

MARCO ROBERTO SEFERIN

**Impacto do método de linfonodo sentinela na
qualidade de vida dos pacientes com
carcinoma epidermóide da cavidade oral
(T1/T2N0)**

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

Programa de Anestesiologia
Orientador: Prof. Dr. Leandro Luongo de Matos

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

Seferin, Marco Roberto
Impacto do método de linfonodo sentinela na
qualidade de vida dos pacientes com carcinoma
epidermóide da cavidade oral (T1/T2N0) / Marco
Roberto Seferin. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.
Orientador: Leandro Luongo de Matos.

Descritores: 1.Biópsia de linfonodo sentinela
2.Carcinoma de células escamosas 3.Esvaziamento
cervical 4.Neoplasias bucais 5.Boca 6.Qualidade de
vida

USP/FM/DBD-035/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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 pais Cezar e Marli, que dedicaram suas vidas à educação dos seus filhos com muito amor e compreensão.

À minha amada esposa Erica e filhos Lara e Noah, minha inspiração.
Sem eles, nada faria sentido.

AGRADECIMENTOS

Aos professores que fizeram parte da minha formação profissional e, muitas vezes, pessoal. Agradeço aos que dedicaram suas vidas ao ensino e contribuíram para formação do meu carácter.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, local de minha formação médica, por me fazer ver além das paredes das salas de aula e hospitais, me ensinando a tentar melhorar sempre.

Ao Professor Dr. Roberto Corrêa Chem, morto em acidente aéreo em 2009, por ministrar uma aula sobre anatomia da laringe, contribuindo decisivamente para minha escolha profissional.

Ao Sr. Souza, falecido vendedor de livros da faculdade, que me emprestava os livros de cirurgia, mesmo antes de vender, sabendo que eu não conseguiria comprá-los.

Aos meus colegas de residência e amigos fiéis Leonaro Zawaski e Robledo Alievi, pelos ensinamentos profissionais e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Lenine Garcia Brandão, em nome da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da USP, por acreditar em mim e por ser a pessoa fundamental nessa jornada.

Ao Prof. Dr. Fábio Roberto Pinto, pelo suporte, incentivo e criação do trabalho.

Ao Prof. Dr. Leandro Luongo de Matos, meu orientador, por aparecer nos momentos difíceis dessa jornada, auxiliando, dedicando seu tempo de forma plena a ajudar e ensinar, tornando-se a pessoa mais importante nesse processo. Ficaré marcado, não apenas como meu orientador, mas como alguém que ajudou um aluno a tornar um dos seus sonhos realidade.

Agradeço ainda à minha família, meu irmão Marcelo e minha cunhada Rita, pelo apoio incondicional que sempre terei.

SUMÁRIO

Lista de símbolos, siglas e abreviaturas	
Lista de quadros e tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3.1. O CARCINOMA EPIDERMOIDE DA CAVIDADE ORAL.....	7
3.1.1. INCIDÊNCIA.....	8
3.1.2. MORTALIDADE.....	9
3.1.3. SOBREVIVÊNCIA.....	10
3.1.4. FATORES DE RISCO.....	11
3.1.5. FATORES PROGNÓSTICOS.....	12
3.1.6. METÁSTASES LINFONODAIS CERVICAIS.....	14
3.2. PESCOÇO NO.....	15
3.2.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	15
3.2.2. MANEJO.....	17
3.3. ESVAZIAMENTO CERVICAL.....	18
3.3.1. HISTÓRIA E CLASSIFICAÇÃO DOS NÍVEIS CERVICAIS.....	18
3.3.2. ESVAZIAMENTO CERVICAL SELETIVO DOS NÍVEIS I, II E III.....	21
3.4. MÉTODO DO LINFONODO SENTINELA.....	22
3.4.1. HISTÓRIA E VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	22
3.4.2. LIMITAÇÕES.....	24
3.4.3. VANTAGENS.....	25
3.5. QUALIDADE DE VIDA.....	26
3.5.1. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	27
4. MÉTODOS.....	29
4.1. DELINEAMENTO.....	30
4.2. ÉTICA.....	32
4.3. CASUÍSTICA.....	32
4.4. PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA.....	33
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5. RESULTADOS.....	38
5.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS DA BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM CARCINOMA EPIDERMOIDE DA CAVIDADE ORAL.....	39
5.2. AVALIAÇÃO TARDIA DA QUALIDADE DE VIDA.....	44
6. DISCUSSÃO.....	52
7. CONCLUSÕES.....	61

8. ANEXOS.....	63
8.1. ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	64
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
10. APÊNDICES	86
10.1. APÊNDICE 1 - Versão validada em português do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington	87
10.2. APÊNDICE 2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido	91

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AAO-HNS	<i>American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BLS	Biópsia de Linfonodo Sentinela
CEC	Carcinoma Epidermoide
CECCO	Carcinoma Epidermoide da Cavidade Oral
cN0	Pescoço clinicamente negativo
DP	Desvio padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Esvaziamento Cervical Radical
ECRM	Esvaziamento Cervical Radical Modificado
ECS	Esvaziamento Cervical Seletivo
EORTC QLQ H&NC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer</i>
EU	União Européia
EUA	Estados Unidos da América
<i>et al.</i>	e colaboradores
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>

INCA	Instituto Nacional do Câncer
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
N	Número
P	Nível de significância de resultado estatístico
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Glicose Marcada
pNs0	Pescoço patologicamente negativo à BLS
RM	Ressonância Magnética
SPECT-CT	<i>Single photon emission computed tomography and computed tomograph</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TNM	Classificação de tumores malignos: T – tamanho do tumor; N – presença de metástases linfonodais; M – metástases a distância
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USG	Ultrassonografia
UW-QOL	<i>University of Washington Quality of Life Questionnaire</i>
X	<i>Versus</i>
=	Igual a
±	Mais ou menos
%	Porcentagem

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Classificação patológica do câncer da cavidade oral.....	13
Quadro 2. Estadiamento do câncer da cavidade oral.....	14
Tabela 3. Dados descritivos dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical seletivo (ECS) e a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) e análise de homogeneidade dos grupos.	40
Tabela 4. Dados descritivos e análise de homogeneidade dos pacientes submetidos a avaliação da qualidade de vida nos dois grupos: esvaziamento cervical seletivo (ECS) e a biópsia de linfonodo sentinela (BLS).	45
Tabela 5. Avaliação comparativa dos domínios do questionário UW-QOL nos grupos submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) e à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).....	47

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Classificação dos níveis e subníveis dos linfonodos cervicais, conforme a atualização de 2008 (Robbins *et al.*⁸⁶).20
- Figura 2.** Radiofármaco utilizado na linfocintigrafia34
- Figura 3.** Marcação de linfonodo nível II à direita durante SPECT-CT.34
- Figura 4.** Demarcação cutânea da incisão na projeção do linfonodo sentinela.35
- Figura 5.** Utilização do gamma-probe para avaliar captação do linfonodo demarcado.36
- Figura 6.** Sobrevida global acumulada de 57,6% para o grupo ECS e 69,7% para o BLS ($p=0,521$ - teste de log-rank).43
- Figura 7.** Sobrevida livre de doença acumulada de 73,0% para o grupo ECS e 71,5% para o grupo BLS ($p=0,753$ - teste de log-rank).43
- Figura 8.** Curva ROC para avaliação diagnóstica da biópsia de linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral. Área sob a curva ROC = 0,889 (IC95%: 0,734-0,970).44
- Figura 9.** Distribuição da escala de *performance status* de ECOG dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). $p=0,130$ - teste exato de Fisher.46
- Figura 10.** Distribuição da escala de *performance status* de KPS dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). $p=0,130$ - teste exato de Fisher.46
- Figura 11.** Avaliação dos domínios do questionário UW-QOL (A: dor; B: aparência; C: atividade; D: recreação; E: deglutição; F: mastigação; G: fala; H: ombro; I: paladar; J: saliva; K: humor; L: ansiedade) nos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). * $p<0,05$ - teste de Mann-Whitney.48
- Figura 12.** Menor média final no questionário UW-QOL nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS; $78,9 \pm 11,5$), quando comparados à biópsia de linfonodo sentinela (BLS; $88,8 \pm 18,0$). $p=0,025$ - teste de Mann-Whitney.49
- Figura 13.** Avaliação qualitativa da qualidade de vida nos últimos sete dias nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) ou à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).50
- Figura 14.** Avaliação qualitativa da qualidade de vida em diversos aspectos nos últimos sete dias nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) ou à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).51

RESUMO

Seferin MR. *Impacto do método de linfonodo sentinela na qualidade de vida dos pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral (T1/T2N0)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Nos últimos anos, tem havido uma polarização em torno do manejo cervical em pacientes com neoplasia maligna da cavidade oral, sem evidência de comprometimento linfonodal. A discussão baseia-se entre esvaziamento cervical seletivo (ECS) dos níveis I, II e III, biópsia de linfonodo sentinela (BLS) e apenas vigilância. A BLS parece manter os mesmos resultados oncológicos que o ECS com menor morbidade. No entanto, o efeito real da BLS na qualidade de vida dos pacientes permanece desconhecido.

OBJETIVOS: Avaliar a qualidade de vida tardia e descrever os resultados oncológicos no uso de biópsia de linfonodo sentinela como parte do tratamento cirúrgico do carcinoma epidermoide T1 / T2N0 da cavidade oral em comparação aos resultados de pacientes submetidos ao ECS dos níveis I, II e III. **MÉTODOS:** Houve duas fases do estudo com o mesmo grupo de pacientes. A primeira fase foi um estudo prospectivo no qual setenta pacientes foram divididos em dois grupos, sendo 35 submetidos ao ECS e os outros 35 à BLS para descrever os resultados oncológicos. Na segunda fase, após 36 meses de acompanhamento, foram entrevistados 24 pacientes, sendo que 15 deles haviam sido submetidos à BLS e nove ao ECS dos níveis I, II e III, para avaliar a qualidade de vida. **RESULTADOS:** No grupo ECS, recidiva loco-regional ocorreu em 17,1%, com desenvolvimento de 2,9% de metástase à distância e 8,8% evoluiu com um segundo tumor primário. Na BLS, a recidiva loco-regional foi observada em sete pacientes (20,0%), 5,7% desenvolveram metástases à distância e 5,7% tiveram um segundo tumor primário. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto a sobrevida global ($p=0,521$) e sobrevida livre de doença ($p=0,753$). Em relação à qualidade de vida, a avaliação mostrou piora tardia dos domínios: aparência ($p=0,035$) e mastigação ($p=0,041$), bem como diminuição de cerca de 10% da qualidade de vida geral ($p=0,025$) em pacientes submetidos ao ECS em comparação àqueles submetidos à BLS. **CONCLUSÕES:** A BLS é um método confiável para o manejo do pescoço clinicamente negativo em pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral T1 / T2N0 e pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela apresentaram melhores resultados tardios de qualidade de vida geral, principalmente quanto à aparência e mastigação quando comparados aos pacientes submetido a esvaziamento cervical seletivo.

Descritores: biópsia de linfonodo sentinela; carcinoma de células escamosas; esvaziamento cervical; neoplasias bucais; boca; qualidade de vida.

SUMMARY

Seferin MR. *Impact of sentinel lymph node method on quality of life of patients with oral cavity squamous cell carcinoma (T1 / T2N0)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: In recent years, there was a polarization around cervical management in patients with malignant neoplasm of the oral cavity, with no evidence of lymph node involvement. The discussion is based on levels I, II, III selective neck dissection (SND), sentinel lymph node biopsy (SLB) and just surveillance. The SLB seems to maintain the same oncologic results as SND with lower morbidity. However, the actual effect of SLB on patients' late quality of life remains unknown. **OBJECTIVES:** To evaluate the quality of life and to describe oncological results of sentinel lymph node biopsy as part of the surgical treatment of oral cavity squamous cell carcinoma T1 / T2N0 compared to the results of patients submitted to levels I, II and III SND. **METHODS:** There were two phases of the study with the same group of patients. The first phase was a prospective study in which seventy patients were divided into two groups, 35 being submitted to SND and the other 35 to SLB to describe the oncological results. In the second phase, after 36 months of follow-up, 24 patients were interviewed, 15 of them have been submitted to SLB and nine to levels I, II, III SND to evaluate quality of life. **RESULTS:** In the SND group, locoregional recurrence occurred in 17.1%, with a 2.9% development of distant metastasis and 8.8% developed a second primary tumor. In SLB, locoregional recurrence was observed in seven patients (20.0%), 5.7% developed distant metastases, and 5.7% had a second primary tumor. There was no significant difference between the two groups for overall survival ($P=.521$) and disease-free survival ($P=.753$). Regarding quality of life, the evaluation showed a late worsening of the domains: appearance ($P=.035$) and chewing ($P=.041$), as well as a decrease of about 10% in general quality of life ($P=.025$) to SND compared to those submitted to SLB. **CONCLUSIONS:** BLS is a reliable method for clinically negative neck management in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity T1 / T2N0 and patients submitted to sentinel lymph node biopsy had better late results of general quality of life, mainly regarding appearance and chewing when compared to patients submitted to selective neck dissection.

Descriptors: sentinel lymph node biopsy; carcinoma, squamous cell; neck dissection; mouth neoplasms; mouth; quality of life.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O risco elevado de metástases para os linfonodos regionais é uma característica marcante das neoplasias malignas que acometem o trato aerodigestório superior. Essa capacidade resulta da associação entre o comportamento biológico agressivo de um tumor propenso à disseminação, potencializada por uma rica circulação linfática típica naquela localidade anatômica^{1, 2}. Mesmo para os pacientes que apresentem lesão primária de pequeno tamanho (T1, T2) e o pescoço clinicamente negativo (cN0), a incidência das metástases ocultas pode variar entre 10 a 50%³⁻⁵. A presença de metastases cervicais é considerada o principal fator de pior prognóstico para os pacientes portadores de carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço^{6, 7}. Sua presença está relacionada à diminuição da sobrevida até pela metade em cinco anos, assim como o aumento do risco de recorrência locorregional e de metástases à distância^{8, 9}. Portanto, o manejo do pescoço representa um papel fundamental no planejamento terapêutico global.

