

SÍLVIA MIGUÉIS PICADO PETRAROLHA

**Densidade linfonodal como fator de pior
prognóstico no câncer de laringe**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis

**SÃO PAULO
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Petrarolha, Sílvia Miguéis Picado
Densidade linfonodal como fator de pior
prognóstico no câncer de laringe / Sílvia Miguéis
Picado Petrarolha. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1.Linfonodos 2.Neoplasias laríngeas
3.Neoplasias de cabeça e pescoço 4.Esvaziamento
cervical 5.Prognóstico 6.Carcinoma de células
escamosas

USP/FM/DBD-063/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À minha filha Luísa e ao meu marido Samuel,
pelo amor, paciência e compreensão.*

*Aos meus pais, Jocely e Manoel, e minha avó
Diorama pelo apoio e amor incondicionais.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rogério A. Dedivitis, amigo, orientador, modelo de médico e pessoa, a quem procuro me espelhar. Sempre disponível para dúvidas e sugestões. Agradeço pela oportunidade especial de trabalhar ao seu lado e por ser o principal entusiasta desta tese.

Ao Professor Dr. Leandro Luongo Matos, pelo auxílio no banco de dados no ICESP, na casuística e estatística de todo o trabalho, pela infinita disponibilidade e gentileza.

Ao Dr. Mário Augusto Ferrari de Castro, pela atenção, auxílio no desenvolvimento do trabalho e amizade.

Ao Professor Dr. Marco Aurélio Kulcsar, pelo auxílio no banco de dados, pela disponibilidade e gentileza em me atender no ICESP.

Ao Dr. Daniel Marin Ramos, pelo auxílio no banco de dados de laringe e gentileza.

Ao Prof. Dr. André Vicente Guimarães, por todo apoio e amizade.

Ao Dr. Carlos Eduardo Molinari Nardi, pelo apoio e amizade.

Ao Dr. Elio Gilberto Pfuetzenreiter Jr, pelo incentivo e amizade.

Ao Dr. Caio Paschoalin Trindade, meu residente no período, pela cobertura, incentivo e amizade.

À minha família querida, meus pais e avós, minha filha amada, e amigos, pelo incentivo e compreensão pela minha ausência para a realização desta tese, além de serem meu alicerce.

Ao meu irmão, que mesmo longe, me apoiou e indiretamente contribuiu para que esse trabalho se realizasse.

À minha mãe Jocely pela infinita paciência, disponibilidade e ajuda na versão da tese.

Aos pacientes, que motivaram a realização deste trabalho, que diariamente servem de incentivo para que eu continue sempre estudando e sem os quais ele não teria sido possível.

A Deus, acima de tudo, por iluminar os meus caminhos, conquistando as glórias resultantes de muito trabalho, dedicação e esforço.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	5
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4	MÉTODOS.....	27
4.1	Ética	28
4.2	Casuística.....	28
4.2.1	Crterios de incluso e de exclusão.....	29
4.2.2	Desenho.....	30
4.2.3	Coleta de dados	30
4.2.4	Avaliao estatística.....	30
4.2.5	Análise descritiva	31
5	RESULTADOS.....	33
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	55
8	ANEXOS	57
9	REFERÊNCIAS.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AJCC - *American Joint Committee on Cancer* (Comitê Americano do Câncer).
- CEC - Carcinoma espinocelular
- EC - Esvaziamento cervical
- HR - *Hazard ratio*
- IC95% - Intervalo de confiança de 95%
- ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
- IDL - Índice de densidade linfonodal
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
- NNH - *Number needed to harm* (Valor necessário para causar dano)
- NNT - *Number needed to treat* (Valor necessário para tratar)
- ROC - *Receiver operating characteristics*
- SEER - *Surveillance, Epidemiology and End Results*
- SG - Sobrevivência global
- SLD - Sobrevivência livre de doença
- SLRL - Sobrevivência livre de recidiva locorregional
- UICC - *Union for International Cancer Control* (União Internacional Contra o Câncer)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínico-patológicas.	35
Tabela 2 - Sobrevida global em relação aos fatores de risco	42
Tabela 3 - Intervalo livre de doença em relação ao IDL (>0,018)	44
Tabela 4 - Sobrevida global em relação ao IDL (>0,018)	44
Tabela 5 - Intervalo livre de doença em relação ao IDL (≥0,06)	44
Tabela 6 - Sobrevida global em relação ao IDL (≥0,06)	45
Tabela 7 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (intervalo livre de doença) - IDL >0,018	45
Tabela 8 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (sobrevida global) - IDL >0,018	46
Tabela 9 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (intervalo livre de doença) - IDL ≥0,06	46
Tabela 10 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (sobrevida global) - IDL ≥0,06	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Comparação da sobrevivência acumulada em relação ao intervalo livre de doença.	37
Gráfico 2 - Comparação da sobrevivência global acumulada em meses.	37
Gráfico 3 - Curva ROC: Preditora de recidiva.....	38
Gráfico 4 - Curva ROC: Preditora de óbito geral	39

RESUMO

Petrarolha SMP. *Densidade linfonodal como fator de pior prognóstico no câncer de laringe* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A metástase linfonodal tem impacto significativo não somente no prognóstico do carcinoma espinocelular (CEC) de laringe, como também na sobrevivência. O índice de densidade linfonodal (IDL) combina a análise da extensão e a qualidade do esvaziamento cervical, com a habilidade na análise anatomopatológica. **Objetivo:** Avaliar o IDL como fator prognóstico no CEC de laringe. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo com 186 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da laringe com esvaziamento cervical entre janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Variáveis clínico-patológicas foram avaliadas, assim como o ponto de corte de IDL para determinar fatores prognósticos. **Resultados:** Foram calculados dois valores de IDL no estudo: considerando os pacientes N0 (IDL= 0,018) e considerando pN+ (IDL= 0,06). A curva de Kaplan-Meier (*log-rank*) em relação à sobrevivência acumulada mostrou que tanto os pacientes com IDL>0,018 quanto considerando o IDL \geq 0,06 tiveram maior taxa de mortalidade do que os pacientes com IDL \leq 0,018 ou IDL<0,06, mostrando uma forma mais agressiva da doença, com recidiva mais precoce. Entretanto, apenas o IDL>0,06 mostrou impacto tanto no intervalo livre de doença quanto na sobrevivência global. **Conclusão:** O IDL mostrou ser um índice importante na avaliação prognóstica dos pacientes com CEC de laringe, tendo relação direta com recidiva da doença. Pacientes com IDL >0,060 provavelmente têm doença mais agressiva e devem ser candidatos à terapia adjuvante.

Descritores: linfonodos; neoplasias de laringe; neoplasia de cabeça e pescoço; esvaziamento cervical; fatores prognósticos; carcinoma de células escamosas

ABSTRACT

Petrarolha SMP. *Lymph node density as a predictive factor for worse outcomes in laryngeal cancer* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Lymph node metastasis has a significant impact not only on the prognosis for laryngeal squamous cell carcinoma (SCC), but also on survival. The index of lymph node density (LND) combines the analysis of the extension and quality of the neck dissection with the skill in analyzing the pathology. **Objective:** To evaluate LND as a prognostic factor in patients with laryngeal SCC. **Methods:** A retrospective study was carried out with 186 patients submitted to laryngeal surgical treatment with neck dissection between January 2009 and December 2016. Clinical-pathological variables were assessed, as well as the cut-off point for LND, to determine prognostic factors. **Results:** Two LND values were calculated in the study: one considering N0 patients (LND=0.018) and the other considering pN+ (LND=0.060). The Kaplan-Meier curve (*log-rank*) related to cumulative survival demonstrated that not only patients with LND>0.018 but also those with LND \geq 0.060 had a higher mortality rate than those with LND \leq 0.018 or LND<0.060, presenting a more aggressive form of the disease, with earlier recurrence. However, only the LND \geq 0.060 group had impact on both disease-free survival, and overall survival. **Conclusion:** The LND proved to be an important index in the prognostic evaluation of larynx SCC patients, having a direct relationship with disease recurrence. Patients with LND \geq 0.060 are likely to have a more aggressive form of the disease and should be considered for adjuvant therapy.

Descriptors: lymph node; laryngeal cancer; head and neck cancer; dissection, neck; prognostic factors; squamous cell carcinoma

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) de laringe acomete aproximadamente de 0,3/100.000 a 9,8/100.000 indivíduos, sendo responsável por 1% a 2% de todas as neoplasias em adultos e também o segundo tumor mais comum do trato aerodigestivo superior, depois apenas do câncer de boca^{1,2}. A escolha do tratamento do câncer laríngeo depende de alguns fatores, como: resultado funcional final, desejo do paciente, confiabilidade do acompanhamento e condição clínica geral³.

Apesar da mudança no paradigma do tratamento com o surgimento de protocolos de preservação de órgãos, a taxa de sobrevivência de pacientes com CEC de laringe não melhorou². Além disso, mesmo com os protocolos de preservação de órgãos mostrando eficácia com radioterapia e quimioterapia, a cirurgia continua sendo o tratamento padrão para os tumores ressecáveis, especialmente nos casos com extensão extralaríngea ou disfunção laríngea pré-tratamento⁴. A recorrência locorregional ainda é a principal fonte de falha no tratamento⁵. Melhora significativa no controle locorregional demonstrou também aumentar a sobrevivência geral em grandes estudos randomizados^{5,6}. No entanto, o uso de terapia adjuvante aumenta a morbidade do tratamento⁵. A descoberta de fatores prognósticos confiáveis é importante para melhorar as estratégias de tratamento e sobrevivência, principalmente nos pacientes com maior risco de recidiva^{1,7}.

Um dos fatores prognósticos mais comumente usados é o Sistema TNM, estabelecido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e o Comitê Americano do Câncer (AJCC)^{8,9,10} no qual o estadiamento linfonodal é baseado no número, tamanho, lateralidade e extensão extralinfonodal dos linfonodos positivos dissecados^{1,4,7}. Entretanto, o impacto independente de cada fator ainda está mal definido⁴.

Assim como em outros tumores de cabeça e pescoço, o envolvimento linfonodal é responsável por uma diminuição nas taxas de sobrevivência do câncer de laringe em aproximadamente 50%, principalmente em se tratando de tumores de supraglote, que possuem rede linfática abundante^{1,3,11,12}.

Atualmente, a detecção de micrometástases é difícil por meio de métodos não invasivos. Por essa razão, as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam esvaziamento cervical (EC) nos CECs de laringe em pacientes com risco de metástases ocultas para estadiamento e remoção de potenciais focos metastáticos¹². Além disso, o EC determina a necessidade de terapia adjuvante e importantes informações prognósticas, dentre as quais o índice de densidade linfonodal (IDL)³. Nas neoplasias malignas de cabeça e pescoço, o número de linfonodos metastáticos detectados depende primeiramente da extensão e qualidade do EC e, secundariamente, da cautela e habilidade na análise patológica da peça do espécime^{2,3,11}. O IDL combina esses dois fatores e, com isso, representa uma variável potencialmente útil para a quantificação de risco nesses pacientes^{11,13}.

Estudos recentes enfatizaram a importância do IDL no estadiamento como um preditor de sobrevivência nos tumores sólidos como em esôfago,

estômago, mama, endométrio, vulva, melanoma, bexiga, pâncreas e cólon^{2,3,5,7,13-21}. Na literatura, o IDL já se mostrou um forte fator preditivo de recorrência locorregional em pacientes com CEC de cavidade oral^{12,22,23}.

O IDL é definido como o número de linfonodos positivos metastáticos (disseminação regional da doença) dividido pelo total de número de linfonodos ressecados (tratamento cirúrgico), para compensar a possibilidade de viés na amostra^{1,2,24,25}. Esse parâmetro não inclui somente a carga de doença linfonodal e extravasamento da neoplasia, mas também a extensão do EC e o estadiamento cirúrgico, sendo assim uma importante ferramenta suplementar para determinar a condição linfonodal^{1,11}. Pacientes com um IDL alto têm maior chance de ter linfonodos positivos remanescentes nos sítios primários estudados e, além disso, de serem subestadiados pelo TNM, apesar de terem uma classificação N similar a pacientes com IDL mais baixo².

2 OBJETIVO

Avaliar o IDL como um potencial fator preditivo prognóstico nos pacientes com CEC de laringe submetidos à laringectomia total ou parcial com EC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1995, Gardovskis *et al.*²⁶ descreveram, pela primeira vez, a infiltração linfonodal e o IDL como os fatores mais importantes no prognóstico, em conjunto com o TNM, para o adenocarcinoma gástrico. Siewert *et al.*²⁷, posteriormente, concluíram que o IDL era um fator de risco independente para determinar sobrevivência em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia e linfadenectomia. No mesmo ano, Hölscher *et al.*²⁸ definiram a relação entre sobrevivência e densidade linfonodal menor que 0,3 para o tratamento do adenocarcinoma de esôfago.

