4	40	38,2 – 50,6	16	26	99

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DP – Desvio padrão

Já no lado esquerdo, a média do número total de LNs recuperados foi 43,3 (19 – 64), sendo que o nível IV e o nível V apresentaram a maior média

de LNs (10,2 e 10 respectivamente) em comparação com os demais níveis (Tabela 3).

Tabela 3. Descritivo do lado esquerdo do pescoço.

N= 28	Média	Mediana	IC (95%)	DP	Mínimo	Máximo
IA	1,5	1	1,0 – 1,9	1,2	0	4
IBE	2,5	2	2,0 – 3,0	1,4	0	6
IIAE	6,5	7	5,4 – 7,6	2,8	0	13
IIBE	6,6	6,5	5,4 – 7,7	3	1	12
IIIE	6,0	6	4,7 – 7,3	3,4	1	16
IVE	10,2	9,5	7,9 – 12,5	5,9	2	27
VE	10,0	9,5	7,9 – 12,1	5,5	0	25
Total E	43,3	41	39,4– 47,2	10,1	19	64

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DP – Desvio padrão

Quando os dois lados do pescoço foram analisados em conjunto, considerando-se cada lado como um caso, a média do número total de LNs recuperados foi 43,8 (19 – 99), sendo que o nível V apresentou a maior média de LNs (11) em comparação com os demais níveis (Tabela 4).

Tabela 4. Descritivo de ambos os lados agrupados.

N= 56	Média	Mediana	IC (95%)	DP	Mínimo	Máximo
IA	1,5	1	1,1 – 1,8	1,2	0	4
IB	2,5	2	2,1 – 2,9	1,4	0	8
IIA	7,2	6	6,0 – 8,5	4,6	0	24
IIB	6,5	6	5,5 – 7,4	3,6	0	15
III	6,6	7	5,7 – 7,4	3,2	1	16
IV	8,6	8	7,1 – 10,1	5,6	0	27
V	11	9,5	9,2 – 12,7	6,5	0	34
Total	43,8	40,5	40,3– 47,4	13,2	19	99

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DP – Desvio padrão

A análise comparativa do número de LNs entre os dois lados do pescoço, em cada nível e somando-se todos os níveis, não mostrou diferença estatisticamente significativa, exceto em relação ao nível IV (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação entre as médias do número de linfonodos encontrados em cada nível (comparativo entre os lados do pescoço).

N= 28	Lado Direito	Lado Esquerdo	p*
IB	2,5 ± 1,5	2,5 ± 1,4	0,825
IIA	8,0 ± 5,8	6,5 ± 2,8	0,987
IIB	6,3 ± 4,2	6,6 ± 3,0	0,494
III	7,1 ± 2,9	6,0 ± 3,4	0,142
IV	7,0 ± 4,9	10,2 ± 5,9	0,026
V	11,9 ± 7,4	10,0 ± 5,5	0,455
Total	44,4 ± 16,0	43,3 ± 10,1	0,560

Valores representados em média ± desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney

As Figuras de 16 a 22 ilustram em gráficos tipo *box plot* a comparação entre os lados do pescoço.

Figura 16. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IB ($p=0,825$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 17. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IIA ($p=0,987$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 18. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IIB ($p=0,494$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 19. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível III ($p=0,142$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 20. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível IV ($p=0,026$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 21. Comparativo entre os lados do pescoço - Nível V ($p=0,455$ – Teste de Mann-Whitney).

Figura 22. Comparativo entre os lados do pescoço – Total de LNs ($p=0,560$ – Teste de Mann-Whitney).