Nas últimas décadas, para os pacientes sem evidência de doença linfonodal, a discussão polarizou-se entre a realização de um esvaziamento cervical seletivo ipsilateral à lesão primária¹⁰ e a conduta expectante com observação rigorosa da evolução dos pacientes (*wacthful waiting*), reservando os esvaziamentos cervicais somente para aqueles que viessem a desenvolver a doença linfonodal metastática no decorrer do tempo^{11, 12}. Os favoráveis ao esvaziamento eletivo baseiam seus argumentos nos aparentes melhores

resultados oncológicos^{9, 13}, enquanto que os defensores da observação do pescoço chamam a atenção às possíveis sequelas secundárias à dissecação cervical¹⁴⁻¹⁶. Os defensores da conduta conservadora apoiam-se no fato de que aproximadamente 75% dos pacientes não possuem evidência de comprometimento linfonodal após a análise anatomopatológica do produto do esvaziamento cervical seletivo⁵.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) aparece como uma opção alternativa aparentemente satisfatória do ponto de vista oncológico e com menor morbidade que o esvaziamento cervical seletivo (ECS), pois tem como proposta principal a identificação e a remoção cirúrgica dos primeiros linfonodos de drenagem do sítio acometido pela doença por meio de uma dissecação cervical mínima e direcionada^{17, 18}. Dessa forma, a maioria dos pacientes clinicamente N0 pode ser poupada do esvaziamento cervical, o qual se presta apenas para o estadiamento regional dos pacientes pN0. Assim a BLS abre a perspectiva de se obter menor impacto na qualidade de vida neste grupo de pacientes, sem comprometer a radicalidade oncológica.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar o impacto na qualidade de vida tardia dos pacientes portadores de carcinoma epidermoide precoce de cavidade oral submetidos à biópsia de linfonodo sentinela em comparação àqueles submetidos ao esvaziamento cervical seletivo.

O objetivo secundário foi avaliar os resultados oncológicos em termos de sobrevida global e livre de doença dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela em comparação àqueles submetidos ao esvaziamento cervical seletivo.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. O CARCINOMA EPIDERMOIDE DA CAVIDADE ORAL

A cavidade oral corresponde à porção mais anterior do trato aerodigestivo superior e estende-se desde a transição mucocutânea dos lábios até a confluência das papilas valadas (o chamado “V” lingual). Lateralmente, a cavidade oral se estende até o limite do pilar amigdaliano anterior, representado pelo músculo palatoglosso. Superiormente, a cavidade oral encerra na transição do palato duro com o palato mole, englobando as seguintes regiões: lábios, rebordos alveolares superior e inferior, mucosa jugal, palato duro, assoalho da boca, língua oral e trígono retromolar.

Aproximadamente 90% dos casos de carcinomas da cavidade oral são carcinomas epidermóides ou também chamados de carcinomas espinocelulares (CEC)¹⁹. Os 10% restantes representam neoplasias malignas raras (formas não usuais do CEC, tumores de glândulas salivares menores, melanomas, linfomas, sarcomas e tumores malignos de origem odontogênica)²⁰.

O carcinoma epidermoide da cavidade oral (CECCO) desenvolve-se devido a uma série de alterações moleculares, sobretudo à exposição a fatores de risco que levam a lesões de mucosa progressivas e histopatologicamente bem definidas: displasia de baixo, moderado e alto grau; carcinoma *in situ*; e doença invasiva²¹. Os critérios para classificação

dessas lesões e seu processo de carcinogênese continuam sendo, ainda, bastante estudados²² e alguns passos dessa progressão são bem conhecidos, como a evolução da displasia para carcinoma invasivo.

As neoplasias malignas da cavidade oral são verdadeiros problemas de saúde pública, não somente em países em desenvolvimento, como também em muitos países desenvolvidos, devido à sua alta incidência e mortalidade. Dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC – *International Agency for Research on Cancer*)²³ estimam um número total de 354.864 novos casos no mundo em 2018, com mortalidade de 49,98%. Entre homens, o número de novos casos é de 246.420, representando a 11^a neoplasia maligna mais comum neste grupo.

3.1.1. INCIDÊNCIA

Segundo a IARC, há um predomínio do sexo masculino sobre o feminino na incidência. Em Papua Nova Guiné, Centro-sul da Ásia e Austrália são observadas as maiores taxas de incidência do mundo, onde esses valores são, respectivamente, de 21,2, 12,9 e 9,4/100.000 homens e de 12,0, 4,5 e 3,7/100.000 mulheres²³.

Há também uma evidente variação nas taxas de incidência a depender da região analisada. Isso se deve principalmente à exposição aos fatores de risco, que é dependente de características culturais de cada país. Na Europa, por exemplo, há uma alta incidência de CECCO entre os homens, especialmente na França, Espanha, Eslováquia e Eslovênia. Altas taxas são também observadas em países em desenvolvimento da América do Sul e da Ásia, em especial Brasil, Paquistão e Índia²⁴.

No Brasil, cerca de 14.700 novos casos de câncer de cavidade oral são diagnosticados anualmente²⁵. Esse cenário pode ser reflexo das altas taxas de tabagismo e/ou etilismo típicas dessa população²⁵. Nessa mesma publicação²⁵, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou em 11.500 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.200 em mulheres, para o Brasil, no ano de 2018. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100.000 homens e 3,28 a cada 100.000 mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na Região Sudeste (13,77/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (9,72/100 mil) e Nordeste (6,72/100 mil), ocupa a quinta posição. Nas Regiões Sul (15,40/100 mil) e Norte (3,59/100 mil), ocupa a sexta posição. Para mulheres, é o 11º mais frequente na Região Nordeste (3,12/100 mil). Nas Regiões Centro-Oeste (2,96/100 mil) e Norte (1,78/100 mil), é o 12º mais frequente. Nas regiões Sudeste (3,64/100 mil) e Sul (3,59/100 mil), ocupa a 13ª e 15ª posições, respectivamente.

3.1.2. MORTALIDADE

As maiores taxas de mortalidade por CECCO são também variáveis a depender do continente ou país estudado. De uma maneira geral, houve uma diminuição na mortalidade global desses pacientes em todo o mundo.

Na União Europeia (UE – 27 países), a mortalidade por CECCO aumentou até 1980, particularmente entre os homens, seguida de uma diminuição nessas taxas nos países da Europa Ocidental na década de 1990²⁶. Um trabalho mais abrangente²⁷, avaliando também os 27 países da

UE entre 1975 e 2004 identificou: (a) um aumento anual de 2,1% na mortalidade entre os homens entre 1975 e 1984, seguido de uma diminuição de 1,3% entre 1993 e 2004, chegando a uma taxa global de 6,1 óbitos por 100.000 habitantes/ano entre 2000 e 2004; (b) nas mulheres as taxas de mortalidade são muito menores devido à baixa incidência nessa população, porém aumentou 0,9% ao ano até 2000, chegando a 1,1 óbitos por 100.000 habitantes/ano entre 2000 e 2004.

3.1.3. SOBREVIDA

Os cânceres da cavidade oral têm um prognóstico relativamente ruim, com uma taxa de sobrevida em cinco anos em torno de 50%²⁸. Isso se deve ao fato de a doença ser, na maioria das vezes, diagnosticada em estádios avançados, especialmente em vigência de doença metastática cervical (o comprometimento linfonodal é o principal fator prognóstico conhecido e reduz em até 50% a chance de cura da doença)^{8,9}.

Estudos europeus identificaram uma taxa de sobrevida acumulada em cinco anos entre 1995 e 1999 de 49,8% para CECCO^{29, 30}. Um estudo posterior³¹ avaliando os anos de 2000 a 2002 identificou taxas um pouco maiores que estas, porém, com algumas disparidades: as taxas foram de 23% para os países do Leste Europeu em comparação a 51% para os países do Norte. Para os países asiáticos, as taxas foram de 37% para a Índia e de 67% para a China³².

3.1.4. FATORES DE RISCO

Nos países desenvolvidos, os fatores de risco mais importantes para o surgimento do CECCO são o uso de tabaco e álcool. O papilomavírus humano (HPV) também contribui, de forma menos expressiva, para essa neoplasia. Outros fatores, além da susceptibilidade genética de cada indivíduo, mais relacionados a países em desenvolvimento incluem hábitos alimentares e de higiene e condições socioeconômicas³³.

Apesar de o uso de tabaco e álcool serem fatores de risco independentes para o desenvolvimento do CECCO, existe um efeito sinérgico bem documentado desses dois fatores³⁴.

O tabagismo está associado a um risco de 5 a 25 vezes no desenvolvimento do CECCO³⁵. Isso se refere não apenas ao hábito de fumar cigarros comuns, mas também aos chamados cigarros “light”, charutos, cachimbos e ao hábito de mascar derivados do tabaco como betel, gutkha e pan masala, por exemplo³⁶⁻³⁸.

O álcool é também classificado como um fator de risco independente na carcinogênese da doença comprovado em diversos estudos³⁹⁻⁴³. Na Ásia, onde o consumo de bebidas alcoólicas não é muito frequente, notou-se um aumento de 49% na incidência de CECCO em indivíduos etilistas⁴⁰.

O papel da infecção pelo HPV para o surgimento de alguns subgrupos de cânceres da cabeça e pescoço foi reconhecido com a elucidação dos mecanismos moleculares oncogênicos ligados às proteínas virais E6 e E7. A prevalência da colonização e infecção pelo HPV na cavidade oral é extremamente variável, a depender principalmente dos hábitos das populações estudadas e de suas regiões. Com isso, a exata incidência de

CEC de cabeça e pescoço ainda é alvo de muitos estudos e provavelmente depende da associação de fatores epidemiológicos e também de padronizações nas técnicas de detecção do vírus⁴⁴.

Fatores nutricionais estão relacionados a efeitos protetores. Dietas ricas em vegetais, frutas e cenoura estão relacionadas a um menor risco de desenvolvimento de CECCO⁴⁵⁻⁵⁰. O alto consumo de carne é encontrado em 49% dos pacientes com carcinomas de boca e faringe e baixa ingestão de frutas e vegetais em, respectivamente, 54% e 65%⁵¹.

Higiene dental precária e mecanismos crônicos de irritação ou trauma da mucosa são fatores associados ao desenvolvimento do CECCO⁵². Além disso, baixo nível socioeconômico também está relacionado a essa neoplasia, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento⁵³.

Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado um papel importante da instabilidade genética na etiologia do CECCO⁵⁴. Apesar do mecanismo ainda desconhecido, estudos de caso-controle demonstram que a história familiar de carcinoma de cabeça e pescoço é um fator de risco para certos grupos de indivíduos^{35, 55}.

3.1.5. FATORES PROGNÓSTICOS

Existem diversos fatores prognósticos determinantes de sobrevida global, específica ou livre de doença que inclusive determinam as decisões terapêuticas. O principal sistema prognóstico é o estágio TNM (Tabela 1), que leva em consideração o tamanho do tumor primário ou sua característica invasiva (estádio T), a presença de envolvimento de linfonodos regionais pela doença (estádio N) e a presença de doença metastática a distância (estádio

M). Na sua última atualização, em 2017, o sistema TNM (AJCC/UICC 8ª edição) englobou alguns fatores relacionados ao prognóstico que não estavam descritos anteriormente, como a espessura tumoral e o extravasamento extracapsular dos linfonodos cervicais⁵⁶. O estadiamento oncológico a partir do TNM está descrito na Tabela 2.

Quadro 1. Classificação patológica do câncer da cavidade oral.

Classificação T – Tumor Primário	
Tx	<i>Não é possível avaliar o tumor primário</i>
T0	<i>Sem evidência de tumor primário</i>
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	<i>Tumor menor ou igual a 2 cm na sua maior dimensão E com 5 mm ou menos de espessura</i>
T2	<i>Tumor menor ou igual a 2 cm na sua maior dimensão e com espessura superior a 5 mm, porém com menos de 10 mm OU tumor maior que 2,0 cm, porém com menos de 4 cm na sua maior dimensão e com até 10 mm de espessura</i>
T3	<i>Tumor com mais de 4 cm na sua maior dimensão OU com mais de 10 mm de espessura</i>
T4a	<i>Tumor invade a porção óssea cortical da mandíbula, seio maxilar ou acomete a pele da face</i>
T4b	<i>Tumor invade o espaço mastigatório, processos pterigoides, base do crânio ou encarcera a artéria carótida interna</i>
Classificação N – Linfonodos Regionais	
Nx	<i>Não é possível avaliar os linfonodos regionais</i>
N0	<i>Sem evidência de metástases em linfonodos regionais</i>
N1	<i>Metástase em um único linfonodo, ipsilateral ao tumor primário, com 3 cm ou menos na sua maior dimensão e sem sinais de extravasamento extracapsular</i>
N2a	<i>Metástase em um único linfonodo, ipsilateral ao tumor primário, com mais de 3 cm, porém com menos de 6 cm, na sua maior dimensão e sem sinais de extravasamento extracapsular</i>
N2b	<i>Metástases em múltiplos linfonodos, ipsilaterais ao tumor primário, nenhum deles com mais de 6 cm na sua maior dimensão e sem sinais de extravasamento extracapsular</i>
N2c	<i>Metástases linfonodos bilaterais ou contralaterais, menores que 6 cm na sua maior dimensão e sem sinais de extravasamento extracapsular</i>
N3a	<i>Metástase em linfonodo maior que 6 cm na sua maior dimensão e sem sinais de extravasamento extracapsular</i>
N3b	<i>Metástase em um único linfonodo ou em múltiplos com sinais de extravasamento extracapsular (nota: considera-se como sinais clínicos de extensão extracapsular: presença de envolvimento da pele ou de tecidos moles com fixação profunda / aderência à musculatura adjacente; sinais clínicos de acometimento de nervos)</i>
Classificação M – Metástases à Distância	
Mx	<i>Não é possível avaliar a presença de metástases à distância</i>
M0	<i>Sem evidência de metástases à distância</i>
M1	<i>Presença de metástases à distância</i>

Fonte: AJCC, 8ª edição, 2017.⁵⁸

Quadro 2. Estadiamento do câncer da cavidade oral.