Van der Wal *et al.*²⁹, em 2002, confirmaram que o IDL era um fator prognóstico para câncer de mama, com um número maior ou igual a 14 de linfonodos removidos, sendo um preditor de sobrevivência e desenvolvimento de doença metastática.

No entanto, somente em 2009 Süslü *et al.*¹⁴ avaliaram pela primeira vez, o IDL em câncer de cabeça e pescoço, especificamente no CEC. Foi realizada uma revisão de prontuários de 142 pacientes submetidos a EC com evidência histológica de metástases. Os pacientes foram divididos conforme o sítio do tumor primário, sendo 82 na laringe, dois na hipofaringe, 48 na cavidade oral, oito na hipofaringe e dois na pele. O número médio de linfonodos metastáticos foi 2. A sobrevivência global (SG) em 5 anos foi de 90,1% para pacientes com IDL < que 4% e 67,1% para pacientes com IDL ≥ a 4%. A sobrevivência livre de

doença (SLD) por 5 anos foi de 63,7% para pacientes com IDL < que 4% e 37,1% para pacientes com IDL \geq a 4%, com diferença significativa estatisticamente para SG ($p=0,009$) e SLD ($p=0,001$). Concluíram, então, que a presença de IDL maior que 4% no EC, aumenta o risco de recorrência da doença. No mesmo ano, Gil *et al.*³⁰ publicaram um estudo do tipo coorte em que compararam o IDL no câncer da cavidade oral em 386 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de CEC de boca, seguido ou não de radioterapia, no período de 1986 a 1996. Todos os pacientes foram submetidos a EC radical modificado padronizado, envolvendo níveis I a IV ou I a V. O acompanhamento médio destes pacientes foi de 67 meses. Quarenta e três por cento deles tinham linfonodos positivos no pescoço na avaliação histopatológica. Em relação à classificação TNM, eram 219 pacientes pN0 (57%), 72 (18,5%) pacientes pN1, 93 (24%) pN2 e 2 (0,5%) pN3. No grupo de pacientes com linfonodos positivos ($n=167$), o número de linfonodos ressecados variou entre 6 a 114 (média 35 ± 19 linfonodos) e o número de linfonodos positivos entre 1 e 22 (média $2,7 \pm 2,8$ linfonodos). O IDL médio nestes pacientes foi de 0,06. O IDL foi associado à SG e SLD. Pacientes com IDL $\leq 0,06$, a SG foi de 58%, enquanto foi de 28% para pacientes com IDL $> 0,06$ ($p < 0,001$). Em relação à SLD, em pacientes com LND $\leq 0,06$ foi de 65% contra 34% para pacientes com IDL $> 0,06$ ($p < 0,001$). Concluíram pela análise multivariada, que em pacientes com linfonodos positivos submetidos a EC, o IDL é superior ao estadiamento convencional para prever SG, SLD e recorrência locorregional.

Shrime *et al.*³¹ foram os pioneiros em avaliar a associação entre IDL e SG em CEC de cavidade oral por meio de revisão de prontuário de 143

pacientes estadiados como N1 ou N2. Neste estudo, o IDL obteve forte associação estatística com SG e SLD em ambas as análises, univariada e multivariada. Os pacientes foram estratificados em grupos de baixo (IDL 0,00-0,06), moderado (IDL 0,06-0,13) e alto risco (IDL >0,13). Com isso, concluíram que o IDL pode ser um forte fator preditor de SG, independente do tamanho do tumor, extensão de metástases regionais, idade, raça ou gênero, nos pacientes com CEC de cavidade oral; contudo, ressaltaram ainda haver necessidade de maior exploração desse conceito.

Kim *et al.*³² realizaram estudo retrospectivo por meio de revisão de prontuários de 211 pacientes com CEC oral entre 1994 e 2006, submetidos à ressecção ampla do tumor primário e EC. O IDL foi calculado para cada paciente dividindo o número de linfonodos positivos pelo total de linfonodos ressecados, independentemente do EC ser unilateral ou bilateral. Desses pacientes, 39 (18%) eram T3-4, 78 (37%) N1-2 e 93 (44%) tumores avançados, estágio III-IV. Dos 78 pacientes com linfonodos positivos, 34 (44%) eram pN1 e 44 (56%) eram pN2. O número médio de linfonodos ressecados foi de 25 (média 5-102) e o número médio de linfonodos positivos foi de 2 (média 1-17). O IDL médio foi de 0,06 (0,01-0,43). À análise univariada, os fatores preditores de baixa SLD foram os de classificação T >T2, mais que 2 linfonodos positivos e LND >0,06 (p<0,015 em cada). À análise multivariada, IDL >0,06 foi o único fator independente preditor de diminuição na SLD, (*hazard ratio* (HR) = 3,24, IC 95% = 1,61-6,53; p=0,001). Para pacientes com IDL ≤0,06 e >0,06, a SG em 5 anos foi de 75% e 38%, (p<0,001) e a SLD em 5 anos foi de 80% e 47%, respectivamente (p<0,001). Concluíram que o IDL determinado pela amostra de

linfonodos ressecados pode ser útil para estratificar a sobrevivência em pacientes com CEC oral, sendo esta a única variável independente para SG e SLD em pacientes com pescoço positivo, sendo que um maior IDL estaria associado a uma pior sobrevivência.

Amar *et al.*²⁴ realizaram uma revisão de prontuários de pacientes submetidos a EC por CEC de língua ou soalho de boca entre 1985 e 2007 com um total de 440 pacientes. Destes pacientes, 182 confirmaram metástase linfonodal nos estádios pN1 e pN2. O número médio de linfonodos acometidos foi de 3,2 (1-12) e foram removidos em média 42 linfonodos por paciente (7-140). A média da densidade linfonodal foi de 0,09 e a mediana 0,06. O IDL de 0,06 representou pacientes com um mínimo de 17 linfonodos dissecados para cada linfonodo metastático, identificando pacientes com poucos linfonodos metastáticos cujo estadiamento pode ser considerado mais fidedigno em virtude da maior amostra de linfonodos ressecados.

Patel *et al.*³³ descreveram um estudo de coorte multi-institucional com 4254 pacientes de 11 centros oncológicos ao redor do mundo, por meio de revisão de prontuários de pacientes com CEC de cavidade oral submetidos a tratamento cirúrgico com EC incluindo níveis I-III, I-IV ou I-V, com acompanhamento mínimo de 6 meses ou menos no caso de desfecho de morte ou recorrência. Um total de 118.261 linfonodos foram avaliados, sendo que 6.353 (5,3%) eram positivos e 1986 pacientes (46,7%) apresentaram linfonodos positivos à avaliação histopatológica. Foram classificados 2.268 pacientes como pN0 (53,3%), 652 como pN1 (15,3%), 1.322 como pN2 (31,2%) e 12 como pN3 (0,2%). A taxa geral de metástase oculta foi de 21%. Nos pacientes com linfonodos positivos foi realizado o IDL, com média de

0,064 (0,009-1). IDL \leq 0,07 foi um preditor significativo de SG, SLD por 5 anos, além de sobrevivência específica para doença, controle local, controle locorregional e taxa de metástase à distância. Para pacientes com IDL \leq 0,07, a SG foi de 49%, comparada a 35% nos pacientes com IDL $>$ 0,07 ($p < 0,001$). A sobrevivência específica para a doença foi de 60% para pacientes com IDL \leq 0,07 comparada com 41% para pacientes com IDL $>$ 0,07 ($p < 0,001$). Com isso, a importância do IDL nas neoplasias de cavidade oral foi avaliada como uma ferramenta útil para identificar pacientes com alto índice de falha terapêutica e assim, a necessidade de terapia adjuvante mais agressiva, além de uma ferramenta útil junto ao TNM para estadiamento do paciente.

Já a avaliação do IDL como fator prognóstico no CEC de laringe foi descrita somente em 2014, por Wang *et al.*³ por meio da revisão de prontuários do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), com 1963 pacientes e mais 27 pacientes do próprio hospital de estudo, totalizando 1990 indivíduos submetidos a tratamento cirúrgico da laringe, associado a EC, com pescoço positivo. Os pacientes do SEER foram subclassificados em três grupos: R1 (IDL \leq 0,09), R2 (IDL 0,10-0,20) e R3 (IDL $>$ 0,20), baixo, médio e alto risco, respectivamente, com SLD de 55,1%, 40,2% e 28,85; e 43,1%,31,5% e 21,8% de SG em 5 anos. Os resultados permitiram concluir que valores entre 0,09/0,20 podem estratificar os pacientes em subgrupos diferentes de risco e complementar a classificação TNM (Quadro 1).

Quadro 1 - Comparação entre os estudos em relação ao IDL no câncer de laringe (laringectomia total ou parcial seguida de EC)

Autores	Ano	Instituição	Nº pacientes	IDL	p
Wang. <i>et al.</i> ³	2014	Fudan University - China	1990	0,200	<0,001
Künzel. <i>et al.</i> ¹¹	2015	University of Erlangen - Nuremberg Medical School - Alemanha	202	0,090	<0,007
Ryu. <i>et al.</i> ¹	2015	University of Ulsan College of Medicine – Coreia do Sul	156	0,044	<0,001
Imre. <i>et al.</i> ²	2016	Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital - Turquia	101	0,090	<0,001
Shi. <i>et al.</i> ¹²	2017	University Shanghai Cancer Center - China	2752	0,140	<0,001

Reinisch *et al.*²² realizaram um estudo retrospectivo em 291 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, sendo 74 da cavidade oral (25,4%), 93 da orofaringe (32%), seis da nasofaringe (2,1%), 49 da hipofaringe (16,8%), 44 da laringe (15,1%) e 25 (8,6%) de sítio primário desconhecido; 37,5% eram N0, 13,1% N1, 9,6% N2a, 30,9% N2b, 5,2% N2c e 3,8% N3. A média de linfonodos removidos foi de 27. A maioria dos pacientes tinha um status linfonodal maior que N1 e IDL de 0% a 6%. Cento e oitenta e sete pacientes tiveram IDL entre 0% e 6%, 48 pacientes entre 6% e 13% e 56 pacientes >13%. IDL 0% a 6% mostrou um prognóstico favorável em comparação a IDL >6%, com p=0,009 e >0,001 para SLD e SG, respectivamente. Nesse estudo, houve correlação entre SG, SLD e IDL, mesmo em pacientes com extravasamento extracapsular linfonodal.

Kunzel *et al.*¹¹ também avaliaram o impacto de metástases linfonodais no CEC de laringe em estudo retrospectivo com 202 pacientes submetidos à

laringectomia parcial ou total associada a EC unilateral ou bilateral, com um número mínimo de 10 linfonodos, no período de janeiro de 1980 a dezembro de 2010. Foram incluídos apenas pacientes com N+. A cirurgia como único tratamento foi feita em 31 pacientes (15,3%), cirurgia associada à radioterapia adjuvante em 124 pacientes (61,4%) e cirurgia seguida de quimio e radioterapia em 47 pacientes (23,3%). EC bilateral foi realizado em 179 pacientes, ipsilateral em 22 pacientes e contralateral em um paciente. Uma média de 27 (média 28,67;10-88) linfonodos foram ressecados com média de 2 (média 3,18; 1-19) metástases detectadas. O valor do IDL que significativamente separou a coorte em subgrupos de alto e baixo risco, de acordo com a SG e SLD, deve estar localizado entre 0,08-0,10 ($p < 0,001$). Reforçou-se sua importância principalmente em pacientes com pescoço N2 da classificação TNM; porém, ressaltou-se a necessidade de realização de um EC padronizado pelos cirurgiões para que o IDL fosse confiável.