A análise do número de LNs em relação aos dados demográficos e antropométricos mostrou algumas diferenças estatisticamente significativas. Quando estudados os lados do pescoço separadamente, o nível IV à esquerda apresentou maior média de LNs em indivíduos do sexo masculino em relação aos do sexo feminino ($11,9 \times 7,2$; $p=0,040$ – Teste de Mann-Whitney), além de ter mostrado correlação positiva com a altura ($r=+0,396$, $p=0,037$ – teste de correlação de Spearman). O nível V à direita teve correlação positiva com o peso ($r=+0,417$, $p=0,027$ – teste de correlação de Spearman) e o IMC ($r=+0,456$, $p=0,015$ – teste de correlação de Spearman) do indivíduo e o número total de LNs à direita com a idade ($r=+0,464$,

$p=0,013$ – teste de correlação de Spearman). Não houve diferenças em relação à raça dos indivíduos.

Quando os lados do pescoço foram analisados conjuntamente, o nível V apresentou correlação positiva com o peso ($r=+0,278$, $p=0,038$ – teste de correlação de Spearman) e o IMC ($r=+0,317$, $p=0,021$ – teste de correlação de Spearman) do indivíduo e o número total de LNs com a idade ($r=-0,358$, $p=0,007$ – teste de correlação de Spearman), porém esta última foi negativa, ou seja, o número total de LNs diminuiu com o aumento da idade.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os cirurgiões do século XIX já tinham o conhecimento do fato que tumores de cabeça e pescoço tem a característica de enviar metástase para os LNs cervicais, sendo que esses LNs metastáticos deveriam ser removidos juntamente com o tumor primário para propiciar alguma chance de sobrevivência ao paciente⁵⁷. Alguns autores inclusive mencionaram a importância de realizar a remoção dos LNs de forma profilática para os tumores da língua (Butlin 1885)⁵⁸ e da laringe (Solis-Cohen 1901)⁵⁹. A primeira descrição da dissecação em bloco dos LNs cervicais foi publicada pelo cirurgião polonês Jawdyski (1888)³⁶ e posteriormente, por Crile (1906)¹¹, que tornou essa técnica difundida mundialmente.

Desde então a abordagem dos LNs cervicais no tratamento destes tumores sofreu contínuas modificações, baseadas em conceitos anatômicos, como o estudo da localização dos diversos grupos de LNs em regiões e subregiões específicas e suas relações com as estruturas não linfáticas; conceitos funcionais, como a definição de um padrão de drenagem linfática para cada subsítio anatômico, determinando um grau de previsibilidade na localização das metástases; além de resultados objetivos apresentados em diversos estudos clínicos comparando indicadores de prognóstico e SVG nos diversos tipos de EC.

O EC tem grande importância terapêutica, na medida em que remove os LNs cervicais metastáticos, mas também como ferramenta de

estadiamento⁵³, com potencial de diagnóstico de metástases ocultas e micrometástases⁵⁴. Dessa forma, a análise do espécime do EC assume fundamental importância, do ponto de vista da quantificação do número de LNs retirados e de LNs acometidos por metástase, bem como da relação entre estes (densidade linfonodal). Estes dados são necessários para caracterizar o *status* patológico do pescoço e tem influência na indicação de terapia adjuvante^{60, 61} (RDT associada ou não à QT), que pode ter impacto positivo no controle regional da doença e SLD do paciente⁶².

Para que as informações de estadiamento possam ser valorizadas é necessário avaliar a adequação do procedimento cirúrgico realizado, que pode variar de acordo com a experiência do cirurgião²², extensão da linfadenectomia (conteúdo linfonodal) e análise minuciosa do patologista¹⁸.

Neste contexto, a necessidade de estabelecer uma meta em relação ao número de LNs recuperados em um espécime de EC, assegurando um estadiamento acurado, tem grande importância²⁷. Em 2001 Agrama *et al.*¹⁸, em revisão de literatura, analisando casuísticas de EC radical e radical modificado, encontrou média de 35 LNs nos espécimes. Este mesmo autor⁵², em 2003, avaliou a relação entre conteúdo linfonodal e a probabilidade de identificação de LN metastático em pacientes com tumores precoces (T1 e T2) de cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, constatando que para espécimes com 20 ou mais LNs esta chance seria maior. Kohler e Kowalski (2010)⁵¹ estabeleceram probabilidade de 80,5% de estadiamento correto com 35 LNs recuperados em espécime de EC radical. Ebrahimi *et al.* (2014)⁵³, em estudo multicêntrico, propôs número mínimo de 18 LNs em espécime de EC eletivo (incluindo EC radical e EC seletivo) para pacientes

com CE de cavidade oral.