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: AJCC, 8a edição, 2017.⁵⁸

Ademais, outros parâmetros biológicos, moleculares ou histopatológicos têm sido identificados nas últimas décadas²⁰. Ainda assim, algumas características histopatológicas, que estão comprovadamente associadas a um pior prognóstico, permanecem sem presença no TNM. A presença de invasão angiolinfática, invasão perineural e resposta inflamatória peritumoral são exemplos destes fatores⁵⁷.

Porém, o principal fator prognóstico do câncer de cabeça e pescoço é a presença de metástases linfonodais regionais que estão associadas a uma redução na sobrevida livre de doença de até 50%. Da mesma forma, a presença de extravasamento extracapsular desses linfonodos metastáticos está associada a uma redução ainda maior neste índice⁵⁸⁻⁶¹.

3.1.6. METÁSTASES LINFONODAIS CERVICAIS

A incidência de metástases cervicais é um dos mais importantes fatores de mau prognóstico⁶²⁻⁶⁵. O comprometimento regional nesses pacientes está associado a uma menor sobrevida global e maiores taxas de recorrência de

doença. A presença dessa característica é um dos fatores a serem considerados na indicação do tratamento adjuvante desses pacientes⁶³⁻⁶⁶.

As metástases cervicais podem ser classificadas em dois grandes grupos: aquelas detectadas clinicamente, pela avaliação pré-operatória e confirmadas pelo exame histopatológico convencional; e aquelas ocultas, microscópicas e somente identificadas no exame anatomopatológico nos pacientes inicialmente classificados como cN0⁶². A taxa de metástases ocultas corresponde a 20% a 40% dos casos^{60, 63}. O número de linfonodos positivos apresenta uma relação direta com metástases a distância e menor sobrevida acumulada. São também identificados como de pior prognóstico aqueles pacientes que apresentarem metástases linfonodais fora dos níveis I, II e III. Estes apresentam uma diminuição de 50% na sobrevida acumulada e também um aumento de 33% na chance de metástases à distância em cinco anos⁶⁷.

3.2. PESCOÇO N0

3.2.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Historicamente, a palpação digital isolada do pescoço apresenta uma sensibilidade e especificidade de 70% e 85%, respectivamente⁶⁸⁻⁷⁰. Mesmo com o uso de vários métodos radiológicos como a ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons com glicose marcada (PET-CT), estudos mostraram que o método de melhor acurácia em relação à avaliação dos linfonodos cervicais está na associação do exame radiológico com o exame

físico⁶⁸. A TC e a RM apresentam sensibilidades e especificidades parecidas para o diagnóstico de metástases cervicais, porém a tomografia é um método mais fácil e rápido de execução, além de apresentar baixo custo e ser um método melhor na identificação de linfonodos necróticos^{71, 72}. Já a USG apresenta sensibilidade de 50% a 82% e uma especificidade de 66% a 96%, chegando a até 100% de especificidade com a adição do método de punção aspirativa por agulha fina^{70, 73}.

Atualmente, o PET-CT vem sendo utilizado para identificar tumores primários e auxiliar no estadiamento da região cervical, porém, seu custo limita o amplo uso do método⁷⁴. Este mostrou, ainda, superioridade à TC e à RM em demonstrar comprometimento linfonodal cervical, exibindo sensibilidade superior de 74,7% contra 52,6% dos outros métodos. A associação do PET-CT com TC/RM mostrou apenas discreta melhora na sensibilidade na ordem de 3,2%⁷⁵.

A combinação de todos esses métodos de avaliação da região cervical provou ser eficaz para casos de doença linfonodal maior que 1,0 cm. Mas todos eles permanecem ineficientes em relação às metástases linfonodais ocultas (linfonodo tumoral menor que 1,0 cm)⁷². Com isso, o esvaziamento cervical seletivo dos níveis I, II e III permanece como método padrão-ouro também para o estadiamento do pescoço clinicamente N0. Nesse contexto, cresce o interesse pelo método de biópsia de linfonodo sentinela, por combinar poder diagnóstico em um procedimento minimamente invasivo.

3.2.2. MANEJO

Pacientes considerados com doença primária avançada (T3-T4) de cavidade oral têm sabidamente um risco de metástase linfonodal cervical elevado. Independentemente de apresentarem o pescoço clinicamente negativo ou positivo, esses pacientes são submetidos ao esvaziamento cervical. Porém, para os pacientes com doença primária em estádios não avançados (T1-T2), a definição do manejo da região cervical não é completamente uniforme entre as diferentes instituições. Considerando que 20% a 30% desses pacientes apresentam metástase linfonodal oculta, não existe, no momento, um método padrão-ouro não invasivo para identificar doença regional oculta em pacientes com pescoço clínica e radiologicamente negativo (cN0)⁷⁶. A doença linfonodal não detectada aumenta o risco de recorrência e diminuiu a sobrevida em cinco anos de 82% para 53%⁷⁷. Além disso, em um estudo randomizado, Kligerman *et al.*⁷⁸ mostraram que o ECS para pacientes com carcinoma de cavidade oral em estágio inicial reduz o risco de recorrência da doença de 33% para 12% quando comparado ao método de observação apenas.

Considerando esses achados, o ECS dos níveis I, II e III (também chamado de esvaziamento cervical supraomohioideo) é recomendado como método padrão-ouro para todos os pacientes com doença primária classificada como T2⁸⁰. Entretanto, setenta a 80% dos esvaziamentos cervicais nesses pacientes são negativos⁷⁹. Isso corrobora mais uma vez para o desenvolvimento de um método não invasivo de estadiamento da região cervical.

3.3. Esvaziamento Cervical

3.3.1. História e Classificação dos Níveis Cervicais

Como previamente mencionado, o manejo dos linfonodos cervicais tem importância fundamental no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. O desenvolvimento desse conhecimento pelos cirurgiões auxiliou na evolução do tratamento dessas neoplasias.

As primeiras descrições do manejo da região cervical para câncer de cabeça e pescoço datam de meados do século XIX, quando Warren, em 1846, reportou a dissecação experimental de um carcinoma na região cervical⁸⁰.

Ao longo desse período, outros cirurgiões haviam reportado a retirada de linfonodos cervicais no tratamento de câncer da cavidade oral, porém, somente em 1906, Crile descreveu a técnica do que chamou de esvaziamento cervical radical (ECR)⁸¹.

Crile publicou no seu estudo⁸¹ 132 casos de ECR, nos quais as margens de ressecção eram a clavícula, os músculos infraioideos e a borda posterior do músculo esternocleidomastoideo. Ele retirava o músculo esternocleidomastoideo, o ventre posterior do músculo digástrico, a veia jugular interna e o nervo acessório, mas preservava o músculo platisma.

A técnica descrita por Crile foi sofrendo pequenas modificações, como a preservação do músculo digástrico e a inserção do atual nível V. Porém, somente em 1962, Suarez descreveu o que chamou de esvaziamento cervical funcional, conhecido hoje como radical modificado com preservação do nervo acessório, músculo esternocleidomastoideo e veia jugular interna⁸². Apesar disso, foi em 1967 que o esvaziamento cervical funcional foi difundido ao redor

do mundo, quando Bocca, descreveu com detalhes a sua técnica⁸³. A contribuição dos dois cirurgiões tornou a técnica conhecida com Suarez-Bocca.

Em 1972, Lindberg⁸⁶, radioterapeuta do *MD Anderson Cancer Center* (Houston, Texas), realizou estudo com a casuística de 2044 pacientes portadores de carcinoma epidermoide do trato aerodigestivo superior, analisando a incidência e localização das metástases em linfonodos cervicais. Do total dos 2044 pacientes, 1155 (57%) apresentavam linfonodos cervicais metastáticos. A distribuição topográfica destes linfonodos 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 e supraclavicular. Foi um passo importante para que, quase duas décadas depois, em 1990, Shah classificasse os linfonodos cervicais em diferentes níveis e os nomeasse com algarismos romanos de I a V⁷⁶.

Com isso, em 1991, a *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (AAO-HNS), além de acrescentar o nível VI aos propostos por Shah, definiu os padrões de nomenclatura dos esvaziamentos cervicais. A academia dividiu os esvaziamentos cervicais em radicais, radicais estendidos, radicais modificados e seletivos⁸⁴.

Atualmente, a classificação dos tipos de esvaziamento cervicais é baseada nas diretrizes da AAO-HNS de 2002, que alterou alguns padrões em relação à primeira publicação de 1991⁸⁵. Primeiramente, foi sugerido que os linfonodos traqueo-esofágicos e mediastinais superiores fossem classificados como nível VII. Segundo ponto, foram introduzidos subníveis “a” e “b” para os

níveis I, II e V. Terceiro ponto, as estruturas preservadas no esvaziamento cervical radical modificado deveriam ser descritas. Por último, nos esvaziamentos cervicais seletivos, os níveis retirados deveriam ser descritos na nomenclatura, ao contrário do proposto previamente como supraomohioideo, posterolateral, lateral e anterior, por exemplo.

Por fim, a atualização de 2008⁸⁶ consolidou os linfonodos localizados abaixo da fúrcula esternal até o nível da artéria inominada como nível VII ou mediastinais superiores e padronizou os níveis conforme o demonstrado na Figura 1.

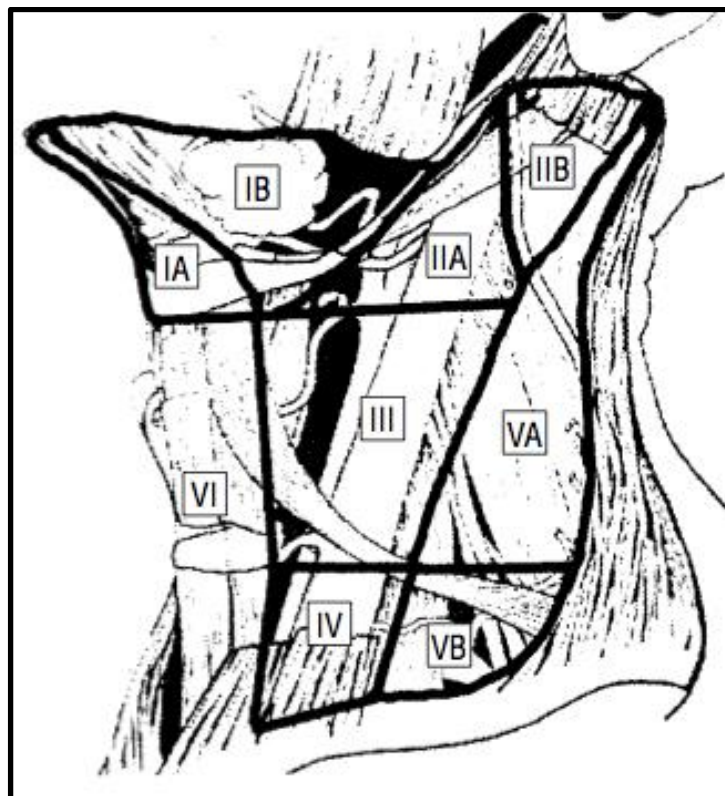


Figura 1. Classificação dos níveis e subníveis dos linfonodos cervicais, conforme a atualização de 2008 (Robbins *et al.*⁸⁶).

3.3.2. Esvaziamento cervical seletivo dos níveis I, II e III

Até hoje, os métodos não invasivos de estadiamento da região cervical, como o exame clínico e os exames de imagem, não provaram ser suficientemente sensíveis na detecção de metástases linfonodais ocultas⁸⁷⁻⁸⁹. Portanto, o ECS ainda é aceito como o padrão-ouro para o estadiamento do câncer de cavidade oral não avançado^{88, 90, 91}.

O ECS para o manejo do pescoço N0 foi introduzido por apresentar menos morbidade que o tradicional esvaziamento cervical radical modificado (ECRM)⁹¹. A diminuição da morbidade é justificada por uma dissecação mais limitada com abordagem de um menor número de estruturas sob risco. Mesmo assim, três quartos dos pacientes com pescoço clinicamente negativo realmente não possuem linfonodos cervicais positivos e, nesses casos, o ECS seria, em tese, não terapêutico, dada a sua indicação diagnóstica e não oncológica⁹².

Apesar de apresentar menor morbidade que o ECRM, o ECS pode ainda cursar com parestesia da orelha e do pescoço, paralisia do lábio inferior, dor cervical, desconforto ou disfunção no ombro, linfedema, retração do pescoço e alterações na aparência do indivíduo⁹¹. A síndrome pós-operatória do ombro pode ocorrer mesmo na dissecação e preservação do nervo acessório. Leipzig *et al.*⁹³ encontraram um número de 30% de casos de síndrome do ombro pós-operatória, mesmo naqueles em que o nervo acessório foi preservado.

3.4. MÉTODO DO LINFONODO SENTINELA

3.4.1. HISTÓRIA E VALIDAÇÃO DO MÉTODO

A primeira ideia do uso do linfonodo sentinela ocorreu em 1951. Um linfonodo aparentemente normal junto à veia facial foi enviado para o exame transoperatório de congelação durante uma cirurgia de parotidectomia total. Na descrição de Gould, o patologista afirmou que aquele linfonodo apresentava disseminação tumoral⁹⁴. Duas décadas depois, Cabañas *et al.*⁹⁵ observaram a existência do linfonodo sentinela na drenagem linfática do pênis.

O estudo do linfonodo sentinela evoluiu e foi utilizada em 1992, quando Morton *et al.*⁹⁶ publicaram um importante estudo sobre a utilização da técnica no manejo do melanoma de pele. Utilizando o azul de metileno, 82% dos linfonodos sentinelas foram localizados no intraoperatório. Alex e Krag⁹⁷, em 1996, expandiram os achados de Morton. Utilizando a linfocintilografia com tecnécio-99 (Tc99) em combinação ao uso do probe intraoperatório, encontraram um resultado de 90% de sucesso na localização do linfonodo sentinela.