Prabhu *et al.*⁵, em 2015, propuseram determinar se o IDL era um fator prognóstico independente para a recorrência locorregional em pacientes com CEC de cavidade oral e de laringe tratados inicialmente com cirurgia e EC. Foi realizada uma revisão de prontuários de 350 pacientes. O tempo médio de seguimento foi de 26,6 meses (3,1-139 meses). O sítio primário foi principalmente cavidade oral, correspondendo a 72,6%. O número médio de linfonodos compreendendo pacientes com linfonodos patológicos (n= 161) foi de 2 (1-43). Houve um total de 432 EC em 350 pacientes, com 268 pacientes submetidos a EC unilateral e 82 a bilateral. Os níveis esvaziados foram de I a III em 115 casos (26,6%), I a IV em 152 (35,2%), I a V em 45

(10,4%), II a IV em 120 (27,8%). Cento e trinta e dois pacientes não receberam tratamento adjuvante, 154 (44%) receberam apenas radioterapia e 64 (18,3%) receberam radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Dos 350 pacientes, 189 (54%) eram pN negativo e 161 (46%) eram pN positivo e todos tiveram um número maior ou igual a 10 linfonodos removidos. A média de IDL foi de 8% (1-81%). Cada aumento do IDL em 1% estava associado a um HR para recorrência regional de 1,02 (intervalo de confiança (IC) 95%; 1,002-1,042; $p=0,05$). IDL como uma variável contínua mostrou associação significativa com o risco de morte ajustada para fatores de riscos patológicos, tipo de terapia adjuvante e idade. Cada aumento do IDL em 1% estava associado a um HR para recorrência para morte de 1,028 (IC 95%; 1,012-1,045; $p=0,001$). Com isso, demonstrou-se que o IDL é um fator prognóstico significativo para recorrência locorregional nos pacientes com CEC de cavidade oral ou CEC avançado de laringe.

Chen *et al.*⁷ revisaram os prontuários de pacientes diagnosticados com tumores de cabeça e pescoço de maio de 1991 a dezembro de 2012. Os critérios de inclusão foram: estadiamento prévio completo, ausência de metástases à distância ao diagnóstico, CEC confirmado pela patologia, ressecção do tumor com margens adequadas e EC, radioterapia e quimioterapia adjuvante. Foram selecionados 117 pacientes, sendo que 110 eram homens e sete mulheres. A mediana foi de 51 anos (34-74). O sítio primário foi cavidade oral em 93 casos, orofaringe em 13, hipofaringe em seis e laringe em 5. O exame histopatológico mostrou que 35 pacientes tinham margens comprometidas, 63 metástases linfonodais e 25

extravasamentos extracapsular. O número absoluto de linfonodos metastáticos variou de um a 15. Vinte pacientes tinham uma única metástase linfonodal e 43 pacientes apresentavam dois ou mais linfonodos metastáticos. A mediana do IDL em pacientes com linfonodos positivos foi de 0,1 (0,01-1,0). Os pacientes foram separados em dois grupos: com $IDL \geq 0,1$ e $IDL < 0,1$. Pacientes sem linfonodos positivos foram classificados no grupo $< 0,01$. No total eram 84 pacientes no grupo com $IDL < 0,1$ e 33 no grupo com $IDL \geq 0,1$. Pacientes com $IDL < 0,1$ tiveram SG maior em três anos (67% vs. 41%, $p = 0,004$), maior SLD em 3 anos (76,1% vs. 54,9%, $p = 0,015$) e maior tempo livre de metástase à distância em 3 anos (87,2% vs. 6,4%, $p = 0,06$). A análise multivariada mostrou que o IDL foi um fator prognóstico independente para a SG (HR = 2,92; IC 95% = 1,367-6,242; $p = 0,006$ e SLD (HR = 4,12; IC 95% = 1,604-10,59; $p = 0,003$), sendo assim benéfico em conjunto ao TNM para estratificação de risco dos pacientes.

Outro estudo avaliou a densidade linfonodal em relação somente ao câncer de laringe por meio de revisão de prontuário de 156 pacientes, entre janeiro de 2001 e dezembro de 2010. Todos os pacientes tinham confirmação histopatológica de CEC e foram submetidos à laringectomia e EC com intenção curativa. Os espécimes cirúrgicos foram enviados ao patologista com os níveis identificados e o tumor, separadamente. Na amostra havia 147 homens e nove mulheres, com idade média de 65 anos (34-79). O tempo médio de acompanhamento para todos os pacientes e para os que estavam vivos livres de doença foi de 53,2 meses (2,1-147,1) e 72 meses (25,8-147,1), respectivamente. A mortalidade câncer específica

em 3 e 5 anos foi de 13,3% (IC 95% 12,8-13,7%) e 20,4% (19,8-20,9%), respectivamente. A análise univariada entre variáveis clínico-patológicas e mortalidade câncer específica mostrou que em todos os 156 pacientes as classificações pT, pN, extravasamento extracapsular linfonodal, invasão da cartilagem tireóidea e extravasamento extralaríngeo foram significativos ($p < 0,05$ em cada uma). A análise multivariada mostrou que a classificação pN (HR = 7,48; IC95% = 3,01-18,50; $p < 0,001$) e extravasamento extracapsular linfonodal (HR = 2,61; IC 95% = 1,70-19,06; $p = 0,001$) foram fatores preditores independentes de mortalidade câncer específica. Pacientes com pescoço negativo e pescoço positivo tiveram a incidência de mortalidade câncer específica de 8,3% (7,6% - 9,0%) e 35,6% (34,0% - 37,1%), respectivamente ($p < 0,001$). Dos 71 pacientes com N+, 19 (27%) eram pN1 e 52 (73%) eram pN2. O número médio de linfonodos removidos foi de 52 (11-153) e o número médio de linfonodos positivos foi de 4 (1-21). O IDL médio foi de 0,054 (0,007-0,500). Os pacientes com IDL $> 0,044$ tiveram um aumento significativo na incidência cumulativa de mortalidade câncer-específica (16,2% vs 49,1%; $p = 0,004$). Entretanto, um aumento na classificação pN bem como o extravasamento extracapsular linfonodal não foram fatores significativos de mortalidade câncer-específica. Análise multivariada demonstrou que IDL $> 0,044$ (HR=4,42; IC 95% = 1,44 - 13,85; $p = 0,001$) foi o único fator independente prognóstico para aumento da mortalidade câncer-específica. Concluiu-se que o IDL pode ser útil para estratificar os pacientes com CEC de laringe, bem como auxiliar no planejamento terapêutico e acompanhamento pós-operatório¹.

de Ridder *et al.*³⁴ avaliaram o benefício do IDL em comparação ao estadiamento TNM em 176 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, sendo 13% laringe, 3% hipofaringe, 19% orofaringe e 64% cavidade oral. O número médio de linfonodos examinados foi de 38,1 (7-100; média 36) e o IDL de 8% (1-77%; média 5%). Neste estudo, a população foi dividida em dois estudos tipo coorte, baseados em mudanças no processamento do anatomopatológico. O valor prognóstico do IDL, a classificação N e o número de linfonodos positivos em relação à SG foram avaliados. Foi encontrada diferença significativa entre o número de linfonodos avaliados nas duas coortes. Baseado na literatura, foi escolhido um ponto de corte de 0,07 para o IDL. O HR para IDL >0,07 não foi significativamente diferente nos dois grupos avaliados. No entanto, uma análise multivariada dos grupos revelou que dois fatores estavam associados a um aumento na chance de morte: N2 e um número maior que três linfonodos positivos. Com isso, os autores concluíram que o número de linfonodos positivos era um parâmetro mais confiável que o IDL e menos suscetível a variações. Sugeriram também que o número mínimo de linfonodos que devem ser encontrados em um EC radical modificado deve ser de 20, ao invés dos 10 preconizados pela UICC.

A análise do IDL como prognóstico na sobrevivência no câncer de laringe também foi realizada por meio de revisão de prontuário de 289 pacientes por Imre *et al.*², no período de junho de 2006 a dezembro de 2014, questionando-se o número pequeno de estudos no assunto. Como critérios de inclusão foram avaliados pacientes submetidos à laringectomia total ou parcial associada a EC como tratamento primário, com intenção curativa,

com ou sem terapia adjuvante, com tipo histológico de CEC, com margens livres, pescoço N1 e N2, com acompanhamento mínimo de 6 meses e número mínimo de linfonodos ressecados de 18, totalizando 101 pacientes. Da amostra, 96 pacientes eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino, com idade média de 58,5 anos (41-79 anos). O tempo médio de acompanhamento foi de $33,5 \pm 22,3$ meses (6-94 meses). O número médio de linfonodos ressecados foi de $41,8 \pm 15,9$ (18-88 linfonodos). A média do IDL foi $0,078 \pm 0,073$ (0,013-0,360) e o número médio de linfonodos metastáticos foi de 2,9 (1-15 linfonodos). À análise, observou-se uma correlação positiva significativa entre a classificação pN e o IDL ($r=0,896$, $p=0,000$). A análise da regressão logística multinomial revelou que as chances do IDL ser $\geq 0,09$ eram 10 vezes maiores nos pacientes com recorrência regional em comparação aos pacientes sem recorrência (OR=10, $p<0,001$). No entanto, não houve associação direta entre IDL, recorrência regional ou metástases à distância. Ainda, a análise de regressão revelou que o IDL e o número de linfonodos positivos eram preditores significativos de SG ($p<0,05$ para ambos). Os pacientes pN+ com IDL $\geq 0,09$ tiveram significativas taxas piores SG e SLD. A média de SG foi de 27 meses em pacientes com IDL $\geq 0,09$ e 75 meses para pacientes com IDL $< 0,09$ ($p<0,001$). IDL $\geq 0,09$ foi o único fator prognóstico independente para ambos: SG (HR=3,84, $p<0,001$) e SLD (HR=3,78, $p<0,001$), em pacientes com CEC de laringe pN+. Sendo assim, pacientes com IDL $\geq 0,09$ têm alto risco de recorrência locorregional e morte e podem ser considerados para realização de radioterapia e quimioterapia adjuvantes.

Dequanter *et al.*¹³ conduziram um estudo retrospectivo com 56 pacientes com CEC de cavidade oral e faringolaríngeos submetidos à ressecção do tumor e EC bilateral, níveis I a IV. O número médio de linfonodos avaliados foi 48 e o número médio de linfonodos acometidos foi 6 (variando de 1-10), principalmente em nível III. Todos os pacientes receberam radioterapia e quimioterapia pós-operatórios. A curva *receiver operating characteristics* (ROC) característica de operação do receptor mostrou que um valor de IDL > 0,09 pode prever uma falência locorregional após tratamento cirúrgico para tumores avançados de cavidade oral e faringolaríngeos, com sensibilidade de 93% e especificidade de 100%. Com isso, concluiu-se que a avaliação patológica do pescoço usando o IDL é um preditor confiável no risco de recorrência locorregional em pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço, considerando CEC de boca e faringolaríngeo.

Roberts *et al.*³⁵ também utilizaram o sistema de dados SEER para a análise do IDL. Em 12.437 casos de CEC em cabeça e pescoço foi comparado o valor prognóstico do número de linfonodos positivos com o IDL, com a classificação TNM e pN. Os valores prognósticos de IDL foram subdivididos em 0,000 a 0,060, 0,060 a 0,125 e $\geq 0,125$, baseados em literatura prévia. Setenta e um por cento dos pacientes eram do sexo masculino, 77% brancos. Sete mil e quarenta pacientes (57%) tinham pelo menos um linfonodo positivo confirmado pela avaliação anatomopatológica. A taxa de sobrevivência em 5 anos dessa população foi de 56%. Todavia, neste estudo, a classificação pN (N1: um linfonodo positivo, N2: de dois a

cinco linfonodos positivos e N3: mais que cinco linfonodos positivos) mostrou ter um melhor valor prognóstico que o IDL. O IDL >0,125 foi associado a menor sobrevivência, com SG em 5 anos de 22%, mas não na mesma proporção que o pN3, que foi de 15%, principalmente excluindo tumores de orofaringe.

Em 2017, Feng *et al.*³⁶ avaliaram retrospectivamente 809 pacientes com CEC oral e orofaríngeo, submetidos à ressecção do tumor e EC. Foram realizados 981 ECs e 172 pacientes foram submetidos a esvaziamento bilateral. A maior parte dos pacientes foi tratada com EC radical modificado (n=452, 55,9%); os demais, EC seletivo (n=357, 44,1%). O IDL médio foi de 10%, com variação de 1,5 a 77,4%. De acordo com a análise da curva ROC, o melhor valor de ponto de corte para IDL, o número de linfonodos positivos foi de 0,075 (sensibilidade: 58,0%, especificidade: 58,4%, p=0,0001). Um alto IDL foi associado a um estágio T mais avançado (p<0,001), maior estágio N (p<0,001), grau histopatológico mais severo (p=0,005) e presença de infiltração difusa (p=0,007) e extravasamento extracapsular (p<0,001). Neste estudo, esses pacientes foram os grupos mais submetidos a radioterapia ou radioterapia e quimioterapia adjuvantes quando comparados com os pacientes com baixo IDL (p<0,001). IDL foi vantajoso em comparação ao estágio patológico N em avaliação prognóstica para SLD e SG em 5 anos (p<0,001), sendo o limite utilizado de 0,075 para dividir os pacientes em alto e baixo risco.