A extensão e a abrangência da linfadenectomia mostraram ser fatores prognósticos independentes no tratamento de cânceres de outras regiões do organismo, como cólon/reto, pênis, mama, esôfago, estômago e bexiga²⁷. Esta associação, porém, ainda foi pouco estudada em relação aos tumores de cabeça e pescoço⁶³. Estudos recentes, apresentando como casuística pacientes com CE de cavidade oral, avaliaram o conteúdo linfonodal como fator prognóstico. Ebrahimi *et al.* (2011)²⁷ encontraram melhores resultados de SVG, SLD e SED para pacientes com um número de LNs identificados no espécime de EC acima de 18 e, em estudo multicêntrico posterior⁵³, foi mostrado que o conteúdo linfonodal acima desse valor (18 LNs) constituiu fator prognóstico independente para pacientes cN0. Amar *et al.* (2012)⁶³ encontraram associação semelhante para pacientes com mais de 30 LNs dissecados, porém em relação ao controle regional somente. Em 2014, Jaber *et al.*⁵⁴ associaram diminuição da taxa de recidiva regional, e maior SVG, ao aumento do conteúdo linfonodal em pacientes com tumores avançados (T3 e T4), sem estabelecer um ponto de corte no número de LNs no espécime.

Além da importância de seu valor absoluto, o conteúdo linfonodal faz parte do cálculo da densidade linfonodal (número LNs metastáticos/número LNs no espécime). Esse coeficiente tem se mostrado fator prognóstico independente de SVG^{24, 25, 64} e também como uma melhor forma de estadiamento comparado ao *status* N do TNM^{24, 25}.

Os dados da literatura mostraram grande variação em relação ao número médio de LNs recuperados na análise de espécimes de EC, em

estudos clínicos (Tabela 6).

Tabela 6. Média de LNs em casuísticas com realização de EC radical ou radical modificado.

Autor/ ano	Número de ECs	Média de LNs
Shah ⁵⁰ 1990	699	39
Candela <i>et al.</i> ⁴⁹ 1990	313	37
van den Brekel <i>et al.</i> ²³ 1996	58	43
Friedman <i>et al.</i> ²¹ 1999	81	31
Agrama <i>et al.</i> ¹⁸ 2000	64	30
Kohler e Kowalski ⁵¹ 2010	480	46
Liao <i>et al.</i> ⁶⁵ 2011	148	56,8
Amar <i>et al.</i> ⁶³ 2012	78	31

Os estudos publicados em modelo cadáver encontrados na literatura foram apenas dois (Tabelas 7 e 8), realizados em casuística menor e sem a subdivisão dos níveis I e II, conforme a classificação do Comitê para Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia da AAO-HNS⁶⁶.

A comparação com os dois estudos prévios em cadáver mostra que encontramos maior média de LNs em todos os níveis estudados e também no total de cada EC, sendo que o nível V apresentou diferença mais relevante (11 LNs X 3,2 e 2 LNs – Tabelas 7, 8 e 9). A média de LNs identificados em cada EC também foi superior àquelas encontradas na maioria dos trabalhos com casuística de pacientes submetidos a EC como parte do tratamento do CECP, com exceção de Kohler e Kowalski⁵¹ e Liao *et al.*⁶⁵ (Tabelas 6 e 9). Ainda que considerando a hipótese de hipertrofia e

remodelação dos LNs cervicais, induzidas pelo estado patológico representado pela presença do tumor primário^{21, 26}, utilizada pelos autores dos estudos em cadáver para justificar o menor número de LNs encontrados, os achados deste trabalho mostraram a identificação de um número de LNs comparável aos apresentados nos estudos clínicos.