O grande sucesso na utilização do método da BLS no manejo do melanoma e, posteriormente, no câncer de mama, levou ao interesse na técnica para o manejo do carcinoma epidermoide de mucosa da cabeça e pescoço. A primeira publicação é de 1998 e foi considerada “desastrosa”, quando Pitman *et al.*⁹⁸ realizaram a pesquisa com azul de metileno e não encontraram nenhum linfonodo sentinela em 16 pacientes estudados. Um ano depois, em 1999, Shoaib *et al.*⁸⁸ compararam de forma randomizada 26

pacientes, dividindo em dois grupos, no qual o primeiro foi submetido apenas à técnica com azul de metileno e o segundo ao azul de metileno associado à linfocintilografia com Tc99. No braço do azul de metileno isoladamente, foram detectados apenas 39% dos linfonodos sentinelas, enquanto que no braço do azul de metileno com a linfocintilografia associada foram localizados 94% dos linfonodos, com sensibilidade na detecção de micrometástases nos linfonodos examinados de 100%.

Em 2004, Ross *et al.*⁷⁹ desenvolveram um estudo prospectivo randomizado de 134 pacientes com carcinoma epidermoide da cavidade oral e da orofaringe T1/T2. Eles randomizaram 79 pacientes que receberam BLS apenas contra 55 pacientes que receberam BLS seguido de ECS. A detecção do linfonodo sentinela ocorreu em 93% dos casos e 34% dos pacientes foram estadiados diferentemente a partir da BLS. Notou-se que a sensibilidade para lesões de assoalho da boca foi somente de 80% quando comparada aos outros subsítios, nos quais esta foi de 100%.

Em 2006, Civantos *et al.*⁹⁹ analisaram 106 pacientes com pescoço N0. Encontraram uma sensibilidade de 100% para lesões T1, com índice de falso-negativo de 10% e um valor preditivo negativo de 92%.

Esses resultados foram usados como base para uma metanálise realizada pelo *American College of Surgeons Oncology Group*¹⁰⁰. Esse estudo multi-institucional foi bem desenvolvido com uma seleção estrita de pacientes com CECCO. Um total de 137 pacientes com estágio cervical N0 foram selecionados e submetidos ao método de BLS. As análises revelaram que o linfonodo sentinela foi encontrado em 99,3% dos pacientes. O valor preditivo negativo, no geral, foi de 94%. Para as lesões de assoalho da boca, o valor

preditivo negativo foi mais baixo, quando comparado aos outros sítios da cavidade oral, respectivamente, 88,5% contra 95,4%. Outro dado importante ressaltado foi o índice de falso-negativo encontrado para a BLS de 5%. Essa metanálise multi-institucional representa o maior passo na validação da BLS como método seguro no manejo do CECCO T1/T2N0.

3.4.2. LIMITAÇÕES

As publicações em relação à BLS descritas na validação do método sugerem fortemente que se trata de uma técnica sensível para o pescoço N0, com baixo índice de resultados falso-negativos, que identifica linfonodos fora do padrão anatômico de disseminação e que produz resultados oncológicos similares em longo prazo em relação ao ECS em pacientes com tumores primários de baixo volume. Porém, existem alguns fatores que retardam a disseminação do seu uso, como: a reconhecida fraqueza do método para lesões do assoalho da boca, a habilidade e conforto dos cirurgiões e a logística necessária para a utilização do método⁹⁹⁻¹⁰¹.

Um dos maiores problemas técnicos do método ocorre na identificação transoperatória do linfonodo sentinela para lesões do assoalho da boca. Muitos autores acreditam que a proximidade anatômica da lesão primária com os níveis I e II faz com que a luminescência do radiofármaco mascare o sinal proveniente do linfonodo sentinela^{79, 99}. Esse é um problema não somente da anatomia, mas também das propriedades do agente radiofármaco. O principal agente utilizado no mapeamento da BLS é o Tecnécio-99 sulfuro-coloidal. A mistura sulfuro-coloidal é insolúvel e, portanto, sua drenagem não é excelente,

forçando os examinadores a injetar uma quantidade maior do agente no sítio primário da lesão¹⁰¹.

Em vistas de manejar o problema com o assoalho da boca, alguns autores sugeriram retirar a lesão primária previamente à BLS¹⁰¹. Esse método é utilizado no manejo do melanoma, mas tem menor sucesso nas lesões de cavidade oral. Um agente diferente com seletividade para o linfonodo sentinela e mais eficiente drenagem no sítio primário minimizaria o problema com os tumores do assoalho da boca.

A logística da sala de cirurgia necessária para a utilização da BLS é outro importante obstáculo para o sucesso do seu uso disseminado, assim como o custo do procedimento. A BLS é realizada idealmente dentro de três a seis horas após a administração do radiofármaco, o que necessita de mudanças no manejo do centro cirúrgico, coordenando o mesmo com o serviço de Medicina Nuclear.

3.4.3. VANTAGENS

Tomando como base o método padrão-ouro, o ECS, para o estadiamento correto do pescoço clinicamente negativo, o método da BLS possui algumas vantagens que justificam o interesse no seu aprimoramento. A habilidade em identificar “skip” metástases, ou seja, quando o primeiro linfonodo a apresentar doença metastática está fora dos níveis padrão de disseminação da doença primária, é um exemplo dessas vantagens. Civantos *et al.*⁹⁹ também mostraram que 13,6% dos casos de metástases linfonodais cervicais apresentaram o linfonodo sentinela fora do padrão de disseminação para o CECCO, ou seja, fora dos níveis I, II e III e, em última instância,

linfonodos que não seriam abordados no ECS. Byers *et al.*¹⁰² acrescentaram que as “skip” metástases ocorrem em aproximadamente 16% dos casos de lesões da língua oral. Com o uso da BLS, esse padrão inesperado de metástases pode ser controlado de forma mais efetiva que o ECS, baseado exclusivamente na anatomia cervical.

Outra vantagem estaria na análise patológica dos linfonodos retirados. O ECS retira maior quantidade de tecido para a análise patológica, fazendo com que o exame seja, de certa forma, menos minucioso para cada linfonodo e micrometástases podem não ser diagnosticadas com esse método. Em contraste, a secção mínima sistemática de todo o linfonodo pode ser executada para um pequeno número de linfonodos retirados na BLS, o que aumenta a detecção de micrometástases¹⁰⁰.

Ainda assim, a maior vantagem esperada com a BLS é a diminuição da morbidade em relação ao procedimento de ECS, mantendo a mesma segurança oncológica. Schiefke *et al.*⁹¹ compararam a BLS e o ECS para determinar diferença na função e morbidade pós-operatória dos dois métodos. Os pacientes que realizaram a BLS apresentaram melhores resultados em relação à deglutição, dor e funcionalidade do ombro.

3.5. QUALIDADE DE VIDA

A definição de qualidade de vida pela Organização Mundial da Saúde é: “*a percepção do indivíduo, de sua posição na vida, no contexto cultural e sistema de valores em que vive e em relação às suas metas, expectativas, parâmetros e relações sociais*”. Trata-se de um conceito amplo, que engloba como a saúde física do paciente é afetada, incluindo seu relacionamento

social e ambiental, seu estado psicológico e até seu nível de independência¹⁰³.

Historicamente, no tratamento das neoplasias malignas, buscou-se a cura do paciente e a completa resolução da doença. Porém, o aumento da sobrevida não significa o reestabelecimento da vida normal. Especificamente na área da cirurgia de cabeça e pescoço, os pacientes podem apresentar elevados índices de morbidade, dependendo da localização da doença, do estágio ao diagnóstico e, principalmente, do tratamento instituído¹⁰⁴.

Atualmente, as modalidades de tratamento do câncer de cabeça e pescoço apresentam, muitas vezes, resultados semelhantes, porém, diferem em relação à morbidade e qualidade de vida dos pacientes. Cada vez mais, a qualidade de vida é um fator considerado na decisão do tratamento¹⁰⁵.

A função e a aparência da região da cabeça e do pescoço, diferentemente de outras especialidades, são decisivas para a autoimagem e para a qualidade de vida. O bem estar físico, social e psicológico é bastante influenciado pela deformidade e disfunções decorrentes do câncer de cabeça e pescoço¹⁰⁶.

3.5.1. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Para a avaliação da qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Brasil, existem dois questionários, os quais já foram traduzidos e validados para o idioma português: o EORTC QLQ H&N C-35 (totalizando 65 questões), desenvolvido pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer e o UW-QOL (12 questões), desenvolvido pela Universidade de Washington¹⁰⁷. O questionário UW-QOL apresenta

vantagem do ponto de vista operacional, em função do menor número de questões e em função de sua tradução e validação terem considerado o português falado no Brasil, enquanto o EORTC QLQ H&N C-35 foi traduzido e validado para uso em Portugal¹⁰⁸.

O UW-QOL foi desenvolvido em 1993, com o intuito de registrar a percepção de qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em diferentes estágios de evolução da doença e etapas do tratamento. Nos anos seguintes, esse questionário foi aprimorado na formulação de seus itens e na introdução de novas questões¹⁰⁷. Duas publicações apontaram esse instrumento como sendo um dos mais utilizados internacionalmente para acompanhar o tratamento de pacientes com câncer da cavidade oral, faringe e laringe^{107, 109}.

O questionário da Universidade de Washington foi avaliado por outros estudos como um instrumento que apresenta boa consistência interna¹¹⁰. Além disso, há uma forte correspondência com as respostas para os diferentes domínios da qualidade de vida e as medidas obtidas por meio da aplicação de outros questionários previamente validados¹⁰⁸.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO

Trata-se de estudo transversal de duas fases. A primeira, retrospectiva, foi baseada em dados de prontuário para levantamento de dados clínicos e comparação dos desfechos oncológicos de dois grupos de pacientes: submetidos à biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento cervical seletivo por carcinoma epidermoide precoce da cavidade oral. Na segunda, pacientes em seguimento tardio e livres de doença foram submetidos à aplicação do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington, 4ª edição, traduzido para o português e validado para o uso no território brasileiro¹¹¹(Apêndice 1).

Foram incluídos no estudo os portadores de tumores precoces de cavidade oral (T1 e T2) com o pescoço clinicamente negativo (N0), avaliado pelo exame físico do pescoço e por tomografia computadorizada com contraste intravenoso da região cervical, sem qualquer tratamento prévio ou antecedente de outros tumores no território da cabeça e pescoço. Foram submetidos à BLS os pacientes nos quais a ressecção do tumor primário fosse possível exclusivamente pela via oral, sem a necessidade da abordagem da região cervical para o tratamento da doença primária. Já no grupo ECS foi incluída uma série de pacientes portadores de carcinomas da cavidade oral com o mesmo estadiamento que foram submetidos a esvaziamentos cervicais

seletivos dos níveis I, II e III tratados na mesma instituição e no mesmo período. Neste grupo, para essa primeira fase do estudo, foram incluídos os pacientes cujos tumores não eram passíveis de uma ressecção segura *per os* e os que não aceitaram a BLS.

Os critérios de exclusão para a realização da BLS foram: antecedente de tratamento de outros tumores malignos na região da cabeça e pescoço; cervicotomia prévia nas regiões de drenagem linfonodal da cavidade oral; tumores cuja ressecção não seria possível sem uma abordagem cervical combinada.

Em relação à segunda fase do estudo, a respeito da qualidade de vida, foram excluídos os pacientes que apresentaram recidiva da doença após o tratamento ou evidência de um segundo tumor primário. Além disso, nessa fase do estudo, os pacientes que necessitaram de abordagem composta com a região cervical para ressecção do tumor primário, mesmo em estadiamento clínico T1/T2N0, foram excluídos não só do grupo de BLS, mas retirados do trabalho. Os pacientes inicialmente submetidos à BLS mas que necessitaram de esvaziamento cervical radica (ECR) em um segundo tempo foram também excluídos dessa parte do estudo. Os pacientes restantes foram submetidos ao questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington, aplicado a todos pelo mesmo entrevistador.

Características clínicas como sexo, idade, sítio primário do tumor foram coletados. Dados complementares considerados como influenciadores na evolução do paciente foram obtidos a partir do exame anatomopatológico: além do tipo histológico, o estadiamento patológico (pTNM - AJCC sétima edição), a presença de margem positiva, a espessura tumoral, a presença de

infiltração perineural e de infiltração angiolinfática, o extravasamento capsular nos casos de metástases linfonodais positivas. Também foram coletados dados sobre a necessidade e os tipos de tratamentos adjuvantes realizados.

A avaliação do *performance status* no momento da aplicação do questionário foi realizada pelas escalas de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) e KPS (*Karnofsky Performance Status*).

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 018/15 (Anexo A). Todos os pacientes convocados para responder ao questionário de qualidade de vida concordaram em participar do estudo e assinaram o devido Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice 2).

4.3. CASUÍSTICA

Setenta pacientes admitidos entre janeiro de 2012 a janeiro de 2015 no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) foram incluídos no estudo retrospectivo. Esse período de tempo compreende desde o início da implantação da BLS no Icesp (24 de janeiro de 2012) até o momento de, no mínimo, três anos de seguimento (31 de janeiro de 2018) para efeito de análises de sobrevida.

Os pacientes operados nos anos de 2014 e 2015, por ambas as

técnicas, foram convocados para a aplicação do questionário de qualidade de vida. Nesses dois anos, 51 pacientes foram submetidos à BLS ou ao ECS, porém foram entrevistados, respectivamente, 15 e nove indivíduos, totalizando 24 pacientes incluídos na avaliação tardia da qualidade de vida. Dos 27 restantes, onze pacientes faleceram, sete haviam sido submetidos a esvaziamento cervical radical após a BLS demonstrar ao menos um linfonodo metastático, cinco encontravam-se em vigência de recidiva no momento da entrevista ou haviam sido submetidos a um novo procedimento cirúrgico no segmento da cabeça e pescoço e somente quatro não foram localizados.

4.4. PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA

A técnica adotada combinou a linfocintilografia planar com o SPECT-CT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). O radiofármaco utilizado foi 99mTc-Dextran-70 (Figura 2). As injeções foram realizadas sob a visualização direta do tumor, variando de 2 a 4 injeções peritumorais conforme o tamanho ou a acessibilidade da lesão. Os exames foram realizados em aparelho híbrido SPECT-CT modelo Symbia-16/SIEMENS®. Quando possível, foram realizadas imagens planas dinâmicas sequenciais imediatamente após a injeção do radiofármaco. Todos os casos realizaram imagens planas estáticas nas projeções anterior, posterior e laterais da região da cabeça e do pescoço (Figura 3).