Shi *et al.*¹² tiveram como objetivo o desenvolvimento de modelos mais práticos e efetivos para estimar a SG e mortalidade específica por câncer para pacientes com CEC de laringe tratados com EC, para que pudesse

auxiliar os médicos a prever a sobrevivência individual de cada paciente. Foi realizado estudo retrospectivo com 2752 pacientes tratados com EC entre 1988 e 2008 na base de dados SEER. Estes pacientes foram então randomizados em 2477 no grupo de coorte de treinamento e 275 no grupo de coorte de validação. Em relação ao grupo de treinamento, a média de acompanhamento até o desfecho morte foi de 58 meses (1-311 meses). A idade média foi de 60 anos (24-96), 79,7% eram do sexo masculino, 53% estadiados como N0 e mais de 60% estadiados T3 e T4. Além do EC, 33,1% dos pacientes receberam somente cirurgia para o tumor primário (30,3) ou radioterapia (2,8%), enquanto outros (66,9%) receberam ambas as modalidades. O número médio de linfonodos ressecados nos ECs foi de 25 (1-89) e a média do IDL foi de 0,019 (0-1); 1159 pacientes (46,8%) morreram do tumor primário e 612 (28,7%) morreram por outras causas. Calculando um valor de corte para o IDL, foram avaliados apenas os pacientes com linfonodos acometidos. Com isso o IDL para esses pacientes foi de 0,14, sendo assim classificados em dois subgrupos: 0,01-0,14 e >0,14. Quando incluídos os pacientes sem linfonodos positivos, incluiu-se o grupo IDL 0. Na amostra, 1310 (47,6%) pacientes obtiveram IDL = 0, 889 (32,3%) entre 0,01-0,14 e 553 (20,1%) > 0,14. À análise univariada e multivariada, o IDL mostrou impacto na SG e na mortalidade câncer-específica ($P < 0,001$).

Foi realizada uma revisão de literatura por meio de busca pelo PubMed atualizada até outubro de 2016 com os termos: “lymph node ratio”, “nodal ratio”, “lymph node density”, “squamous cell carcinoma” e “head and neck” resultando em 28 estudos. Destes estudos, os subsítios avaliados foram: cavidade oral (nove), múltiplos sítios (nove), hipofaringe (quatro), laringe (dois), cavidade oral

e laringe (um), orofaringe (um), língua (um), sítio primário oculto (um). Os resultados publicados foram variáveis com uma média de corte do IDL associado a SG e SLD entre 0,02 e 0,20, com média de 0,09. Concluiu-se, por meio da análise destes estudos, que o IDL tenta compensar os potenciais vieses que podem influenciar o estadiamento linfonodal: (a) fatores do tumor – extravasamento regional da doença (ex.: o número verdadeiro de linfonodos positivos), (b) fatores da técnica cirúrgica (ex.: o número de linfonodos removidos na cirurgia) e (c) fatores de detecção (acurácia da análise do patologista). Estudos a favor do IDL ressaltam a importância de se determinar um número crítico de linfonodos para não haver subestadiamento da doença³⁷.

A avaliação do conceito de IDL também foi validada por Sano *et al.*³⁸, que revisaram 63 pacientes com CEC de cabeça e pescoço da própria instituição, entre janeiro de 2012 e setembro de 2016, submetidos à ressecção do tumor primário e EC. A idade média dos pacientes foi de 68 anos, sendo a maioria do sexo masculino (91,1%). A média de tempo de acompanhamento pós-operatório foi de 24 meses (variando entre 5-54 meses). Todos os pacientes eram estágio III ou IV da classificação TNM. Os sítios primários acometidos foram cavidade oral (12,7%), orofaringe (28,6%), hipofaringe (39,7%) e laringe (19%). Vinte pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante e 17 à radioterapia e quimioterapia adjuvantes. O número médio de linfonodos ressecados foi de 37 (16-99). O IDL e o número de linfonodos positivos foram 0,06 e 2, respectivamente. O ponto de corte ótimo para discriminar a SG, SLD e sobrevivência livre de recidiva locorregional (SLRL) foi definido, segundo a curva ROC, em 0,068 para o IDL. Vinte e seis pacientes

tiveram IDL $\geq 0,068$ e 23 pacientes tiveram ≥ 3 linfonodos positivos. Apenas o número de linfonodos positivos mostrou forte correlação com o valor do IDL. A análise univariada revelou que pacientes com IDL $\geq 0,068$ tiveram uma menor SG, SLD e SLRL ($p=0,004$, $p=0,007$ e $p=0,029$, respectivamente). O IDL $\geq 0,068$ também foi um fator prognóstico independente na análise multivariada para SG ($p=0,009$), SLD ($p=0,008$) e SLRL ($p=0,031$). O método de Kaplan-Meier revelou que o IDL $\geq 0,068$ estava significativamente associado a pior SG, SLD e SLRL ($p=0,001$, $p=0,002$ e $p=0,0015$, respectivamente). Esses resultados indicam que um IDL $\geq 0,068$ é um fator preditor de pior prognóstico em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Sugeriu-se que o IDL, em combinação com a classificação existente, pode ajudar a selecionar os pacientes mais beneficiados ao receberem terapia adjuvante.

Samani *et al.*³⁹ também avaliaram o valor prognóstico do IDL na sobrevivência nos pacientes com CEC de cabeça e pescoço por meio de uma coorte histórica. Entre 2005 e 2011 foi realizada uma revisão de prontuários, totalizando 201 pacientes. Os sítios acometidos foram lábios em 21(10,44%), cavidade oral em 153 (76,11%), orofaringe em 6 (2,98%), laringe em 5 (2,48%) e outros diversos 16 (7,96%). O número médio de linfonodos ressecados e o IDL foi de 14,30 ($\pm 9,50$) e 0,12 ($\pm 0,23$), respectivamente. Para análise estatística, foi considerado como ponto de corte o IDL de 0,06, como descrito em outros estudos. A SG em 1 ano, 3 anos e 5 anos baseada no IDL $\leq 0,06$ foi de 91%, 61% e 44%, respectivamente. Quando IDL $> 0,06$, a SG foi de 62% em 1 ano, 17% em 3 anos e 14 % em 5 anos. O IDL foi também considerado um fator de impacto

prognóstico importante, após ajuste estatístico na SG dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço (HR=2,11, IC 95%: 1,10-4,40). De acordo com o estudo, quando o IDL for $>0,06$, deve ser recomendada terapia adjuvante e acompanhamento clínico mais próximo.

Recentemente, foi publicado um estudo prospectivo observacional com 157 pacientes diagnosticados com CEC de cavidade oral, acompanhados pelo período mínimo de 12 meses, entre setembro de 2010 e dezembro de 2015. Os pacientes incluídos foram submetidos à cirurgia potencialmente curativa com remoção completa do tumor primário associada a EC eletivo (níveis I a III) para pacientes com pescoço negativo e terapêutico (níveis I a V) para pacientes com pescoço positivo. A amostra era composta por 101 homens e 56 mulheres, com idade média de 54 anos (24-87 anos). O local mais comumente acometido pelo tumor primário foi a língua (89,2%). Setenta e nove pacientes (50,3%) receberam tratamento adjuvante. Durante o acompanhamento médio de 46 meses (14-74 meses), quarenta e um pacientes morreram da doença, dois pacientes morreram de outras causas e 43 desenvolveram recidiva. O IDL de 0,05 foi definido como o mais significativo valor preditivo de SG. $IDL > 0,05$ foi significativamente associado à SG, SLD e SLRL (em todos $p < 0,001$). Entre todos os 157 pacientes do estudo, tamanho do tumor ($>2\text{cm}$) e IDL foram as únicas variáveis preditoras independentes de SG, SLD e SLRL ($p < 0,001$). Ao analisar somente os pacientes com linfonodos positivos (65), o tamanho tumoral e o IDL também foram preditores independentes de SG, SLV e SLRL ($p < 0,05$). O estudo reconfirmou o valor do IDL como prognóstico para estratificação de risco de recorrência e mortalidade em pacientes com CEC de

cavidade oral, devendo esse ser aplicado no estadiamento⁴⁰.

Em 2018, Cheraghlou *et al.*⁴¹ realizaram uma revisão sistemática nos bancos de dados Ovid/Medline (entre janeiro de 1946 e janeiro de 2017) e Ovid/Embase (entre janeiro de 1974 e janeiro de 2017), totalizando 23 estudos na síntese final comparativa, em relação ao IDL e também ao número mínimo de linfonodos que devem ser ressecados nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Todos os estudos avaliados eram do tipo coorte retrospectivo. Ao avaliar somente o IDL no câncer de cabeça e pescoço, foram totalizados 16 estudos, sendo 15 com nível de evidência 2c e um com nível de evidência 2b. Apenas dois estudos englobavam todos os sítios de CEC em cabeça e pescoço e 14 subsítios específicos. Metanálises realizadas em 14 estudos de IDL demonstraram um HR combinado de 1,916 (IC 95%:1,637-2,241), associado a maior IDL. O valor de p para o efeito global foi <0,001 e o valor de p para heterogeneidade foi <0,001, e I²=63,4%. Concluíram que, na literatura, era claro que um alto IDL no pescoço estava associado a um pior prognóstico, o que foi mostrado em diferentes estudos avaliando cavidade oral, hipofaringe, laringe, orofaringe, língua, e cabeça e pescoço em geral. Além disso, que o IDL era mais representativo da extensão da doença e um bom auxiliar no planejamento da terapia adjuvante. Muitos estudos também sugeriram colocar o IDL como um padrão complementar na classificação TNM, o que poderia aumentar a acurácia no estadiamento do tumor, além de auxiliar na estratificação de risco para o tratamento adjuvante.

4 MÉTODOS

4.1 Ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) sob o número 1029/2016 (Anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1.897.353 (Anexo B).

4.2 Casuística

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo no qual foram revisados prontuários de pacientes consecutivos submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de laringe (laringectomia total ou parcial) e EC, atendidos no ICESP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Foram selecionados 186 pacientes que preencheram todas as variáveis analisadas, bem como os critérios de inclusão e exclusão.

A densidade linfonodal foi calculada dividindo-se o número de linfonodos metastáticos pelo número total de linfonodos removidos, independentemente do tipo de EC realizado.

Não foi realizada a contagem por níveis subestratificados de linfonodos.

4.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram considerados os seguintes **critérios de inclusão**:

- Pacientes submetidos à ressecção do tumor primário de laringe (laringectomia total ou parcial) com EC, como tratamento primário.
- Estadiamento clínico TNM: T1/T4; N0/1/2 (conforme a 8ª Edição do AJCC)¹⁰.
- Diagnóstico histológico de CEC.
- Estadiamento patológico TNM: T1/T4; N0/1/2 (conforme a 8ª Edição do AJCC)¹⁰.
- Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do sítio primário associado ou não à radioterapia e/ou quimioterapia.
- Pacientes submetidos a EC com número mínimo de 10 linfonodos.
- Pacientes submetidos, no mínimo, a EC compreendendo os níveis II, III e IV.
- Informações do seguimento no prontuário, após o término da terapêutica até o último desfecho.

Foram considerados os seguintes **critérios de exclusão**:

- Tratamento primário em outra instituição.
- Presença de metástase à distância.
- Conglomerado linfonodal N3, pela dificuldade de cálculo do IDL.
- Tumores sincrônicos em sítio de cabeça e pescoço.
- EC prévio por outra neoplasia.
- Radioterapia prévia por outros tumores da região de cabeça e pescoço.

4.2.2 Desenho

Foi realizado um estudo retrospectivo com 186 pacientes consecutivos tratados para câncer de laringe, que preencheram os critérios estudados. Inicialmente, foi preenchido um protocolo de avaliação, com dados obtidos retrospectivamente por meio de análise de prontuário (Anexo C).

4.2.3 Coleta de dados

Foi avaliado o número de linfonodos positivos em relação ao número total de linfonodos ressecados (confirmados por exame anatomopatológico), além da sobrevivência global e sobrevivência livre de doença. Considerou-se o número total de linfonodos, independente da cadeia linfonodal, sendo que a confirmação histopatológica foi revisada por dois patologistas.

4.2.4 Avaliação estatística

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa de distribuição paramétrica foram organizados e descritos através da média e do desvio padrão. Para as qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. O método de curva ROC foi utilizado para determinação dos valores de corte para estratificação de risco para a razão de linfonodos. O método de Kaplan-Meier foi utilizado nas análises univariadas de sobrevivência e o teste de Log-Rank foi empregado na comparação entre as curvas. As variáveis com $p < 0,10$ à análise univariada foram submetidas ao modelo de regressão de Cox com cálculo do HR e do respectivo intervalo de

confiança 95% (IC95%) na análise multivariada. Em todas as análises foi utilizado o programa estatístico SPSS® versão 24.0 (SPSS® Inc; Illinois, USA) e em todas as comparações adotou-se nível de significância estatística inferior a 5% ($p \leq 0,05$).