Tabela 7. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver segundo Friedman *et al.*²¹

N=20	Nível I	Nível II	Nível III	Nível IV	Nível V	Total
Variação	0 - 4	0 - 19	1 - 9	0 - 24	0 - 8	6 - 44
Média	2	7	5	8	2	25
Mediana	2	6	4	7	1	24

Tabela 8. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver segundo Norling *et al.*²⁶

	Nível I	Nível II	Nível III	Nível IV	Nível V	Total
	(n=10)*	(n=16)*	(n=17)*	(n=12)*	(n=9)*	(n=6)*
Variação	0 - 6	0 - 8	0 - 8	0 - 14	0 - 9	8 - 24
Média	2,2	2,6	3,8	3,9	3,2	14,6
Mediana	2	2	4	3	2	—

* Não foi realizada disseção completa de todos os níveis em todos os casos (9 cadáveres, 18 EC)

Tabela 9. Quantificação dos LNs em disseções em cadáver deste estudo.

N=56	Nível	Nível	Nível	Nível	Nível	Nível	Nível	
	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	V	Total
Variação	0 - 4	0 - 8	0 - 24	0 - 15	1 - 16	0 - 27	0 - 34	19- 99
Média	1,5	2,5	7,2	6,5	6,6	8,6	11	43,8
Mediana	1	2	6	6	7	8	9,5	40,5

A questão sobre a abordagem do nível IIB nos EC é motivo de diversas publicações, porque muitos autores mostraram baixas taxas de LNs metastáticos nesta localização e associaram a disseção desta região à “síndrome do ombro”, representada por dor e disfunção causadas pela tração e desvascularização no NEA durante a cirurgia^{67, 68}. Alguns estudos apresentaram dados sobre a quantidade de LNs presentes nos níveis IIA e IIB separadamente, mostrando médias menores que as apresentadas neste estudo para o nível IIB com 6,5 LNs X 4,2 (Talmi *et al.*⁶⁷) e 4,1 (Jia *et al.*⁶⁸). Em relação ao nível IIA, encontramos 7,2 LNs X 6,1 (Talmi *et al.*⁶⁷) e 10,2 (Jia *et al.*⁶⁸).

A análise dos resultados e sua relação com dados demográficos e antropométricos mostraram algumas associações estatisticamente significativas, ainda que com coeficiente de correlação baixo. O nível IV apresentou média de LNs à esquerda maior em indivíduos do sexo masculino (11,9 X 7,2) e teve correlação positiva com a altura. Este achado pode ter relação com a posição e variações anatômicas do músculo omoióide^{69, 70}, que serve como limite superior deste nível, cujo limite inferior é a clavícula. Assim, sendo a medida da distância entre o músculo omoióide e a clavícula variável, pode haver influência no volume e na quantidade de

LNs recuperados neste nível⁶⁹. Contudo, estudos direcionados para esta região anatômica^{69, 71} não encontraram diferenças significativas nas medidas destas distâncias em relação a parâmetros individuais como sexo, idade e altura.

O número de LNs no nível V teve correlação positiva com o peso e IMC dos indivíduos, corroborando hipótese mencionada em estudo sobre o conteúdo linfonodal em pacientes submetidos a EC com diagnóstico de melanoma⁷².

O número total de LNs apresentou correlação negativa com a idade, o que foi descrito também por Amar *et al.*⁶³ e Norling *et al.*²⁶, que utilizaram a hipótese de diminuição da resposta imune e da reatividade linfonodal com o envelhecimento para explicar tal fato.

Não houve diferença significativa no número de linfonodos em relação à raça dos indivíduos.