Figura 2. Radiofármaco utilizado na linfocintigrafia

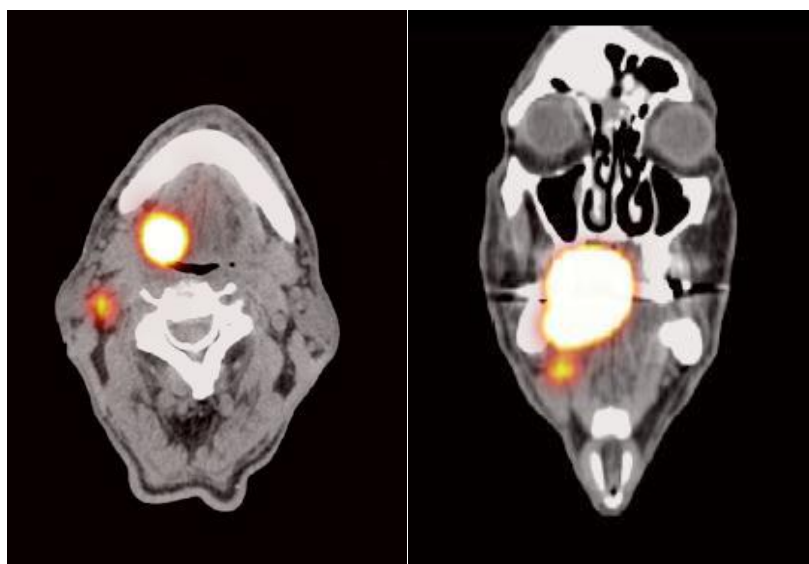


Figura 3. Marcação de linfonodo nível II à direita durante SPECT-CT.

Após a análise das imagens planas e tomográficas por especialista em Medicina Nuclear, os linfonodos captantes foram identificados conforme número, grau de concentração do radiofármaco, padrão tomográfico (tamanho, forma, densidade) e localização anatômica conforme cadeia e nível cervical. Foi realizada a demarcação cutânea na projeção dos linfonodos sentinelas (Figura 4).



Figura 4. Demarcação cutânea da incisão na projeção do linfonodo sentinela.

No ato operatório, 12 a 18 horas após a aplicação do radiofármaco, um gamma-probe foi utilizado para a identificação dos linfonodos com captação, considerados como sentinelas, na topografia que foram previamente demarcados (Figura 5). A captação *ex vivo* com o gamma-probe, na qual o linfonodo é analisado fora do leito cirúrgico, foi sempre realizada a fim de confirmar-se a captação *in vivo*, ou seja, no leito cirúrgico, era de fato fidedigna. Esse procedimento exclui a chance da captação aumentada ser devida a outro linfonodo do leito cirúrgico próximo ao retirado. Confirmado como sendo um linfonodo sentinela, procedeu-se à contagem de captação em dez segundos *ex vivo* com o gamma-probe. Linfonodos excisados sem captação *ex vivo* foram denominados para-sentinelas. Após a exérese dos linfonodos identificados no SPECT-CT e de eventuais outros linfonodos captantes pelo gamma-probe no intraoperatório, procedeu-se a varredura do

leito cirúrgico com a gamma-probe com medição do número de contagens em dez segundos. O procedimento foi considerado encerrado quando o número de contagens em dez segundos do leito operatório foi inferior a 10% do número de contagens em dez segundos do linfonodo sentinela de maior captação.



Figura 5. Utilização do gamma-probe para avaliar captação do linfonodo demarcado.

Todos os linfonodos sentinelas removidos foram submetidos ao estudo anatomopatológico com cortes seriados de três micrômetros, corados com hematoxilina e eosina. Em casos duvidosos, exame imunoistoquímico adicional para citoqueratinas AE1-AE3 foi também realizado. Os pacientes portadores de linfonodos sentinelas comprometidos pela neoplasia foram submetidos ao esvaziamento cervical radical modificado em até quatro

semanas do primeiro procedimento.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores obtidos de cada variável contínua foram descritos através da média e desvio padrão (DP) ou pela mediana seguida da amplitude, pela distância interquartilica (diferença entre os percentis 75 e 25) ou pelo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Frequencias relativas e absolutas foram usadas para descrever dados qualitativos. As distribuições foram definidas como paramétricas ou não paramétricas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis qualitativas foram realizadas com a aplicação do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado. Já nas comparações de uma variável quantitativa entre duas populações amostrais não paramétricas, foi empregado o teste de Mann-Whitney e nas paramétricas, o teste *t* de Student. O método Kaplan-Meier foi utilizado para as análises de sobrevida, e o teste de log-rank foi empregado na comparação das curvas. O método de curva ROC (*receiver operating characteristics*) foi utilizado nas análises de teste diagnóstico calculando-se os valores de acurácia (e também área sob a curva ROC - AUC), sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%). Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS® versão 24.0 (SPSS® Inc; Illinois, EUA) e valores de *p* menores que 5% ($p < 0,05$) foram considerados significativos.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS DA BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA EM CARCINOMA EPIDERMOIDE DA CAVIDADE ORAL

Um total de 70 pacientes foram elegíveis para o estudo, sendo 35 para cada grupo. A idade no ECS variou entre 39 a 93 anos com a média de 61,9 anos e desvio-padrão de 11,4 anos, enquanto que no grupo BLS variou entre 39 a 83 anos com a média de 59,8 anos e desvio padrão de 10,4 anos. A distribuição quanto ao sexo foi 28 homens (80%) e sete mulheres (20%) no grupo ECS; e 24 homens (68,6%) e onze mulheres (31,4%) no grupo BLS.

No grupo ECS, o sítio primário mais comum foi a língua com onze pacientes (31,4%), seguido pelo lábio com nove (25,7%) e o trígono retromolar com sete (20,0%). No grupo BLS, a língua oral foi o sítio primário mais comum com 24 pacientes (68,6%), seguido pelo assoalho bucal com nove (25,7%) e mucosa jugal com dois (5,7%). As características clínicas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 3. Todos os pacientes eram portadores de carcinoma epidermoide confirmados no anatomopatológico definitivo. Margens livres foram obtidas em todas as ressecções.

Tabela 3. Dados descritivos dos pacientes submetidos a esvaziamento cervical seletivo (ECS) e a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) e análise de homogeneidade dos grupos.

VARIÁVEL	BLS	ECS	P*
DADOS DEMOGRÁFICOS			
Gênero masculino	24 (68,6%)	28 (80,0%)	0,274
Idade (anos)*	61,9 ± 11,4	59,8 ± 10,4	0,400
Subsítio do tumor primário:			
Trígono retromolar	-	7 (20,0%)	0,010
Lábio	-	9 (25,7%)	
Língua	24 (68,6%)	11 (31,4%)	
Palato duro	-	1 (2,9%)	
Assoalho da boca	9 (25,7%)	6 (17,1%)	
Mucosa jugal	2 (5,7%)	1 (2,9%)	
CARACTERÍSTICAS DO TUMOR:			
Invasão perineural	1 (2,9%)	10 (28,6%)	0,030
Invasão angiolinfática	0 (0,0%)	2 (5,7%)	0,150
Espessura tumoral (cm)	0,8 ± 0,5	1,1 ± 0,8	0,600
Estádio pT:			
pT1	27 (77,1%)	13 (37,1%)	0,001
pT2	6 (17,1%)	22 (62,9%)	
pT3	2 (5,7%)	-	
Metástases linfonodais	7 (20,0%)	6 (17,1%)	0,760
Extravazamento extracapsular	2 (28,6%)	4 (66,7%)	0,730
Estádio final			
I	24 (68,6%)	12 (34,3%)	0,020
II	3 (8,6%)	17 (48,6%)	
III	4 (11,4%)	2 (5,7%)	
IV	4 (11,4%)	4 (11,4%)	
SEGUIMENTO			
Radioterapia adjuvante	8 (22,9%)	10 (28,6%)	0,580
Quimioterapia concomitante	3 (8,6%)	2 (5,7%)	0,640
Recidiva locorregional	7 (20,0%)	6 (17,1%)	-
Metástases a distância	2 (5,7%)	1 (2,9%)	-
Segundo tumor primário	2 (5,7%)	3 (8,8%)	-
Óbitos	10 (28,6%)	6 (17,1%)	-
Tempo de seguimento (meses)	28,9 ± 15,6	22,5 ± 16,7	-

Legenda: * Média ± desvio-padrão; + teste de qui-quadrado aplicado nas comparações entre variáveis qualitativas e teste *t* de Student nas demais análises.

No grupo BLS, 27 pacientes tiveram os tumores classificados como pT1 (77,1%), seis pacientes como pT2 (17,1%) e dois pacientes como pT3 (5,7%); estes dois pacientes foram estadiados clinicamente como T2 no pré-operatório, sendo que no exame anatomopatológico definitivo foram reclassificados como pT3). A espessura tumoral variou de 0,2 a 2,0cm com média de 0,8cm e desvio-padrão de 0,5cm. Apenas em um paciente (2,9%) houve a identificação de invasão perineural, enquanto que em nenhum

paciente foi detectada a infiltração angiolinfática. Metástases ocultas nos linfonodos dos pacientes submetidos à BLS foram observadas em sete pacientes (20%). Destes, a incidência de extravasamento extracapsular foi de 28,6% (dois pacientes). Setenta e sete por cento dos casos foram classificados como estádios I e II. No grupo do ECS, as metástases ocultas linfonodais foram observadas em seis pacientes (17,1%) e todos os pacientes (100%) foram classificados como estádios I e II.

Com relação ao tratamento adjuvante, dez pacientes (28,6%) receberam radioterapia e dois (5,7%) quimioterapia concomitante no grupo ECS. Enquanto que no grupo BLS, oito pacientes (22,9%) e três (8,3%) tiveram a indicação de radioterapia e de quimioterapia, respectivamente.

Para o grupo ECS, o tempo de seguimento variou de 2 a 57 meses, com média de 22,5 e desvio-padrão 16,7 meses. A recidiva locorregional ocorreu em 17,1% dos casos (seis pacientes), com 2,9% de desenvolvimento de metástase a distância (um paciente) e 8,8% evoluíram com segundo tumor primário. No grupo BLS, o tempo de seguimento variou de três a 61 meses, com média de 28,9 e desvio-padrão de 15,6. Recidiva locorregional foi observada em 20% (sete pacientes), 5,7% apresentaram metástase a distância (dois pacientes, sendo um sem recidiva locorregional) e dois pacientes (5,7%) evoluíram com segundo tumor primário.

Sob o teste de homogeneidade (Tabela 3), os grupos mostraram-se semelhantes quanto a: distribuição por sexo ($p=0,270$), idade ($p=0,400$), margens livres (100%), invasão angiolinfática ($p=0,150$), espessura tumoral ($p=0,600$), número de linfonodos comprometidos ($p=0,570$), status do pescoço pN ($p=0,760$), estadiamento pN ($p=0,540$), extravasamento

extracapsular da metástase linfonodal ($p=0,730$), tratamentos adjuvantes com RDT ($p=0,580$) e QT ($p=0,640$). No entanto, observou-se desbalanço nos critérios de: localização dos sítios primários ($p=0,010$), invasão perineural ($p=0,030$), avaliação anatomopatológica da classificação T ($p=0,001$) e nos estádios precoces I e II ($p=0,020$).

No grupo ECS, 13 (37,1%) pacientes tiveram os tumores classificados como T1 e 22 como T2 (62,9%). A espessura tumoral variou de 0,1 a 3,9cm com a média de 1,1cm e o desvio-padrão de 0,8cm. A infiltração angiolinfática foi detectada em dois pacientes (5,7%) e a invasão perineural em outros dez (28,6%). Como descrito anteriormente, foram encontradas metástases ocultas em linfonodos cervicais em 17,1% dos casos (seis pacientes). Dos pacientes com linfonodos comprometidos, a incidência de extravasamento extracapsular das metástases linfonodais foi observada em 66,7% (quatro pacientes). No total, 82,9% dos tumores foram considerados como estádios I e II.

Durante o período de seguimento, observaram-se seis óbitos no grupo ECS; destes, quatro mortes foram relacionadas à doença neoplásica. No grupo BLS, observou-se dez óbitos, cinco destes relacionados à doença tumoral. A sobrevida global foi de 57,6% no grupo ECS e de 69,7% no grupo BLS ($p=0,521$ - teste de log-rank; Figura 6). A sobrevida livre de doença foi de 73,0% no grupo ECS e de 71,5% no grupo BLS ($p=0,753$ - teste de log-rank; Figura 7).

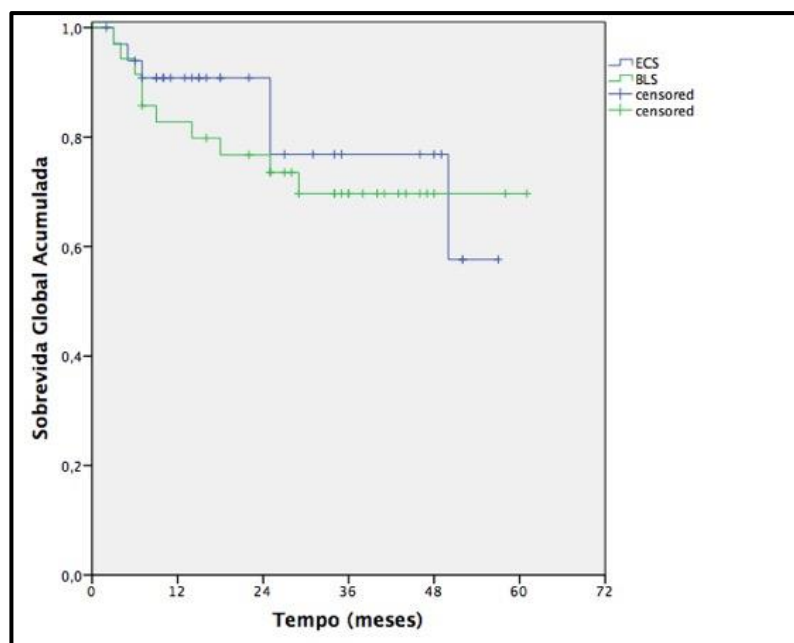


Figura 6. Sobrevida global acumulada de 57,6% para o grupo ECS e 69,7% para o BLS ($p=0,521$ - teste de log-rank).