4.2.5 Análise descritiva

Foram revisados os prontuários de 645 pacientes consecutivos do ICESP, com diagnóstico de CEC de laringe, entre janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Cento e noventa e quatro pacientes foram selecionados, submetidos à laringectomia (parcial ou total) com EC. Quatro pacientes foram excluídos por apresentarem doença N3 com conglomerado linfonodal, o que dificultaria o cálculo do IDL. Um paciente foi excluído por apresentar carcinoma papilífero metastático concomitante. Dois pacientes foram excluídos por já terem realizado EC prévio, sendo um por carcinoma papilífero de tireoide e outro por CEC de língua. Um paciente foi excluído por apresentar tumor sincrônico em hipofaringe. Foram então analisados os dados de 186 pacientes (Figura 1).

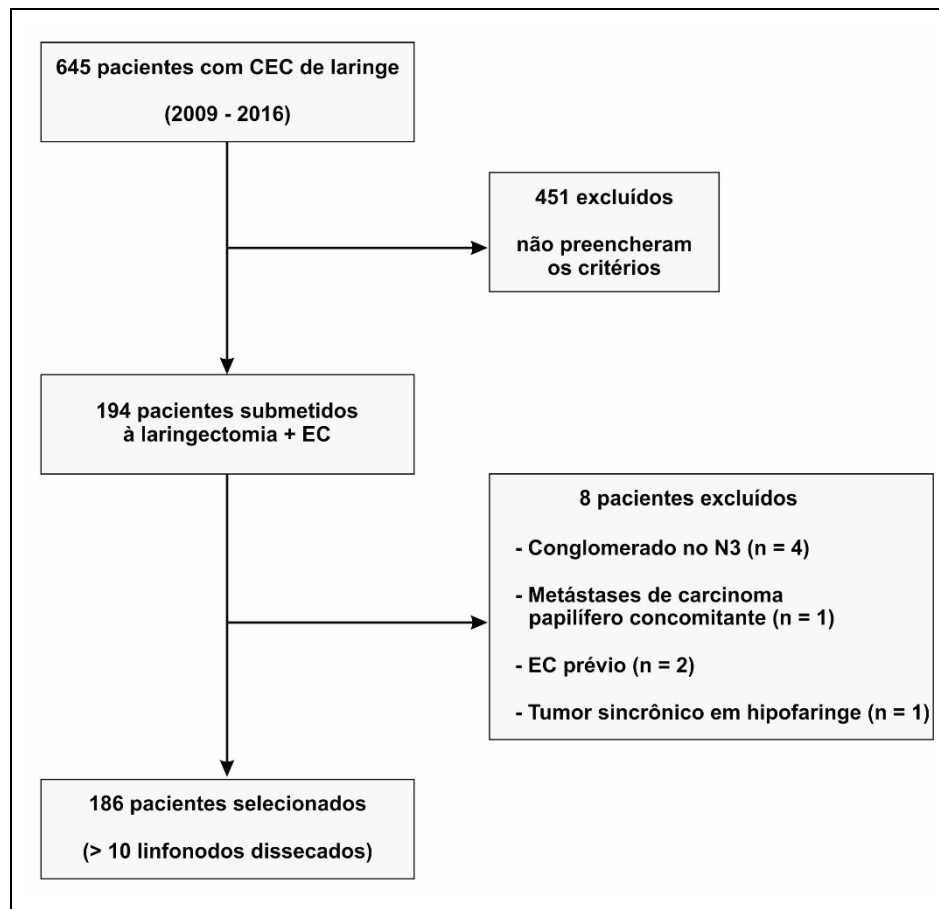


Figura 1 - Fluxograma

5 RESULTADOS

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (85,5%) com média de idade de 61 anos. O hábito de fumar e o etilismo estavam presentes em 89,2% e 73,1%, respectivamente. Em relação aos subsítios laríngeos, a maior parte dos tumores foi classificada como transglóticos (70,4%), seguida de glóticos (16,7%), com extensão para faringe (7,0%) e supraglóticos (5,9%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínico-patológicas.

Variável	Categoria/Medidas	Frequência (%) / Medidas
Idade	Amplitude	29 - 83
	Mediana	61
	Média (desvio padrão)	61,1 (9,0)
Gênero	Feminino	27 (14,5)
	Masculino	159 (85,5)
Tabagismo	Sim	166 (89,2)
	Não	20 (10,8)
Etilismo	Sim	136 (73,1)
	Não	50 (26,9)
Subsítio laríngeo	Supraglote	11 (5,9)
	Glote	31 (16,7)
	Transglótico	131 (70,4)
	Extensão para faringe	13 (7,0)
T	T1b	2 (1,1)
	T2	7 (3,8)
	T3	55 (29,6)
	T4a	122 (65,5)
N	N0	102 (54,8)
	N1	18 (9,7)
	N2a	4 (2,1)
	N2b	31 (16,7)
	N2c	31 (16,7)
Estádio	I	2 (1,1)
	II	6 (3,2)
	III	44 (23,7)
	IV	134 (72,0)
Número de linfonodos ressecados	Variância	12 - 137
	Mediana	56
	Média (desvio padrão)	58,6 (23,6)
IDL	Variância	0 - 0,818182
	Mediana	0
	Média (desvio padrão)	0,044662 (0,100682)
Cirurgia	Laringectomia total	163 (87,6)
	Laringectomia parcial	23 (12,4)
Tratamento adjuvante	Sim	136 (73,1)
	Não	50 (26,9)
Último status	Vivo sem evidência de doença	108 (58,0)
	Alta por 5 anos	20 (10,8)
	Óbito	53 (28,5)
	Cuidados paliativos	5 (2,7)

IDL: índice de densidade linfonodal.

Em relação à classificação proposta pela AJCC, a maioria dos pacientes operados eram T4a: 122, seguidos por T3: 55, T2:7 e apenas dois pacientes T1b. Em relação às metástases linfonodais, 102 eram N0, 31 N2b, 31 N2c, 18 N1 e 4 N2a. Setenta e dois por cento dos pacientes eram estágio IV, 23,7% estágio III, 3,2% estágio II e apenas 1,1% estágio I.

A mediana de linfonodos ressecados foi de 56 (variando entre 12 - 137). O IDL médio foi de 0,0447 na amostra, considerando os pacientes pN0, totalizando 186 indivíduos. No entanto, foi calculado também separadamente o IDL excluindo os pacientes com linfonodos negativos ao exame anatomopatológico, sendo um total de 84.

A maior parte dos pacientes foi submetida à laringectomia total (87,6%), sendo 12,4% a cirurgias parciais. A maioria dos pacientes foi submetida a algum tratamento adjuvante (73,1%). Os pacientes foram classificados em relação ao último status, sendo considerada a data da última consulta; 58% dos pacientes encontrava-se vivo sem evidência de doença; 28,5% morreram por recidiva ou outras causas não relacionadas, 10,8% tiveram alta após 5 anos de acompanhamento; e 2,7% estavam em cuidados paliativos.

À análise estatística, em relação ao intervalo livre de doença, foi observada uma sobrevivência acumulada de 64% em 77 meses e uma SG acumulada de 61,4%, correspondente a 61 meses (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 - Comparação da sobrevivência acumulada em relação ao intervalo livre de doença.

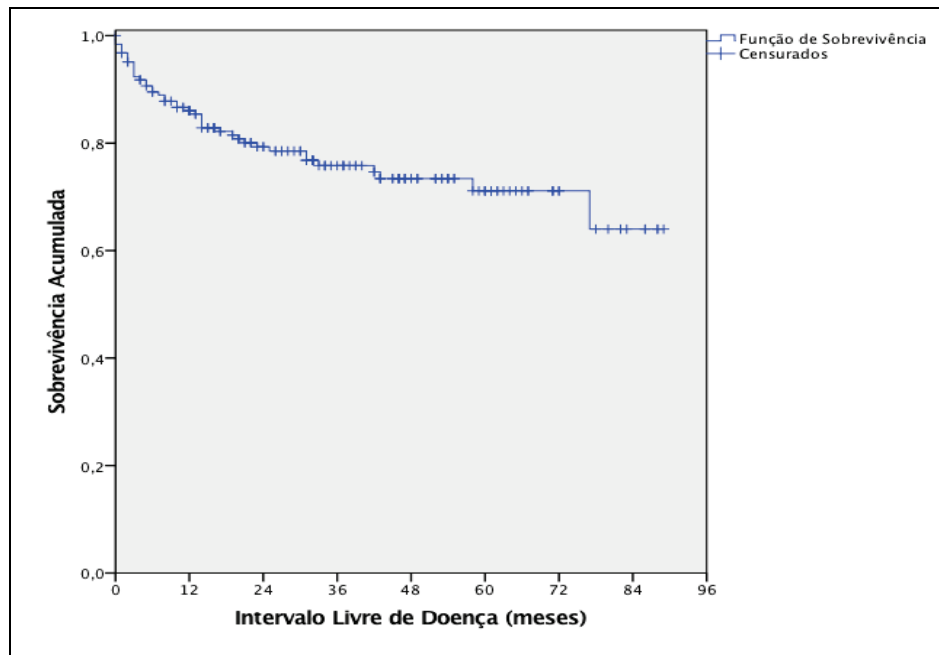
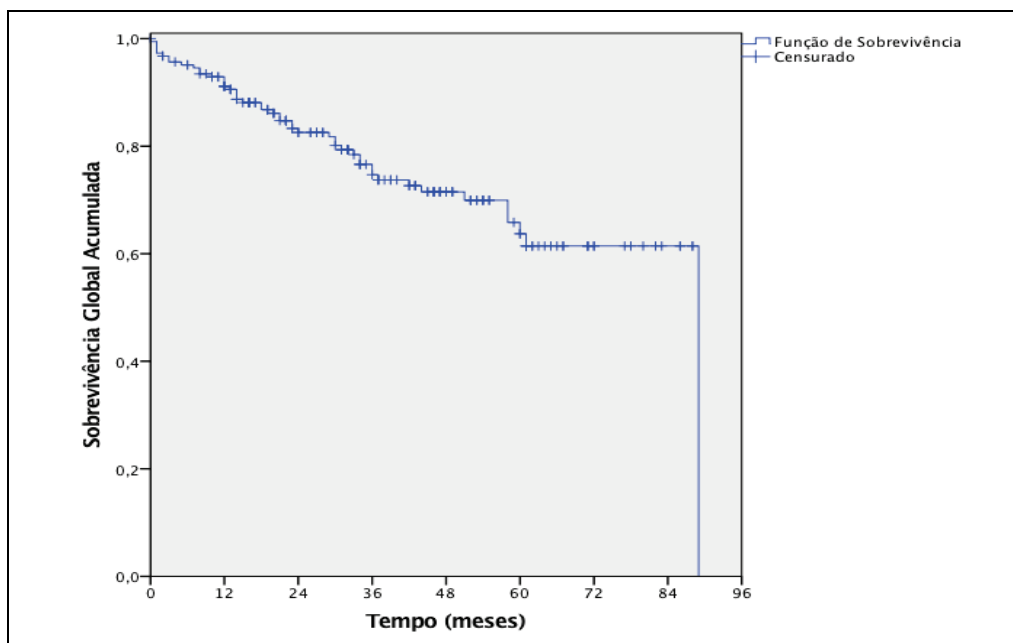


Gráfico 2 - Comparação da sobrevivência global acumulada em meses.



Foram calculados dois valores de IDL no estudo. O primeiro, considerando os pacientes N0 e o segundo apenas considerando os pacientes com linfonodos positivos.