Diante da importância do EC na prática clínica e cirúrgica do tratamento dos tumores da região da cabeça e do pescoço, e da grande variação de dados disponíveis na literatura em relação ao conteúdo linfonodal (Tabelas 6, 7 e 8), este estudo permitiu calcular, com precisão estatística, o número médio de LNs em cada nível cervical, bem como estimar o intervalo de confiança desta média, chegando à recomendação de um número mínimo de LNs a ser identificado na análise do espécime de um esvaziamento cervical de um paciente, baseado em dados morfológicos de disseções nesta série de cadáveres, conforme consta na Tabela 10.

Tabela 10. Média do número de LNs por nível e total com IC (95%).

Nível	Média	IC (95%)
IA	1,5	1,1 – 1,8
IB	2,5	2,1 – 2,9
IIA	7,2	6,0 – 8,5
IIB	6,5	5,5 – 7,4
III	6,6	5,7 – 7,4
IV	8,6	7,1 – 10,1
V	11,0	9,2 – 12,7
Total	43,8	40,3 – 47,4

Com estes dados (Tabela 10) é possível estabelecer uma referência em relação ao número esperado de LNs no esvaziamento cervical radical modificado, através da média do número total de LNs, e também nos diversos tipos de esvaziamentos seletivos, com as médias de LNs em cada nível.

Assim este estudo consiste na primeira tentativa de estabelecer tais parâmetros com o tipo de metodologia utilizado.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

- A análise dos dados encontrados permite delinear um parâmetro em relação ao número mínimo recomendável de linfonodos a ser recuperado em um espécime de esvaziamento cervical radical modificado, bem como em cada nível deste esvaziamento, efetuado na prática clínica;
- Houve associação entre o número de linfonodos identificados nos espécimes de esvaziamento cervical radical modificado, em algumas situações, com o sexo, altura, idade, peso e índice de massa corpórea do cadáver.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **28/08/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **312/13** intitulado: **“QUANTIFICAÇÃO DOS LINFONODOS EM ESPÉCIMES DE ESWAZIAMENTO CERVICAL: ESTUDO ANATÔMICO E PATOLÓGICO”** apresentado pelo **Departamento de CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Claudio Roberto Cernea

Pesquisador (a) Executante: Fábio de Aquino Capelli

CEP-FMUSP, 02 de Setembro de 2013.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink, which appears to read "Roger Chammas".

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8.2. ANEXO B - Dados demográficos e antropométricos dos 28 casos analisados

Tabela A1. Dados demográficos e antropométricos dos casos.

Cadáver	idade	peso (kg)	altura (m)	IMC	sexo	raça
1	61	93	1,72	31,44	M	negra
2	67	44,3	1,56	18,20	F	branca
3	62	54	1,71	18,47	M	amarela
4	52	58	1,79	18,10	M	parda
5	67	51	1,54	21,50	F	parda
6	58	75	1,78	23,67	M	parda
7	60	60	1,69	21,01	F	parda
8	68	43	1,64	15,99	M	parda
9	74	70	1,67	25,10	M	branca
10	80	79	1,75	25,80	M	branca
11	51	73	1,60	28,52	F	parda
12	82	45	1,53	19,22	F	branca
13	79	55	1,64	20,45	M	parda
14	69	74	1,75	24,16	M	branca
15	51	69	1,72	23,32	M	branca
16	58	55	1,57	22,31	M	parda
17	71	52	1,58	20,83	M	parda
18	49	52	1,65	19,10	F	branca
19	82	73	1,58	29,24	F	branca
20	83	34	1,55	14,15	F	branca
21	66	53	1,47	24,53	F	branca
22	61	65	1,62	24,77	M	branca
23	77	48	1,55	19,98	M	negra
24	80	57	1,71	19,49	M	branca
25	63	58	1,67	20,80	M	branca
26	68	65	1,70	22,49	M	parda
27	69	70	1,73	23,39	M	branca
28	79	42	1,47	19,44	F	branca

8.3. ANEXO C - Número de linfonodos dissecados nos 28 cadáveres

Tabela A2. Número de linfonodos dissecados em cada nível cervical no lado direito.