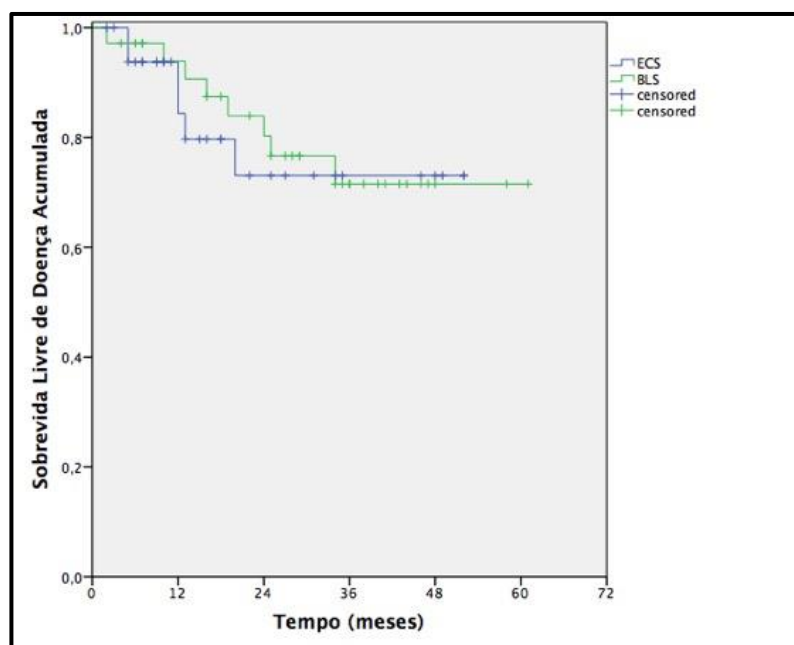


Figura 7. Sobrevida livre de doença acumulada de 73,0% para o grupo ECS e 71,5% para o grupo BLS ($p=0,753$ - teste de log-rank).

A avaliação como teste diagnóstico, demonstrou que a acurácia do linfonodo sentinela foi de 88,9% (IC95%: 73,4-97,0%; Figura 8), a sensibilidade de 77,8% (IC95%: 40,0-97,2%), a especificidade e o valor preditivo negativo de 100,0% (IC95%: 86,3-100,0%) e o valor preditivo positivo de 92,6% (IC95%: 81,7-99,9%).

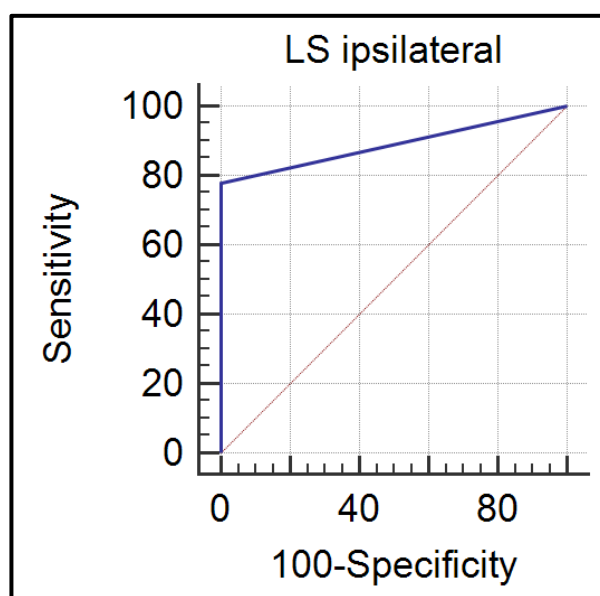


Figura 8. Curva ROC para avaliação diagnóstica da biópsia de linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral. Área sob a curva ROC = 0,889 (IC95%: 0,734-0,970).

5.2. AVALIAÇÃO TARDIA DA QUALIDADE DE VIDA

A avaliação da qualidade de vida com a aplicação do questionário da Universidade de Washington foi aplicada em 24 pacientes pelo mesmo entrevistador: 15 submetidos à BLS e nove ao ECS. As características de ambos os grupos estão demonstradas na Tabela 4.

Tabela 4. Dados descritivos e análise de homogeneidade dos pacientes submetidos a avaliação da qualidade de vida nos dois grupos: esvaziamento cervical seletivo (ECS) e a biópsia de linfonodo sentinela (BLS).

VARIÁVEL	BLS	ECS	P
DADOS DEMOGRÁFICOS			
Gênero masculino	10 (66,7%)	9 (100,0%)	0,118 ⁺
Idade (anos)*	62,6 ± 10,0	62,2 ± 9,3	0,953
Subsítio do tumor primário:			
Trígono retromolar	-	4 (44,4%)	0,002 ^{\$}
Lábio	-	1 (11,1%)	
Língua	13 (86,7%)	1 (11,1%)	
Palato duro	1 (6,7%)	-	
Assoalho da boca	1 (6,7%)	3 (33,3%)	
Estádio clínico T			
T1	12 (80,0%)	-	<0,001 ⁺
T2	3 (20,0%)	9 (100,0%)	
CARACTERÍSTICAS DO TUMOR:			
Invasão perineural	1 (7,1%)	2 (22,2%)	0,538 ⁺
Invasão angiolinfática	-	-	-
Espessura tumoral (cm)	0,6 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,001
Estádio pT:			
pT1	14 (93,3%)	2 (22,2%)	0,001 ^{\$}
pT2	1 (6,7%)	5 (55,6%)	
pT3	-	1 (11,1%)	
pT4a	-	1 (11,1%)	
Metástases linfonodais	-	5 (55,6%)	0,003 ⁺
Extravazamento extracapsular	-	2 (40,0%)	-
Estádio final			
I	14 (93,3%)	1 (11,1%)	<0,001 ^{\$}
II	1 (6,7%)	3 (33,3%)	
IV	-	5 (55,6%)	
SEGUIMENTO			
Radioterapia adjuvante	1 (6,7%)	6 (66,7%)	0,004 ⁺
Quimioterapia concomitante	-	1 (11,1%)	0,375 ⁺
Tempo de seguimento (meses)	31,7 ± 7,8	38,0 ± 5,9	-

Legenda: * Média ± desvio-padrão; + teste exato de Fisher, \$ teste de qui-quadrado e teste de Mann-Whitney nas demais análises.

Notou-se que os pacientes submetidos ao ECS apresentaram tumores relativamente maiores ($p < 0,001$), mais espessos ($p = 0,001$), de estádios patológicos maiores ($p = 0,001$), com mais metástases cervicais ($p = 0,003$) e receberam mais radioterapia adjuvante ($p = 0,004$), conforme detalhado na Tabela 4.

A comparação quanto aos escores de *performance status* avaliados pelas escalas de ECOG e KPS no momento da aplicação dos questionários, apesar de não terem sido estatisticamente significativas, demonstraram um

maior comprometimento tardio dos pacientes submetidos ao ECS quando comparados àqueles que sofreram a BLS (Figuras 9 e 10).

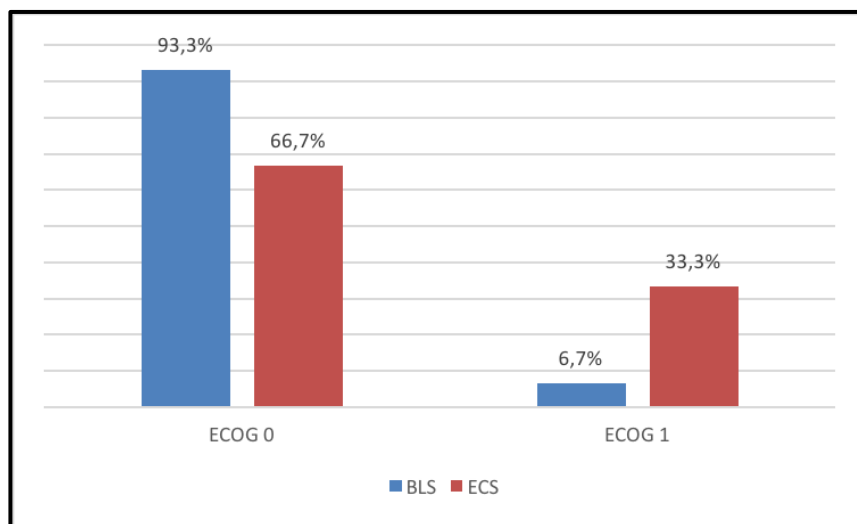


Figura 9. Distribuição da escala de *performance status* de ECOG dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). $p=0,130$ - teste exato de Fisher.

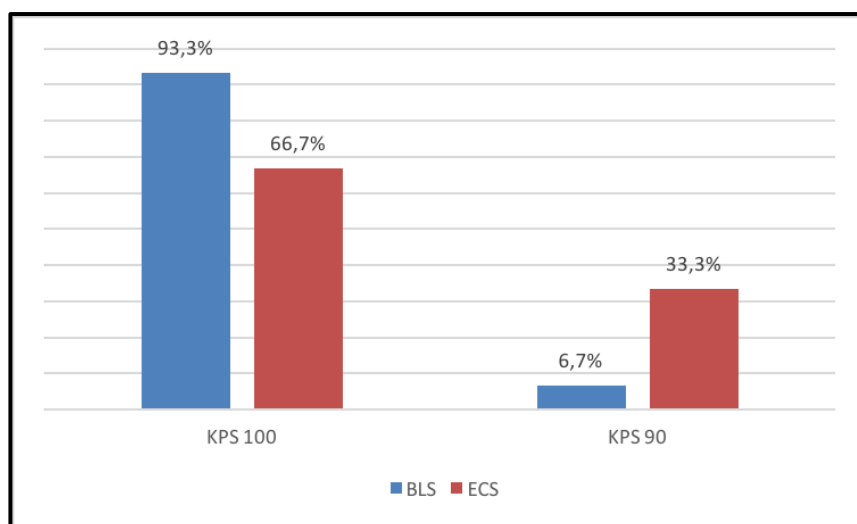


Figura 10. Distribuição da escala de *performance status* de KPS dos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). $p=0,130$ - teste exato de Fisher.

A avaliação do questionário UW-QOL demonstrou uma piora tardia dos domínios aparência ($p=0,035$) e mastigação ($p=0,041$), além de uma queda de aproximadamente 10% na média final ($p=0,025$) nos pacientes submetidos ao ECS quando comparados àqueles submetidos à BLS. Os dados completos de todos os domínios do questionário de qualidade de vida são detalhados na Tabela 5 e nas Figuras 11 e 12.

Tabela 5. Avaliação comparativa dos domínios do questionário UW-QOL nos grupos submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) e à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).

Domínio	BLS	ECS	P*
Dor	88,3 ± 22,9	91,7 ± 17,7	0,861
Aparência	93,3 ± 14,8	80,6 ± 11,0	0,035
Atividade	86,7 ± 29,7	83,3 ± 17,7	0,318
Recreação	90,0 ± 26,4	86,1 ± 18,2	0,379
Deglutição	93,3 ± 18,7	89,0 ± 16,5	0,482
Mastigação	86,7 ± 22,9	56,7 ± 30,0	0,041
Fala	86,8 ± 16,7	81,7 ± 17,4	0,558
Ombro	91,1 ± 26,6	85,3 ± 17,4	0,263
Paladar	82,2 ± 33,1	59,2 ± 36,5	0,138
Saliva	84,5 ± 30,5	63,0 ± 26,2	0,055
Humor	91,7 ± 18,1	88,9 ± 18,2	0,682
Ansiedade	91,2 ± 15,1	81,6 ± 24,2	0,411
MÉDIA	88,8 ± 18,0	78,9 ± 11,5	0,025

Valores descritos pela média ± desvio-padrão.

* teste de Mann-Whitney

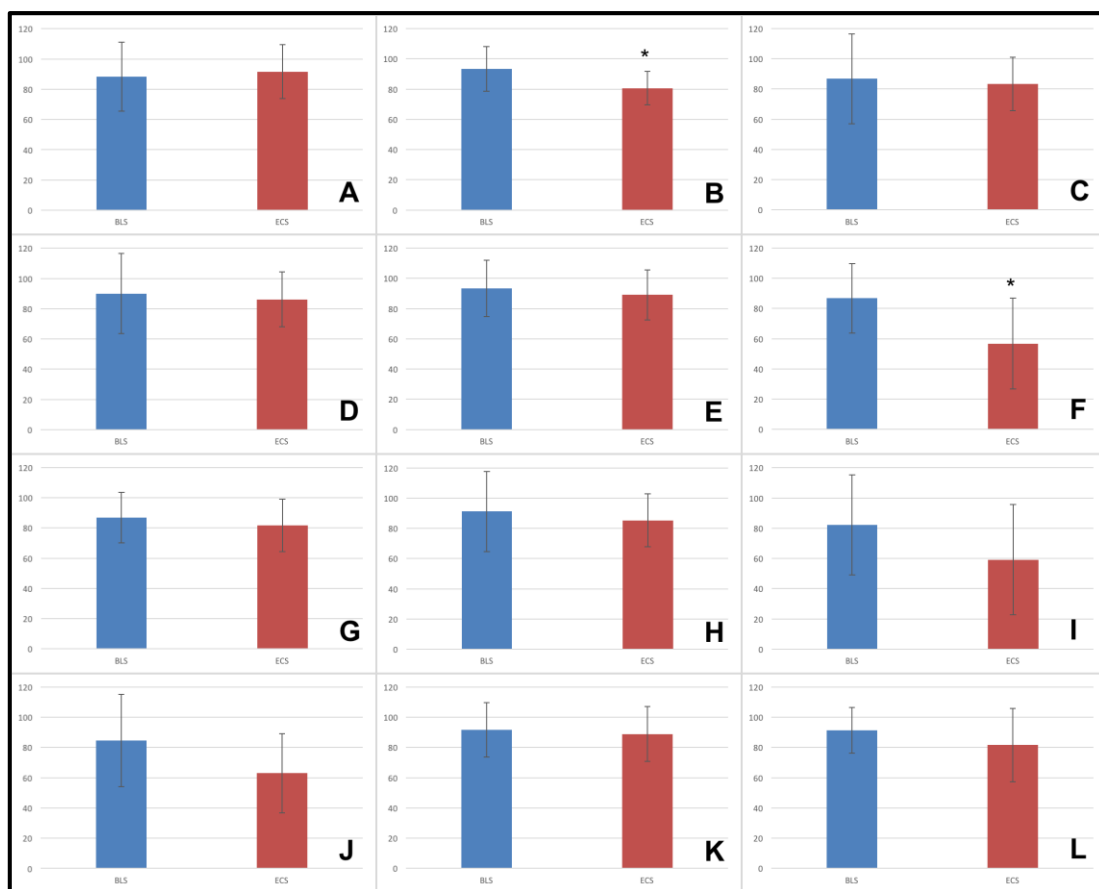


Figura 11. Avaliação dos domínios do questionário UW-QOL (A: dor; B: aparência; C: atividade; D: recreação; E: deglutição; F: mastigação; G: fala; H: ombro; I: paladar; J: saliva; K: humor; L: ansiedade) nos pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela (BLS) ou ao esvaziamento cervical seletivo (ECS). * $p < 0,05$ - teste de Mann-Whitney.