O valor de corte para o IDL do estudo considerando todos os 186 pacientes, obtido por meio da análise da curva ROC, foi de 0,018 como melhor preditor de recidiva, com sensibilidade de 72,10% e especificidade de 67,80% em um IC 95% de 61-78,9% para ambos e óbito geral com sensibilidade de 63,80% e especificidade de 66,20%, em um IC95% de 55,8-74,2%, também para ambos (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Curva ROC: Preditora de recidiva

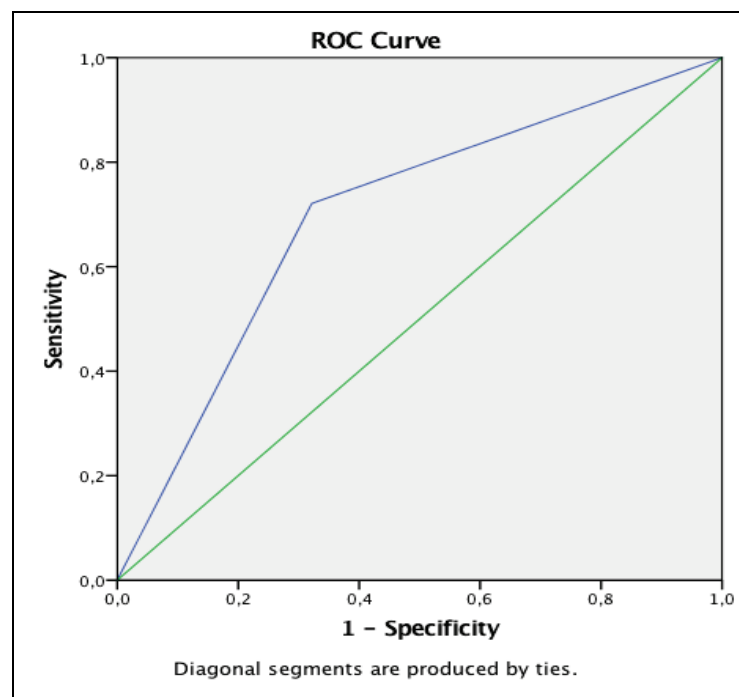
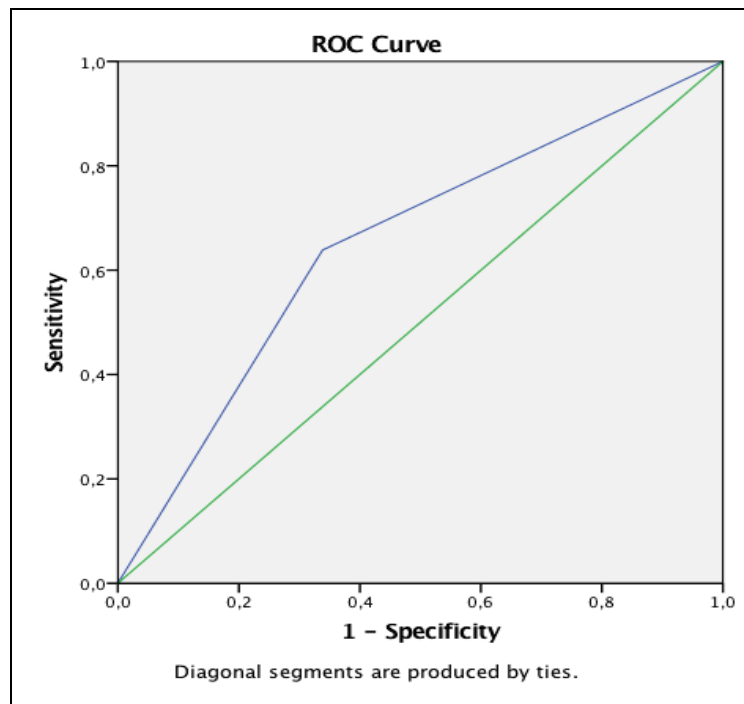
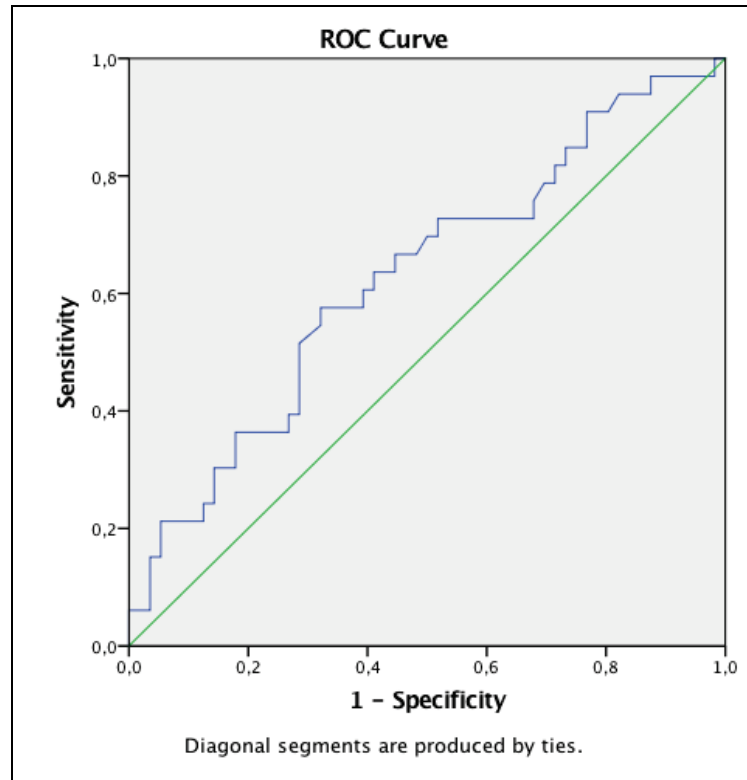
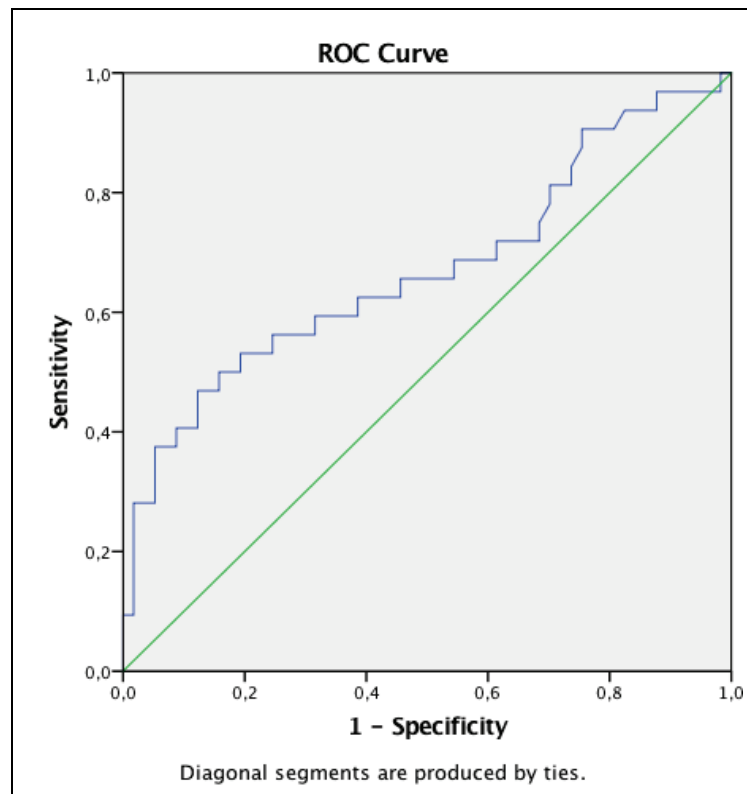


Gráfico 4 - Curva ROC: Preditora de óbito geral

Já o valor de corte para o IDL do estudo considerando apenas os pacientes com pN+, também obtido por meio da análise da curva ROC, foi de 0,06 como melhor preditor de recidiva, com sensibilidade de 57,6% e especificidade de 60,7% em um IC 95% de 50,6% - 74,9% e óbito geral, com sensibilidade de 59,4% e especificidade de 61,4%, em um IC95% de 54,7% - 79,7% (Gráficos 5 e 6).

Gráfico 5 - Preditor de recidiva ($\geq 0,06$)**Gráfico 6 - Preditor de óbito geral ($<0,06$)**

Excetuando-se o etilismo ($p= 0,385$), à análise univariada, tabagismo, presença de linfonodos positivos, IDL, invasão angiolinfática, extravasamento extracapsular e margens obtiveram relevância estatística ($p<0,005$) em relação ao intervalo livre de doença.

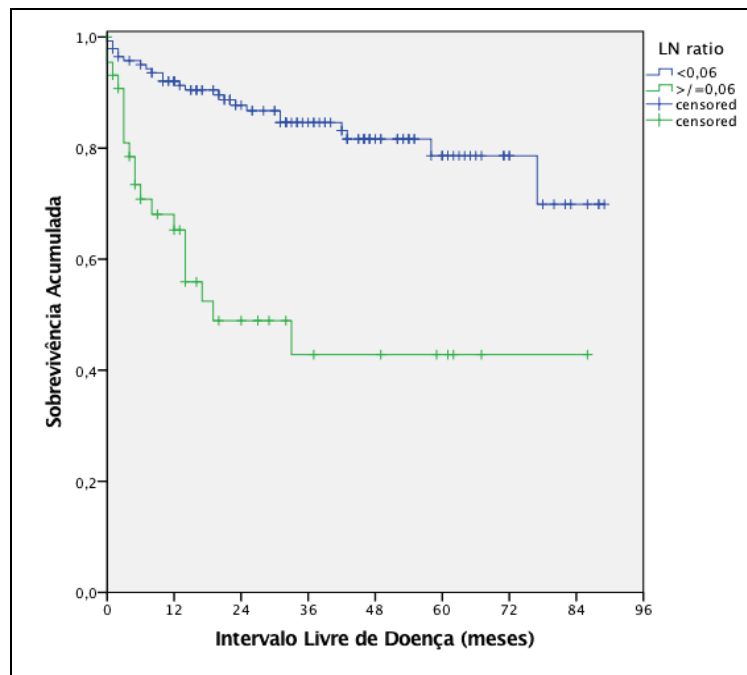
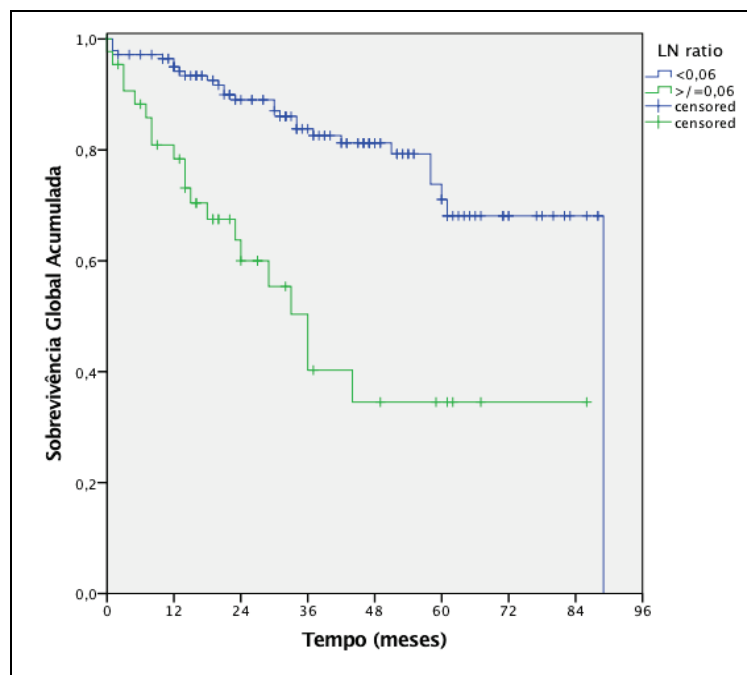
A curva de Kaplan-Meier (*Log-Rank*) em relação à sobrevivência acumulada mostrou que tanto os pacientes com $IDL>0,018$ quanto considerando o $IDL \geq 0,06$ morreram mais que os pacientes com $IDL \leq 0,018$ ou $IDL<0,06$. No entanto, a partir dos 36 meses, as curvas foram se estabilizando, sugerindo duas populações distintas.

Ao avaliar a SG, apenas tabagismo e etilismo não obtiveram relevância estatística, sendo que todas as outras variáveis analisadas apresentaram $p\leq 0,001$ (Tabela 2 e Gráficos 7,8 e 9).

Tabela 2 - Sobrevida global em relação aos fatores de risco

	Total	número de eventos	Sobrevida acumulada (máx: 89 meses)	p (log-rank)
Tabagismo				
não	17	6	49,2%	0,183
sim	166	40	62,6%	
Etilismo				
não	47	13	67,0%	0,928
sim	136	33	58,8%	
N+				
não	97	15	72,9%	0,001
sim	89	32	48,6%	
IDL				
≤ 0,018	109	17	73,6%	<0,001
> 0,018	77	30	43,5%	
IDL				
< 0,06	142	27	68,1%	<0,001
≥ 0,06	44	20	34,5%	
IPN				
ausente	130	20	73,0%	<0,001
presente	56	27	31,7%	
IAL				
ausente	141	28	70,0%	<0,001
presente	45	19	25,2%	
EEC				
ausente	146	26	72,4%	<0,001
presente	40	21	13,2%	
Margem				
negativa	149	31	67,6%	0,001
positiva	37	16	33,4%	

IDL: índice de densidade linfonodal; IPN: invasão perineural; IAL: invasão angiolinfática; EEC: extravasamento extracapsular.