Cadáver/Nível	IA	IBD	IIAD	IIBD	IIID	IVD	VD	total D
1	3	2	5	6	5	8	16	45
2	4	1	13	7	11	6	14	56
3	3	2	11	11	7	23	6	63
4	2	4	4	7	2	8	9	36
5	1	2	3	15	3	7	15	46
6	0	4	6	15	7	6	9	47
7	3	1	3	12	6	5	7	37
8	1	4	9	3	5	1	5	28
9	1	4	5	5	9	1	8	33
10	0	3	6	4	6	4	17	40
11	1	3	12	1	6	3	18	44
12	0	4	5	0	10	11	1	31
13	3	3	8	1	7	8	7	37
14	2	2	16	14	8	8	29	79
15	4	8	24	5	11	13	34	99
16	1	2	4	5	11	13	19	55
17	2	1	4	10	12	13	6	48
18	0	2	2	7	9	11	16	47
19	0	1	6	2	5	6	18	38
20	1	2	10	5	2	7	11	38
21	2	1	1	8	6	0	11	29
22	2	3	8	7	7	4	14	45
23	0	2	5	4	8	2	5	26
24	2	2	4	2	7	3	12	32
25	1	2	23	2	12	10	8	58
26	1	3	8	3	3	8	6	32
27	1	2	15	7	9	1	5	40
28	0	1	3	9	5	7	8	33

Tabela A3. Número de linfonodos dissecados em cada nível cervical no lado esquerdo.

Cadáver/Nível	IA	IBE	IIAE	IIBE	IIIE	IVE	VE	total E
1	3	1	7	12	5	6	5	39
2	4	3	9	9	3	13	0	41
3	3	6	1	10	7	16	8	51
4	2	2	6	5	2	6	7	30
5	1	3	11	9	3	4	8	39
6	0	4	13	11	7	16	7	58
7	3	2	6	7	4	4	13	39
8	1	2	7	2	3	10	10	35
9	1	0	11	8	1	10	10	41
10	0	3	4	2	2	13	13	37
11	1	2	8	5	6	7	15	44
12	0	2	4	8	7	11	16	48
13	3	5	5	8	10	27	3	61
14	2	2	8	7	3	14	19	55
15	4	3	6	6	9	25	11	64
16	1	2	5	5	16	5	16	50
17	2	3	6	9	6	9	7	42
18	0	2	7	5	7	9	25	55
19	0	3	7	2	5	2	13	32
20	1	3	7	5	7	11	8	42
21	2	0	2	1	9	3	2	19
22	2	2	6	6	12	11	11	50
23	0	2	8	5	8	5	5	33
24	2	5	7	9	4	8	4	39
25	1	1	0	5	9	14	9	39
26	1	3	8	10	2	7	9	40
27	1	1	6	3	4	12	10	37
28	0	3	7	10	7	8	16	51

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol.* 2003;39(5):429-35.
2. Myers EN, Fagan JJ. Treatment of the N+ neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31(4):671-86.
3. Hosai AS. *Is radical neck dissection the only surgical option for the N+ neck?* São Francisco 2000.
4. Rouvière H. *Anatomy of the human lymphatic system.* Ann Arbor: Edwards Brother; 1938. 318 p.
5. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer.* 1972;29(6):1446-9.
6. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(3):459-75.
7. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology.* 1987;165(3):593-600.
8. Subramanian S, Chiesa F, Lyubaev V, Aidarbekova A. The evolution of surgery in the management of neck metastases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(6):309-16.
9. Ferlito A, Robbins KT, Medina JE, Shaha AR, Som PM, Rinaldo A. Is it time to eliminate confusion regarding cervical lymph node levels according to the scheme originated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center? *Acta Otolaryngol.* 2002;122(8):805-7.
10. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. *Clin Bull.* 1981;11(1):25-33.