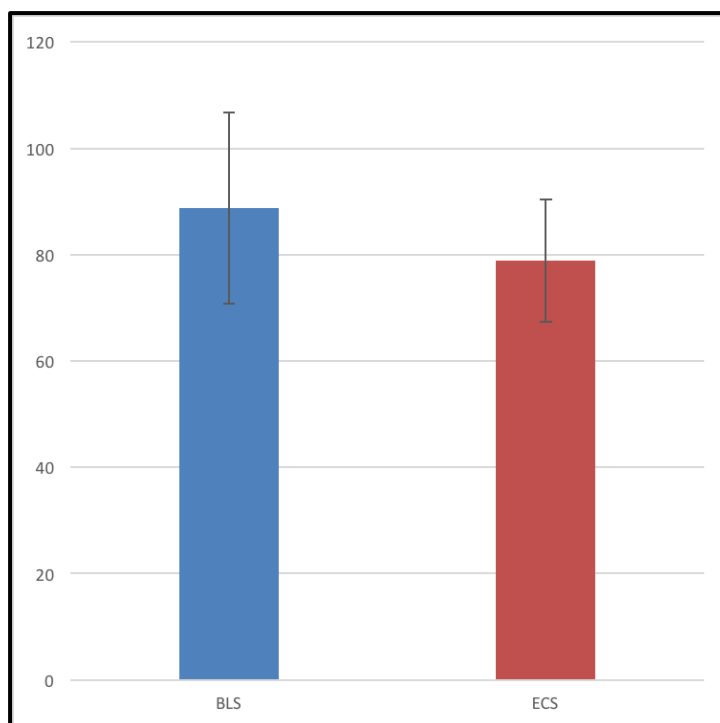


Figura 12. Menor média final no questionário UW-QOL nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS; $78,9 \pm 11,5$), quando comparados à biópsia de linfonodo sentinela (BLS; $88,8 \pm 18,0$). $p=0,025$ - teste de Mann-Whitney.

A avaliação das questões qualitativas do questionário UW-QOL referente aos sete últimos dias, a maioria dos pacientes de ambos os grupos classificou a qualidade de vida como “boa”, porém nenhum dos pacientes submetidos ao ECS referiram uma qualidade de vida “excelente” e apenas um como “muito boa” (Figura 13). Em nenhum dos dois grupos houve respostas como “ruim” ou “muito ruim”.

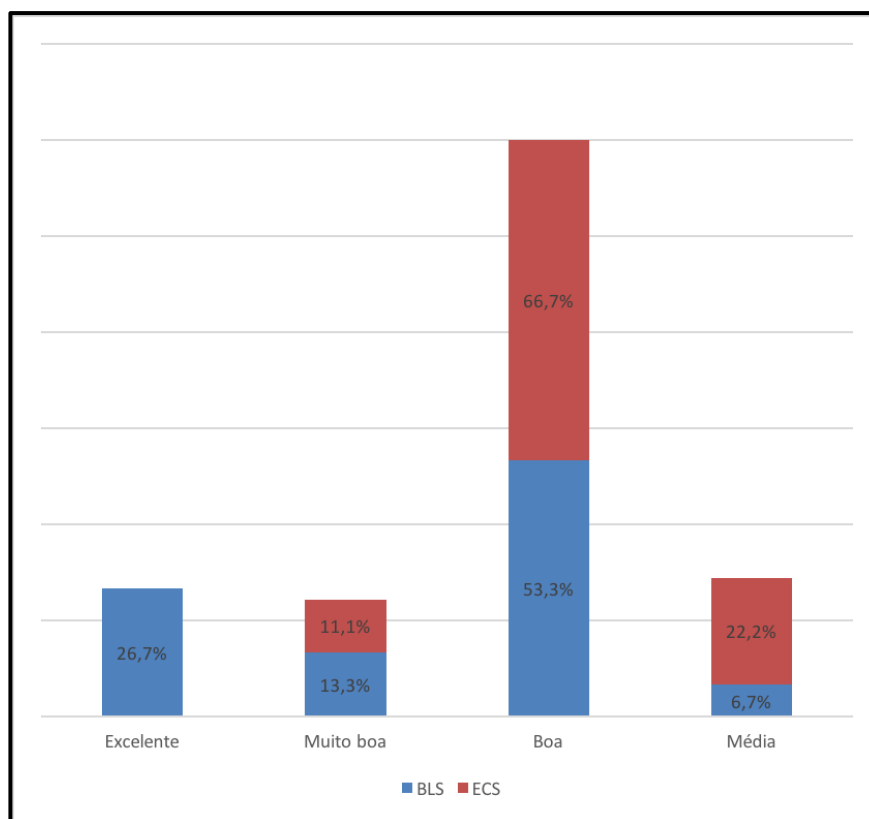


Figura 13. Avaliação qualitativa da qualidade de vida nos últimos sete dias nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) ou à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).

Quando questionados quanto a tudo que contribui com a qualidade de vida do indivíduo nos últimos sete dias, o que inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para a satisfação do indivíduo com a vida, nenhum paciente de ambos os grupos classificou a qualidade de vida como “ruim” ou “muito ruim”. Da mesma forma que a questão anterior, nenhum dos pacientes submetidos ao ECS referiram uma qualidade de vida “excelente” ou “muito boa” (Figura 14).

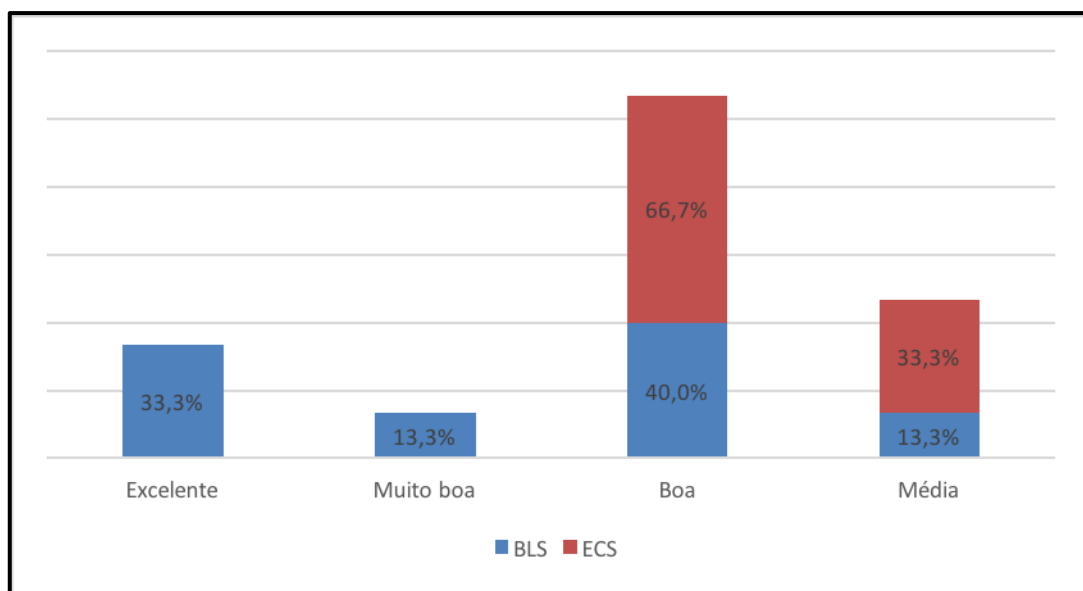


Figura 14. Avaliação qualitativa da qualidade de vida em diversos aspectos nos últimos sete dias nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo (ECS) ou à biópsia de linfonodo sentinela (BLS).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A operação de esvaziamento cervical trouxe um impacto positivo na sobrevida de pacientes portadores de cânceres em região da cabeça e pescoço durante quase um século^{10, 112}. De tão icônico, o procedimento transformou-se na operação símbolo da Cirurgia de Cabeça e Pescoço^{84, 113}. No entanto, desde a sua descrição inicial na literatura inglesa em 1906 por George W. Crile^{114, 115}, surgiram propostas de modificações derivadas a partir da operação original, o esvaziamento radical clássico. Estas alterações visaram restringir a extensão da ressecção, tanto das estruturas linfáticas como das não linfáticas, visando a redução da morbidade associada ao procedimento^{116, 117}.

No caso dos pacientes portadores de tumores precoces da cavidade oral e com o pescoço clinicamente negativo, ao aplicar-se o racional de que as metástases ocultas podem ocorrer em 20 a 30% dos casos, o montante dos pacientes que não se beneficiariam do ECS corresponderia a mais de dois terços dos casos e ainda com o risco de sofrerem as complicações do procedimento^{5, 8}. A BLS possui os requisitos para preencher esta lacuna, uma vez que o seu intuito é promover a remoção cirúrgica dos linfonodos realmente com risco de comprometimento pela doença, poupando-se o paciente de disseções mais amplas, eventualmente não terapêuticas, minimizando o risco de sequelas associadas ao tratamento^{15, 118}.

O conceito de que um linfonodo ou um restrito grupo de linfonodos é inicialmente acometido por micrometástases, antes de uma disseminação linfonodal mais extensa da doença, foi teorizado por Cabañas em 1977 para o carcinoma peniano⁹⁵. A este linfonodo ou a este grupo de linfonodos deu-se o nome de linfonodo(s) sentinela(s). Mais tarde, esta teoria foi aplicada para os melanomas e detalhada por Morton^{96, 119}. Com o sucesso observado em melanoma e em câncer de mama, a BLS credenciou-se para ser utilizada no tratamento dos carcinomas da cabeça e pescoço^{120, 121}. No caso específico da cavidade oral, pelo acesso facilitado para a injeção do radiofármaco no tumor primário, este sítio adquire o *status* de candidato ideal para a aplicação do método¹²²⁻¹²⁴. Vários trabalhos foram publicados relatando adaptações e validações das técnicas do mapeamento intra-operatório dos linfonodos^{17, 125}. Em 2001, ocorreu a Primeira Conferência Internacional em Linfonodo Sentinela aplicada à Cirurgia de Cabeça e Pescoço para troca de experiências em Glasgow, no Reino Unido⁷⁴. Os resultados obtidos nos diversos centros participantes demonstraram que o método possui a mesma sensibilidade para estadiamento de pescoços clinicamente negativos em comparação com o esvaziamento cervical seletivo. Em 2016, realizou-se a 7ª Conferência na cidade de Roma, com validação destes resultados através de casuísticas robustas de diversos centros, principalmente da Europa e apresentação de propostas de novas metodologias para aumentar a acurácia do método com a utilização de novos radiofármacos, fluoresceína e navegação intraoperatoria radioguiada¹²⁶.

Na nossa instituição, a implantação do método foi possível pela agregação dos serviços de referência em Cirurgia de Cabeça e Pescoço,

Anatomia Patológica e de Medicina Nuclear. A associação do SPECT-CT à linfocintilografia é relativamente recente. A técnica foi utilizada em pacientes com tumores de boca no trabalho de Khafif *et al.* em 2006¹²⁷. Na coorte cirúrgica descrita por Haerle *et al.*, os autores tiveram a forte impressão de que os procedimentos foram facilitados e abreviados com a orientação topográfica pré-operatória dos linfonodos sentinelas¹²⁸. Compartilhamos da mesma a impressão para explicar os resultados obtidos. Objetivamente, tivemos um pareamento perfeito entre os níveis e os lados de captação do SPECT-CT e do gamma-probe em 100% dos casos.

No nosso estudo, a BLS mostrou-se muito confiável como método diagnóstico para a detecção de micrometástases, com a sensibilidade e a especificidade elevadas (77,8% e 100,0%, respectivamente) e respeitáveis valores preditivos: positivo de 92,6% e negativo de 100,0%, resultados estes em conformidade com a literatura pesquisada¹²⁸⁻¹³¹.

Dos casos que evoluíram para óbito, tivemos quatro pacientes que apresentaram segundos tumores primários (dois do esôfago, um do pâncreas e um do cólon). No grupo BLS, dois pacientes pNs0 apresentaram recidiva cervical contralateral ao linfonodo sentinela; um em vigência da radioterapia, de forma rapidamente progressiva, sem tempo de realizar um resgate cirúrgico; outro foi submetido a uma operação de resgate de grande porte incluindo mandibulectomia e está atualmente em seguimento clínico, sem evidências de doença na última consulta. Apenas um paciente do grupo BLS pNs0 apresentou recidiva homolateral ao linfonodo sentinela biopsiado, caracterizando um caso falso-negativo. Tal paciente foi submetido a resgate cirúrgico mas acabou evoluindo a óbito pela doença.