Gráfico 8 - Sobrevivência acumulada conforme o IDL $\geq 0,06$ **Gráfico 9 - Sobrevivência global conforme o IDL $\geq 0,06$** 

A razão de linfonodos foi avaliada em relação a outros dois parâmetros: metástase linfonodal pura e simples e pacientes com 0 ou 1 linfonodo positivo *versus* pacientes com mais de dois linfonodos. A razão de

linfonodos foi superior a estes dois parâmetros dependentes como preditora de recidiva e óbito, independente do IDL calculado, considerando os pacientes N0 ou não. Com essa análise, pode-se concluir que a razão de linfonodos foi de fato a melhor variável em relação às demais possibilidades de avaliação dos linfonodos (Tabelas 3, 4, 5 e 6).

Tabela 3 - Intervalo livre de doença em relação ao IDL (>0,018)

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
N +	0,560	1,330	0,510	3,471
N pouco (0/1 LN)	0,560	1,330	0,510	3,471
IDL > 0,018	0,000	4,992	2,554	9,757

IDL: índice de densidade linfonodal; LN: linfonodo

Tabela 4 - Sobrevivência global em relação ao IDL (>0,018)

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
N +	0,353	1,651	0,573	4,757
N pouco (0/1 LN)	0,353	1,651	0,573	4,757
IDL > 0,018	0,000	3,186	1,747	5,809

IDL: índice de densidade linfonodal; LN: linfonodo.

Tabela 5 - Intervalo livre de doença em relação ao IDL ($\geq 0,06$)

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
N +	0,010	2,966	1,299	6,772
N pouco (0/1 LN)	0,730	1,212	0,407	3,611
IDL > 0,06	0,017	2,363	1,168	4,783

DL: índice de densidade linfonodal; LN: linfonodo.

Tabela 6 - Sobrevida global em relação ao IDL ($\geq 0,06$)

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
N +	0,248	1,583	0,727	3,447
N pouco (0/1 LN)	0,769	1,196	0,364	3,930
IDL > 0,06	<0,001	3,851	2,135	6,946

IDL: índice de densidade linfonodal I; LN: linfonodo.

À análise multivariada por regressão de Cox, considerando IDL ($>0,018$), as variáveis que obtiveram relevância estatística foram IDL ($>0,018$), invasão perineural e extravasamento extracapsular em relação ao intervalo livre de doença. Entretanto, em relação ao IDL, a razão foi fator independente de risco para recidiva, mas não para óbito geral (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (intervalo livre de doença) - IDL $>0,018$

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
Tabagismo	0,106	0,498	0,214	1,160
IDL ($>0,018$)	0,024	2,446	1,126	5,311
IPN	0,025	2,166	1,099	4,265
IAL	0,752	1,123	0,546	2,308
EEC	0,002	3,211	1,517	6,794
Margem	0,112	1,757	0,876	3,524

IDL: índice de densidade linfonodal; IPN: invasão perineural; IAL: invasão angiolinfática; EEC: extravasamento extracapsular.

Tabela 8 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (sobrevivência global) - IDL >0,018

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
Tabagismo	0,969	0,982	0,402	2,397
IDL (>0,018)	0,358	1,422	0,672	3,012
IPN	0,001	3,026	1,553	5,893
IAL	0,260	1,506	0,738	3,071
EEC	0,001	2,982	1,521	5,843
Margem	0,107	1,738	0,887	3,403

IDL: índice de densidade linfonodal; IPN: invasão perineural; IAL: invasão angiolinfática; EEC: extravasamento extracapsular.

À análise multivariada por regressão de Cox, considerando IDL ($\geq 0,06$), as variáveis que obtiveram relevância estatística foram IDL ($>0,06$), tabagismo e extravasamento extracapsular em relação ao intervalo livre de doença (Tabela 9). Já em relação à SG, além do IDL, não somente o IPN como também o EEC obtiveram relevância estatística. O IDL $>0,06$ mostrou impacto tanto no intervalo livre de doença quanto na SG (Tabela 10).

Tabela 9 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (intervalo livre de doença) - IDL $\geq 0,06$

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
Tabagismo	0,033	0,407	0,178	0,930
IDL (>0,06)	0,002	2,799	1,438	5,451
IPN	0,190	1,648	0,781	3,479
IAL	0,528	0,768	0,338	1,744
EEC	0,000	3,993	1,939	8,224
Margem	0,057	1,977	0,981	3,983

IDL: índice de densidade linfonodal; IPN: invasão perineural; IAL: invasão angiolinfática; EEC: extravasamento extracapsular.

Tabela 10 - Análise multivariada em relação aos fatores de risco (sobrevivência global) - IDL $\geq 0,06$

Variável	p (regressão de Cox)	OR	IC95% (menor)	IC95% (maior)
Tabagismo	0,892	1,065	0,431	2,630
IDL (>0,06)	0,022	2,177	1,117	4,243
IPN	0,008	2,578	1,284	5,176
IAL	0,683	1,173	0,545	2,528
EEC	0,016	2,411	1,178	4,932
Margem	0,130	1,698	0,856	3,368

IDL: índice de densidade linfonodal; IPN: invasão perineural; IAL: invasão angiolinfática; EEC: extravasamento extracapsular.

6 DISCUSSÃO

O CEC de cabeça e pescoço é uma doença grave que requer tratamento agressivo na intenção da cura. O objetivo deste tratamento é o controle locorregional da doença¹⁴. O câncer de laringe representa uma das malignidades mais comuns da região de cabeça e pescoço e é o segundo tumor mais frequente do trato respiratório¹¹.

Ao se optar por cirurgia como primeiro manejo do câncer de laringe, mais atenção deve ser dada para identificar fatores que possam auxiliar o cirurgião a prever o risco preciso de falha terapêutica. Os fatores prognósticos principais incluem classificação do tumor primário T, qualidade da ressecção cirúrgica, dois ou mais linfonodos positivos, maior linfonodo com mais de 3 cm de diâmetro, IPN e, em alguns estudos, idade e gênero^{3,6}.

Sabe-se que a presença ou ausência de metástases linfonodais é o fator prognóstico mais importante nos CECs de cabeça e pescoço. O desafio é avaliar com acurácia o impacto no prognóstico que os linfonodos positivos podem provocar, porque a classificação TNM não prediz sobrevivência livre de doença²².

Vários estudos mostraram que pacientes com IDL maior tinham pior prognóstico do que aqueles com IDL menor nas neoplasias de cabeça e pescoço em geral, apesar da classificação N do TNM ser similar^{1,14,30,32}; porém, ainda são poucos os estudos com enfoque no CEC de laringe.

Em relação ao câncer de laringe, nossos resultados mostraram, à análise multivariada, que os principais fatores preditivos de sobrevivência global e intervalo livre de doença foram IDL $>0,018$ ou IDL $>0,06$, IAL, EEC e margens comprometidas.

O uso do IDL como fator prognóstico, quando analisados exclusivamente os pacientes com CEC de laringe, foi descrito em apenas cinco estudos até o momento. Wang *et al.*³, em uma amostra com 1990 pacientes, obtiveram um IDL de 0,200, sendo que valores maiores foram associados à diminuição de SLD e SG. Kunzel *et al.*¹¹, avaliando 202 pacientes obtiveram um IDL de 0,090 como divisor dos pacientes em grupos em alto e baixo risco. Ryu *et al.*¹ concluíram ao avaliar um grupo de 156 pacientes, que com um IDL $>0,044$ houve aumento na incidência cumulativa de mortalidade câncer específica, sendo este o único fator prognóstico para essa variável. Imre *et al.*² avaliaram 101 pacientes e obtiveram um IDL $\geq 0,090$ como fator prognóstico para SG e SLD, sendo esses valores associados a um alto risco de recorrência locorregional e morte. Shi *et al.*¹² mostraram um IDL $>0,140$ impactante na SG e mortalidade câncer específica, ao analisar 2752 pacientes. Todos os estudos obtiveram relevância estatística com $p < 0,05$ para o IDL. O IDL neste estudo também se confirmou como fator prognóstico independente para recidiva de CEC de laringe, concordando com os resultados da literatura. Um valor de IDL $\geq 0,060$ apresentou significância estatística em relação à SG, sobrevivência acumulada e intervalo livre de doença ($p < 0,001$). Sugere assim, ser um importante preditor de sobrevivência, principalmente em pacientes com N+.

O IDL pode ter um valor ainda maior no prognóstico dos pacientes do que o número absoluto de linfonodos positivos porque envolve três fatores: a) fatores do tumor (o número verdadeiro de linfonodos positivos); b) fatores da cirurgia (o número real de linfonodos removidos no esvaziamento cervical); e c) fatores da amostra (a qualidade da análise anatomopatológica). Isso requer que o patologista analise com mais cautela os linfonodos metastáticos para estratificar adequadamente o risco de recorrência após a cirurgia.

A hipótese seria que um paciente com um IDL maior tivesse uma evolução pior do que um com IDL menor, apesar do mesmo número de linfonodos acometidos, por ele ser uma forma mais representativa da extensão da doença. O IDL mostrou fornecer maior acurácia em informação prognóstica do que o número total de linfonodos positivos, e sua incorporação ao sistema de estadiamento já foi sugerida por outros autores^{1,3,23,30-32,34}.

Além disso, evidência sugere que o IDL possa ser um fator preditor mais confiável para aumento da morte específica por câncer e morte geral em pacientes com CEC de laringe, quando comparado a outros fatores clínico patológicos previamente avaliados, além de estratificar os pacientes com formas mais agressivas da doença, como aventado pelo trabalho¹.

A recorrência é considerada o principal fator com impacto na mortalidade dos pacientes com CEC de laringe. A associação entre IDL e recorrência já foi investigada em CEC de cavidade oral e tumores de laringe localmente avançados ou com laringes não funcionantes⁵. Este estudo

confirmou esta relação em relação ao CEC de laringe, sendo IDL fator independente de risco para recidiva ($p < 0,05$).

Em nosso estudo, os resultados indicam que o IDL pode predizer a resposta à terapêutica em populações mais homogêneas de CEC de laringe que são submetidas à cirurgia e terapia adjuvante, podendo impactar no potencial tratamento adjuvante. O objetivo da terapêutica adjuvante após a ressecção primária do tumor é reduzir o risco de recorrência locorregional.

Para os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da laringe como modalidade terapêutica principal, a indicação de terapia adjuvante em caso de doença localmente avançada e linfonodos negativos ainda é incerta⁴². A radioterapia pós-operatória no sítio primário e/ou no pescoço nos pacientes com risco de recorrência locorregional pode melhorar o controle locorregional e sobrevivência. Sua recomendação aplica-se para pacientes com T4 independente do estágio linfonodal, pT1/T2/T3 com N2-N3 estágio linfonodal e para todos os pacientes com margens exúguas ou positivas e/ou EEC; outros fatores desfavoráveis são IPN e IAL e são indicações relativas de radioterapia^{5,42}. No entanto, apesar da melhora significativa da sobrevivência com a aplicação da radioterapia, a intensificação da radioterapia adjuvante, principalmente com quimioterapia, está associada a um risco aumentado de toxicidade aguda severa (mucosa e hematológica) e maior morbidade e mortalidade, que não podem ser desconsideradas^{5,22,32,42}. Sabe-se que a radioterapia pode induzir segundo tumor primário na região de cabeça e pescoço, mesmo após muitos anos. Assim, a indicação do uso de radioterapia requer especial cautela em pacientes jovens¹⁴. Ainda

há controvérsia em relação às características clínico-patológicas que predizem a real necessidade de uma terapêutica adjuvante mais agressiva. Sugere-se que o IDL possa auxiliar em estratificar os doentes com piores desfechos, dentre os quais haja necessidade de terapia adjuvante mais agressiva, evitando, assim, que ela seja realizada desnecessariamente⁴³.

A presença de linfonodos metastáticos carrega um valor prognóstico negativo. À avaliação da necessidade de radioterapia adjuvante, concluiu-se que o estágio linfonodal parece ser o mais importante fator diretamente relacionado ao tumor com maior impacto prognóstico, afetando não somente a incidência de recorrência regional, mas também aumentando o risco de metástase à distância com o aumento da carga tumoral no linfonodo do pescoço⁴⁴.

O IDL é um índice e, sendo assim, possui suas limitações². Embora se pense que o IDL tenha sido descrito para compensar o potencial viés do espécime linfonodal ressecado, o seu valor pode ser afetado pela extensão do EC e pela habilidade do patologista. O número de linfonodos esperados em um EC é incerto e varia na literatura, dependendo do método de processamento do patologista e da habilidade do cirurgião em remover todos os linfonodos apesar das barreiras anatômicas do pescoço. Capelli *et al.*⁴⁵, em um estudo em cadáveres, concluíram que, em média, são encontrados 48,3 linfonodos em um EC radical modificado. Estudos anteriores mostraram que o pescoço tende a ser corretamente estadiado e metástases ocultas tratadas adequadamente se houver no mínimo 18 a 20 linfonodos ressecados. Então se sugere que ele seja aplicado quando há no mínimo 18

linfonodos na amostra, o que foi observado na maioria dos pacientes avaliados neste estudo^{2,37}.