11. Crile G. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *JAMA*. 1987;258(22):3286-93.
12. Seethala RR. Current state of neck dissection in the United States. *Head Neck Pathol*. 2009;3(3):238-45.
13. Martin H, Del Valle B, Ehrlich H, Cahan WG. Neck dissection. *Cancer*. 1951;4(3):441-99.
14. Suárez O. Le probleme chirurgical du cancer du larynx. *Ann Otolaryngol*. 1962;79:22-34.
15. Suárez O. El problema de las metastasis linfaticas y ale- jadas del cancer de laringe e hipofaringe. *Rev Otorrinolaryngol*. 1963;23:83-99.
16. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(5):975-87.
17. Jesse RH, Ballantyne AJ, Larson D. Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma. *Am J Surg*. 1978;136(4):516-9.
18. Agrama MT, Reiter D, Topham AK, Keane WM. Node counts in neck dissection: are they useful in outcomes research? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(4):433-5.
19. Bhattacharyya N. The effects of more conservative neck dissections and radiotherapy on nodal yields from the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(4):412-6.
20. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985;150(4):414-21.
21. Friedman M, Lim JW, Dickey W, Tanyeri H, Kirshenbaum GL, Phadke DM, et al. Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. *Laryngoscope*. 1999;109(3):368-70.
22. Morton RP, Gray L, Tandon DA, Izzard M, McIvor NP. Efficacy of neck dissection: are surgical volumes important? *Laryngoscope*. 2009;119(6):1147-52.

23. van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope*. 1996;106(8):987-91.
24. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, Shaha AR, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*. 2009;115(24):5700-10.
25. Patel SG, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2087-95.
26. Norling R, Therkildsen MH, Bradley PJ, Nielsen MB, von Buchwald C. Nodal yield in selective neck dissection. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(9):965-71.
27. 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.
28. Rouvière H, Delmas A. *Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional*. 11a ed. Espanha: Elsevier; 2005. 720 p.
29. Taillens JP. Les adénopathies du cou. *Rev Med Suisse Romande*. 1962;4:244-58.
30. Fisch UP, Sigel ME. Cervical Lymphatic System as Visualized by Lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964;73:870-82.
31. Fisch U. *Lymphography of the cervical lymphatic system*. Filadélfia: Saunders; 1968. 179 p.
32. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(6):601-5.
33. AJCC. *American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual*. 5a ed. Filadélfia: Lippincott-Raven; 1997. 324 p.
34. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and

Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):751-8.

35. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(5):536-8.

36. Jawdysnki F. Przypadek raka pierwotnego szyi. T.z. raka skrzelowego volkmann'a. Wyciecie nowotworu wraz z resekcyjã tetricy szjowej wspólnej i zyly szyjowej wewnetrznej. *Wyzdrowienie Gaz Lek* 1888;28:530-5.

37. Towpik E. Centennial of the first description of the en bloc neck dissection. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(3):468-70.

38. Crile GW. On the surgical treatment of cancer of the head and neck. With a summary of one hundred and twenty-one operations performed upon one hundred and five patients. *Trans South Surg Gynecol Assoc.* 1905;18:108-27.

39. Blair VP, Brown JB. The treatment of cancerous or potentially cancerous cervical lymph-nodes. *Ann Surg.* 1933;98(4):650-61.

40. Truffert P. *Lés aponévroses - Les loges.* In: Truffert P, editor. *Le cou.* Paris: L. Arnette; 1922.

41. Bocca E, Pignataro O, Oldini C, Cappa C. Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope.* 1984;94(7):942-5.

42. Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(11):965-9.

43. Suarez C, Rodrigo JP, Robbins KT, Paleri V, Silver CE, Rinaldo A, et al. Superselective neck dissection: rationale, indications, and results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2815-21.

44. Tavares MR, Cruz JA, Waisberg DR, Toledo SP, Takeda FR, Cernea CR, et al. Lymph node distribution in the central compartment of the neck: an anatomic study. *Head Neck.* 2014;36(10):1425-30.

45. Veenstra HJ, Klop WM, Lohuis PJ, Nieweg OE, van Velthuisen ML, Balm AJ. Cadaver study on the location of suboccipital lymph nodes: Guidance for suboccipital node dissection. *Head Neck*. 2014;36(5):682-6.
46. Sonmez Ergun S, Gayretli O, Buyukpinarbasili N, Yildiz K, Gurses IA, Avsar A, et al. Determining the number of intraparotid lymph nodes: postmortem examination. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(5):657-60.
47. SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program public use, National Cancer Institute, DCPC, Surveillance Program. Cancer Statistics Branch 1999.
48. Brazilian H, Neck Cancer Study G. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck*. 1999;21(8):694-702.
49. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990;12(3):197-203.
50. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160(4):405-9.
51. Kohler HF, Kowalski LP. How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(5):785-91.
52. 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.
53. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP, et al. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3049-55.
54. Jaber JJ, Zender CA, Mehta V, Davis K, Ferris RL, Lavertu P, et al. Multi-institutional investigation of the prognostic value of lymph node yield in advanced-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(10):1446-52.

55. Ong W, Zhao R, Lui B, Tan W, Ebrahimi A, Clark JR, et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2015.
56. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies: a practical manual*. In: Organization WH, editor. Geneva 1991.
57. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol*. 2006;120(2):87-92.
58. Butlin HT. *Disease of the tongue*. London: Cassel; 1885.
59. Solis-Cohen J. The surgical treatment of laryngeal cancer. *Trans Am Laryngol Assoc*. 1901;22:75-87.
60. Kademani D. Oral cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):878-87.
61. Campana JP, Meyers AD. The surgical management of oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39(2):331-48.
62. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
63. Amar A, Chedid HM, Rapoport A, Cernea CR, Dedivitis RA, Curioni OA, et al. Prognostic significance of the number of lymph nodes in elective neck dissection for tongue and mouth floor cancers. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(2):22-6.
64. Shrimme MG, Bachar G, Lea J, Volling C, Ma C, Gullane PJ, et al. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31(11):1482-8.
65. Liao CT, Hsueh C, Lee LY, Lin CY, Fan KH, Wang HM, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. *Oral Oncol*. 2012;48(4):329-36.
66. Robbins KT, Denys D. *The American Head and Neck Society's revised classification for neck dissection*. São Francisco 2000. 365-71 p.

67. Talmi YP, Hoffman HT, Horowitz Z, McCulloch TM, Funk GF, Graham SM, et al. Patterns of metastases to the upper jugular lymph nodes (the "submuscular recess"). *Head Neck*. 1998;20(8):682-6.
68. Jia S, Wang Y, He H, Xiang C. Incidence of level IIB lymph node metastasis in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma with clinically negative neck--a prospective study. *Head Neck*. 2013;35(7):987-91.
69. Mizen KD, Mitchell DA. Anatomical variability of omohyoid and its relevance in oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43(4):285-8.
70. Rai R, Ranade A, Nayak S, Vadgaonkar R, Mangala P, Krishnamurthy A. A study of anatomical variability of the omohyoid muscle and its clinical relevance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):521-4.
71. Louzada AC, Lim SJ, Pallazzo JF, Silva VP, de Oliveira RV, Yoshio AM, et al. Biometric measurements involving the terminal portion of the thoracic duct on left cervical level IV: an anatomic study. *Anat Sci Int*. 2015.
72. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, Pasquali S, Macripo G, Borgognoni L, et al. Number of excised lymph nodes as a quality assurance measure for lymphadenectomy in melanoma. *JAMA Surg*. 2014;149(7):700-6.