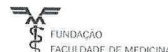
O valor prognóstico do IDL é fortemente influenciável pela acurácia do exame do pescoço e o padrão do EC. A extensão do tratamento do pescoço deve ser padronizada e confiável, contendo níveis II a V¹¹.

7 CONCLUSÃO

O IDL mostrou ser um índice importante na avaliação prognóstica dos pacientes com CEC de laringe, tendo relação direta com recidiva da doença ($p < 0,05$, tanto com IDL $> 0,018$ quanto com IDL $> 0,06$). Pacientes com IDL $> 0,060$ provavelmente têm doença mais agressiva e devem ser candidatos à terapia adjuvante.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) sob o número 1029/2016



São Paulo, de 31 outubro de 2016

Registro: NP 1029/2016

Ref. Solicitação de execução de estudo: **AVALIAÇÃO DA DENSIDADE LINFONODAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM CÂNCER DE BOCA E LARINGE**

Pesquisador Responsável: Rogério Aparecido Dedivitis
Pesquisador Executante: Dra. Sílvia Miguéis Picado Petrarrolha

CONSIDERAÇÕES

O objetivo é avaliar o impacto prognóstico da densidade linfonodal no câncer de boca e de laringe.

Serão avaliados pacientes consecutivos submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de boca; de laringe, atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2008-2013 e no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, no período de 1977-2013.

Será realizado um estudo retrospectivo com pacientes consecutivos tratados para câncer de: (1) boca; e (2) de laringe. Inicialmente, será preenchido um protocolo de avaliação (Anexo 1), com dados obtidos retrospectivamente através de análise de prontuário.

Serão avaliados o número de linfonodos positivos em relação ao número total de linfonodos ressecados, além da sobrevida global e sobrevida livre de doença

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Antes do início das atividades relacionadas ao estudo:

- Apresentar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da **FMUSP** para execução no ICESP conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde;
- Enviar o *status do* relatório do final do estudo. Projetos sem informações por mais de 1 ano serão cancelados automaticamente e impedirá a submissão de novos projetos pelos investigadores;
- Enviar resultados do projeto (publicações, defesa de tese, apresentação em congressos e outros);

Informamos que sua solicitação foi **DEFERIDA**

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
ICESP

Versão 1.2 de 11 de julho de 2016



Anexo B - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1.897.353, em 19 de janeiro de 2017

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DENSIDADE LINFONODAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM CÂNCER DE BOCA E LARINGE

Pesquisador: Rogerio Aparecido Dedivitis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62913916.5.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.897.353

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo como objeto de Dissertação de Mestrado.

O levantamento abrangerá prontuários de pacientes tratados por câncer de boca e laringe entre 1977 e 2013.

Recentemente, o índice de densidade linfonodal (IDL) ou o número de linfonodos positivos dividido pelo número de linfonodos removidos, surgiu com o uma alternativa ao estágio TNM como preditor de sobrevida após tratamento cirúrgico nos pacientes com tumores sólidos de mama, bexiga, colón, gástrico e esôfago. O IDL pode ser uma forma sofisticada de estratificar o risco de recorrência e a sobrevida ao invés dos estádios já existentes. A densidade linfonodal pode ter um grande valor prognóstico porque leva em consideração três tipos de fatores: tumorais (número de linfonodos positivos), terapêuticos (número de linfonodos removidos durante o esvaziamento cervical) e de estadiamento (radicalidade do procedimento relacionada ao cirurgião e ao patologista).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto prognóstico da densidade linfonodal no câncer de boca e de laringe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não oferece riscos pois não implica em intervenção direta aos pacientes.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAMBURU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.897.353

A investigação de fatores prognósticos para o câncer de laringe permitirá reconhecer casos potencialmente mais agressivos e o estabelecimento de estratégias terapêuticas adequadas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de contribuição clínica direta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do termo de consentimento considerando: 1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente; 2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional; 3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente (pacientes de outras localidades ou falecidos); 4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação.

Recomendações:

Na análise estatística apresentada na Metodologia, confirmar a frase "para comparar os grupos dieta precoce e tardia" que não parece se referir ao projeto em questão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824003.pdf	06/12/2016 11:00:40		Aceito
Outros	anexo11.pdf	06/12/2016 10:59:49	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	Anexo1 PEDIDO DE ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	06/12/2016 10:56:20	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	VAPI.pdf	06/12/2016 10:55:33	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	06/12/2016 10:55:00	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
 Bairro: PACAMBURU CEP: 01246-903
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11) 3893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.897.353

Folha de Rosto	frderosto.pdf	06/12/2016 10:51:11	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
----------------	---------------	------------------------	--------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Janeiro de 2017

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAMBURU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)8893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

Anexo C - Protocolo de avaliaçãoNúmero **I - IDENTIFICAÇÃO**

Nome:

Registro hospitalar:

Idade (anos) Tabagismo: (0) não; (1) sim Etilismo:(0) não; (1) sim **II - DADOS DO TUMOR DA LARINGE**

Sítio da doença:

Supraglótico (1); Glótico (2); Transglótico (3); Extensao para faringe (4)

Estadiamento

T: (1) (2) (3) (4) N: (1) N0; (2) N1; (3) N2a; (4) N2b; (5) N2c; (6) N3 M: (1) M0; (2) M1 **III - DADOS DO ESVAZIAMENTO CERVICAL**Número de linfonodos dissecados Número de linfonodos positivos Densidade linfonodal **IV - ESTÁDIO**I(1), II(2), III(3), IV(4) Condição do paciente: vivo sem evidência de doença (1); alta por 5 anos (2); óbito (3); cuidados paliativos (4)

9 REFERÊNCIAS

1. Ryu IS, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Lymph node density as an independent predictor of cancer-specific mortality in patients with lymph node-positive laryngeal squamous cell carcinoma after laryngectomy. *Head Neck*. 2015;37(9):1319-25.
2. Imre A, Pinar E, Dincer E, Ozkul Y, Aslan H, Songu M, Tatar B, Onur I, Ozturkcan S, Aladag I. Lymph node density in node-positive laryngeal carcinoma: analysis of prognostic value for survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(5):797-804.
3. Wang YL, Li DS, Wang Y, Wang ZY, Ji QH. Lymph node ratio for postoperative staging of laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node metastasis. *PLoS One*. 2014;9(7):e87037.
4. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, Laury A, Prasad R, Shiao SL, Ali N, Patio C, Mallen-St Clair J, Van Eyk JE, Zumsteg ZS. Association of quantitative metastatic lymph node burden with survival in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):985-9.

5. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, Hall WA, Chen SA, Higgins KA, Saba NF, El-Deiry M, Grist W, Wadsworth JT, Chen AY, Beitler JJ. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. *Head Neck*. 2015;37(6):777-82.
6. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
7. Chen CC, Lin JC, Chen KW. Lymph node ratio as a prognostic factor in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol*. 2015;10:181.
8. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines. Head and Neck Cancer*. Version 1, 2016.
9. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-37.
10. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing, 2017.

11. Künzel J, Mantsopoulos K, Psychogios G, Agaimy A, Grundtner P, Koch M, Iro H. Lymph node ratio is of limited value for the decision-making process in the treatment of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(2):453-61.
12. Shi X, Hu WP, Ji QH. Development of comprehensive nomograms for evaluating overall and cancer-specific survival of laryngeal squamous cell carcinoma patients treated with neck dissection. *Oncotarget.* 2017;8(18):29722-40.
13. Dequanter D, Zouaoui Boudjeltia K, Shahla M, Aubert C, Lothaire P. Prognostic value of lymph node ratio for locoregional failure in patients with advanced head and neck cancers. *Minerva Stomatol.* 2016;65:39-42.
14. Süslü N, Hosal AS, Sözeri B. Prognostic value of metastatic lymph node ratio in node-positive head and neck carcinomas. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(5):315-9.
15. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(8):775-84.
16. Nitti D1, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C, Lise M. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(9):1077-85.

17. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol.* 2004;70(3):225-30.
18. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol.* 2003;169(3):943-5.
19. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg.* 2004;70:235-40.
20. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, Roh MS, Kim C. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1712-7.
21. Lanzer M, Kruse A, Lübbers HT, Zemann W, Reinisch S. Lymph node ratio and capsule penetration as independent risk factors in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2012;4:89.
22. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lübbers HT, Gander T, Lanzer M. Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1912-8.
23. Ebrahimi A, Clark JR, Zhang WJ, Elliott MS, Gao K, Milross CG, Shannon KF. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(9):1245-51.

24. Amar A, Rapoport A, Curioni OA, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. The density of metastatic lymph node as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):86-90.
25. 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.
26. Gardovskis J, Horstmann O, Ohmann C, Verreet PR, Yang Q, Wlasak R, Bösing N, Borchard F, Röher HD. Prognostic factors in curative resection of stomach carcinoma. A uni- and multivariate analysis. *Langenbecks Arch Chir.* 1995;380(2):75-81.
27. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449-61.
28. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery.* 1995;118(5):845-55.
29. Van der Wal BC, Butzelaar RM, Van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(5):481-9.

30. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, Kraus DH, Shah JP, Shaha AR, Singh B, Wong RJ, Patel SG. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*. 2009;115(24):5700-10.
31. Shrime MG, Bachar G, Lea J, Volling C, Ma C, Gullane PJ, Gilbert RW, Irish JC, Brown DH, Goldstein DP. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* .2009;31(11):1482-88.
32. Kim SY, Nam SY, Choi SH, Cho KJ, Roh JL. Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2310-7.
33. Patel SG, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, Ebrahimi A, Clark JR, Cernea CR, Brandao SJ, Kreppel M, Zöller J, Fliss D, Fridman E, Bachar G, Shpitzer T, Bolzoni VA, Patel PR, Jonnalagadda S, Robbins KT, Shah JP, Gil Z; International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2087-95.
34. de Ridder M, Marres CC, Smeele LE, van den Brekel MW, Hauptmann M, Balm AJ, van Velthuysen ML. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Arch*. 2016;469(6):635-41.

35. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2016;122(9):1388-97.
36. Feng Z, Xu QS, Wang C, Li JZ, Mao MH, Li H, Li H, Qin LZ, Han Z. Lymph node ratio is associated with adverse clinicopathological features and is a crucial nodal parameter for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):6708.
37. Talmi YP, Takes RP, Alon EE, Nixon IJ, López F, de Bree R, Rodrigo JP, Shaha AR, Halmos GB, Rinaldo A, Ferlito A. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2018;40(5):1082-90.
38. Sano D, Yabuki K, Takahashi H, Arai Y, Chiba Y, Tanabe T, Nishimura G, Oridate N. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(4):846-53.
39. Eshraghi Samani R, Shirkhoda M, Hadji M, Beheshtifard F, Hamedani SMMG, Momen A, Mollashahi M, Zendehtdel K. The prognostic value of lymph node ratio in survival of head-and-neck squamous cell carcinoma. *J Res Med Sci*. 2018;23:35.

40. Son HJ, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(2):470-6.
41. Cheraghlou S, Otremba M, Kuo Yu P, Agogo GO, Hersey D, Judson BL. Prognostic value of lymph node yield and density in head and neck malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(6):1016-23.
42. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:S75-82.
43. Hoffstetter S, Malissard L, N'Guyen TD, anis X, Jung GM, Bachaud JM, Prevost B, Quint R, Chaplain G, Eschwège F, Rambert P, Fleury-Touzeau F. Results of postoperative cervical node irradiation in carcinoma of the pharyngo-larynx. A study of the cooperative group of radiotherapist. *Bull Cancer Radiother*. 1996;83(2):86-9.
44. Jin T, Hu WH, Guo LB, Chen WK, Li QL, Lin H, Cai XY, Ge N, Sun R, Bu SY, Zhang X, Qiu MY, Zhang W, Luo S, Zhou YX. Treatment results and prognostic factors of patients undergoing postoperative radiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma. *Chin J Cancer*. 2011;30(7):482-9.
45. Capelli FA, Paes VR, Machado M Marinheiro, Menezes CL, Silva PRA, Siqueira SACoelho, Alves VAF, Matos LL, Cernea CR. Quantitative analysis of lymph nodes in neck dissection specimens. Morphologic study. *Acta Cir Bras*. 2016;31(7):428-33.