Os resultados semelhantes obtidos entre os grupos BLS e ECS no que tange a sobrevida global e sobrevida livre de doença, associado ao reduzido número de casos falso-negativos observados até o presente momento, credencia a BLS como conduta padrão em um futuro próximo nos serviços detentores das condições necessárias para a adequada reprodutibilidade do método. Vemos, como condição mais importante para o sucesso do método, a boa integração entre os serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Anatomia Patológica e Medicina Nuclear. O SPECT-CT, apesar de ter se mostrado de grande valia na nossa experiência, não deve ser considerado como condição indispensável para a implantação do método. A linfocintilografia planar pode orientar o cirurgião da posição dos linfonodos captantes, principalmente sua lateralidade. A utilização adequada do gamma-probe no intraoperatório constitui elemento fundamental para a identificação do(s) linfonodo(s) sentinela(s) e não deve ser substituída nem mesmo associada à injeção de azul patente, procedimento abandonado por quase todos os serviços de grande experiência¹³². O exame intraoperatório de congelação do linfonodo sentinela na tentativa de evitar o segundo procedimento nos pacientes com linfonodo sentinela positivo é conduta controversa e não é utilizada pela maioria dos serviços, em virtude das limitações técnicas deste método na identificação de micrometástases e do risco da perda de material para um adequado estudo anatomopatológico definitivo¹³².

Nosso trabalho contribui para a literatura na medida que comprova que a BLS é comparável ao ECS no que tange aos resultados do tratamento oncológico e à acurácia de detecção de micrometástases em pacientes

portadores de carcinoma epidermoide da cavidade oral T1/T2N0. Não há, na literatura consultada, publicação semelhante ao estudo aqui apresentado. A crítica ao nosso trabalho é a desproporção entre casos pT1 e pT2 entre os dois grupos, com preponderância dos primeiros no grupo BLS, ao contrário do grupo ECS no qual predominaram os casos pT2. Explica-se esta discrepância pelo fato de que muitos casos T2 foram direcionados para o grupo ECS pois, devido a espessura do tumor primário, onde não era possível uma ressecção oncológica segura por via transoral, sendo necessária uma abordagem combinada oro-cervical, condição de exclusão para a realização da BLS no nosso serviço.

Entendemos que, para uma confirmação à luz da medicina baseada em evidências, necessitar-se-ia de uma pesquisa clínica randomicamente controlada, comparando os tratamentos convencional e alternativo, usando por exemplo um desenho de não inferioridade¹³³. Questionamos, porém, se tal estudo seria factível, mesmo em nível multi-institucional, uma vez que o número de pacientes necessários em cada braço da pesquisa seria muito elevado, associado à carência de casos precoces elegíveis para o método. Associa-se a este fato, a discussão ética em randomizar este grupo de pacientes, oferecendo para grande parte deles um tratamento com maior morbidade e resultados oncológicos semelhantes, como já demonstrado pela literatura e pelos resultados aqui apresentados.

O tratamento para o câncer de cabeça e pescoço, pela própria localização anatômica, pode acarretar alterações significativas em funções vitais relacionadas à alimentação, comunicação e interação social dos indivíduos. Tendo em vista esse cenário, os tratamentos propostos nas

últimas décadas visam também minimizar a morbidade para cada paciente. Essa morbidade causada pode ou não refletir em alteração da qualidade de vida. Nesse sentido, os questionários de qualidade de vida mostram fundamental importância, incorporando o ponto de vista do paciente e focalizando o tratamento no paciente mais do que na doença^{77, 134}.

No trabalho em questão, todos os pacientes foram avaliados em um período mínimo de 36 meses após o término do tratamento oncológico. Nesse período, as sequelas foram minimizadas pela própria adaptação e pelos programas de reabilitação, fazendo com que ocorra estabilidade nos escores do questionário^{104, 135}.

Os dois grupos apresentaram características semelhantes em relação à idade e gênero, fatores que influenciam nas respostas do questionário. Os indivíduos masculinos e jovens apresentam, sabidamente, melhores escores nos testes de qualidade de vida¹³⁶.

Houve diferença significativa entre os grupos em relação à qualidade de vida. Estatisticamente, o grupo submetido à BLS apresentou uma qualidade de vida superior ao grupo do ECS. Nos testes de *performance status* do KPS e ECOG, vemos uma tendência a diferença entre os grupos, assim como nas questões qualitativas do questionário, corroborando com os achados de uma significativa melhor qualidade de vida nos pacientes submetidos à BLS.

Não houve diferença significativa em relação aos domínios questionados entre os dois grupos, exceto em aparência e mastigação. O grupo do ECS, apresentou pior qualidade de vida nos dois domínios citados. Os achados em relação à aparência podem ser explicados pela própria

incisão cervical, uma alteração estética maior. Em relação à mastigação, os pacientes submetidos ao ECS também apresentaram significativamente menores escores no questionário. Isso pode estar associado ao fato de que o grupo do ECS apresentou maior necessidade de adjuvância pós-operatória. Segundo a literatura, a radioterapia é a maior causa desse sintoma. Porém, a radioterapia não compromete somente a mastigação. Nos domínios de saliva e deglutição também seriam esperadas diferenças entre os grupos, dessa forma, o resultado encontrado pode estar associado ao procedimento cirúrgico em si, mais extenso no grupo ECS^{105, 137}.

É importante ressaltar que o domínio relacionado ao ombro do paciente não mostrou diferença significativa entre os grupos. A lesão do nervo acessório é um dos riscos do ECS minimizado na BLS. Porém, esses achados podem ser atribuídos tanto à percepção do paciente sobre o que realmente representa “dor no ombro”, quanto a um número reduzido de pacientes avaliados, principalmente no grupo do ECS.

O questionário foi aplicado a todos pacientes pelo mesmo observador. Não foram respondidos questionamentos em relação às perguntas na intenção de não gerar viés ao estudo. Porém, foi observado que os pacientes se beneficiariam de esclarecimentos. Apesar de o questionário da Universidade de Washington ser validado para uso no Brasil, algumas questões podem ser erroneamente interpretadas. Por exemplo, alguns pacientes confundiam “dor no ombro” com cervicalgia, alterando, possivelmente, os resultados em relação ao domínio “ombro”.

O número reduzido de pacientes submetidos ao questionário é reflexo de uma porcentagem estrita de pacientes com CECCO que se enquadram no

estudo, visto que a apresentação em estadios iniciais do CECCO representa uma minoria dos casos diagnosticados no Brasil.

O tratamento médico na área da oncologia visa, em primeiro lugar, aumentar a sobrevida dos pacientes. Porém, a medicina evolui no sentido de minimizar as sequelas e complicações do tratamento. A associação desses dois objetivos é fundamental na área de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, visto que as deformidades físicas e sequelas cirúrgicas não são raras. Nesse sentido, a técnica de linfonodo sentinela deve se tornar uma rotina no manejo do carcinoma epidermoide inicial da cavidade oral, tanto em relação à segurança oncológica demonstrada, quanto em relação à melhor qualidade de vida apresentada.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Os pacientes com carcinoma epidermoide precoce da cavidade oral submetidos à biópsia de linfonodo sentinela apresentaram melhores índices tardios de qualidade de vida geral, principalmente quanto à aparência e à mastigação, esta última possivelmente influenciada pela radioterapia adjuvante, que foi mais prevalente no grupo submetido ao ECS.

A biópsia de linfonodo sentinela demonstrou ser um procedimento oncológicamente seguro em comparação ao esvaziamento cervical seletivo, com taxas semelhantes de sobrevida global e livre de doença a longo prazo.

8. ANEXOS

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



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/02/2015, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 018/15 intitulado: “IMPACTO DO MÉTODO DE LINFONODO SENTINELA NA QUALIDADE DE VIDA E NO RESULTADO ONCOLÓGICO DOS PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CAVIDADE ORAL (T1/T2N0)” 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 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Fábio Roberto Pinto

Pesquisador (a) Executante: Marco Roberto Seferin

CEP-FMUSP, 10 de Abril de 2015.

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



USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 04 de Novembro de 2015, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **018/15**, intitulado: **“Impacto do Método de Linfonodo Sentinela na Qualidade de Vida e no Resultado Oncológico dos Pacientes com Carcinoma Epidermóide de Cavidade Oral (T1/T2N0)”** apresentado pelo **CIRURGIA**.

• **Troca de Pesquisador Responsável**

Pesquisador (a) Responsável: **Leandro Luongo de Matos**

CEP-FMUSP, 04 de Novembro de 2015

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huber M, Tantiwongkosi B. Oral and Oropharyngeal Cancer. *Med Clin N Am.* 2014;98:1299-321.
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet.* 2008;371(9625):1695-709.
3. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(1):5-9.
4. Kuriakose MA, Trivedi NP. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(2):100-10.
5. d'Alessandro AF, Pinto FR, Lin CS, Kulcsar MA, Cernea CR, Brandao LG, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma: factors related to occult lymph node metastasis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):248-54.
6. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(6):787-93.
7. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):379-96.

8. Rodrigo JSJea. Management of the clinically negative neck in early stage head and neck cancers after transoral resection. *Head Neck*. 2010;33:1210-9.
9. Boscke R, Cakir BD, Hoffmann AS, Wiegand S, Quetz J, Meyer JE. Outcome after elective neck dissection and observation for the treatment of the clinically node-negative neck (cN0) in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(3):567-74.
10. Chummun S, McLean NR, Ragbir M. Surgical education: neck dissection. *Br J Plast Surg*. 2004;57(7):610-23.
11. Fakhri A, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg*. 1989;158:309-13.
12. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncol*. 2008;44(12):1134-8.
13. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9.
14. Elsheikh MN, Rinaldo A, Ferlito A, Fagan JJ, Suarez C, Lowry J, et al. Elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: is dissection of sublevel IIB necessary? *Oral Oncol*. 2008;44(3):216-9.

15. Kuntz AL, Weymuller Jr EA. Impact of Neck Dissection on Quality of Life. *Laryngoscope*. 1999;109:1334-8.
16. Martin H, Del Valle B, Erhlich H, Cahan WG. Neck Dissection. *Cancer*. 1951:441-99.
17. Civantos FJ, Stoeckli SJ, Takes RP, Woolgar JA, de Bree R, Paleri V, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2010? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(6):839-44.
18. Hart R, et al. Sentinel lymph node biopsy in N0 SCC of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:34-8.
19. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009;31(6):748-58.
20. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suarez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(7):1001-17.
21. Garnis C, Chari R, Buys TP, Zhang L, Ng RT, Rosin MP, et al. Genomic imbalances in precancerous tissues signal oral cancer risk. *Mol Cancer*. 2009;8:50.
22. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol*. 2009;1:11.

23. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanu M. *Cancer incidence in five continents*. Lyon, França: IARC Scientific Publications; 2007.
24. Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KA, Ogden G, Macpherson LM. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999) -- recent trends and regional variation. *Oral Oncol*. 2006;42(6):586-92.
25. INCA INdC-. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, Brasil: INCA; 2011.
26. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol*. 2014;50(5):387-403.
27. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, et al. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer*. 2010;127(1):160-71.
28. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):633-41.
29. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931-91.
30. Zigon G, Berrino F, Gatta G, Sanchez MJ, van Dijk B, Van Eycken E, et al. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population-based study. *Ann Oncol*. 2011;22(1):165-74.

31. Brenner H, Francisci S, de Angelis R, Marcos-Gragera R, Verdecchia A, Gatta G, et al. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):1028-41.
32. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):165-73.
33. de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck*. 2010;32(3):357-67.
34. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-50.
35. Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1827-31.
36. Rahman M, Sakamoto J, Fukui T. Calculation of population attributable risk for bidi smoking and oral cancer in south Asia. *Prev Med*. 2005;40(5):510-4.
37. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):667-75.

38. Sauvaget C, Ramadas K, Thara S, Thomas G, Sankaranarayanan R. Tobacco chewing in India. *Int J Epidemiol.* 2008;37(6):1242-5.
39. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1700-5.
40. Cancela Mde C, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F, et al. Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37(4):342-9.
41. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer.* 2003;105(5):681-6.
42. Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, et al. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol.* 2008;44(5):446-54.
43. Reis SR, Sadigursky M, Andrade MG, Soares LP, Espirito Santo AR, Vilas Boas DS. [Genotoxic effect of ethanol on oral mucosa cells]. *Pesqui Odontol Bras.* 2002;16(3):221-5.
44. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human

papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2465-72.

45. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol*. 1999;35(4):375-8.

46. Marchioni DL, Fisberg RM, do Rosario M, Latorre DO, Wunsch V. Diet and cancer of oral cavity and pharynx: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *IARC Sci Publ*. 2002;156:559-61.

47. Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol*. 2009;45(6):461-7.

48. Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1161-70.

49. Guneri P, Cankaya H, Yavuzer A, Guneri EA, Erisen L, Ozkul D, et al. Primary oral cancer in a Turkish population sample: association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition. *Oral Oncol*. 2005;41(10):1005-12.

50. Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck*. 2004;26(1):31-8.

51. Taghavi N, Yazdi I. Type of food and risk of oral cancer. *Arch Iran Med.* 2007;10(2):227-32.
52. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1998;34(4):284-91.
53. Warnakulasuriya S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent.* 2009;10(1):4-5.
54. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):324-34.
55. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2009;124(2):394-401.
56. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Chicago: Springer; 2017.
57. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M, Jr., Suarez C, et al. Future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck.* 2010;32(12):1693-711.
58. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol.* 2002;38(8):747-51.

59. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(1):65-70.
60. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, et al. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer.* 2003;97(6):1464-70.
61. Woolgar JA, Vaughan ED, Scott J, Brown JS. Pathological findings in clinically false-negative and false-positive neck dissections for oral carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76(4):237-44.
62. 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.
63. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer.* 2003;98(3):508-15.
64. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, et al. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg.* 2003;185(3):278-84.
65. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 2003;39(2):130-7.

66. Genden EM, Ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A, Scully C. Neck disease and distant metastases. *Oral Oncol.* 2003;39(3):207-12.
67. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994;168(5):494-8.
68. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Jr., Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope.* 1990;100(1):54-9.
69. Gor DM, Langer JE, Loevner LA. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. *Radiol Clin North Am.* 2006;44(1):101-10, viii.
70. Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):197-201.
71. Atula T, Hunter KD, Cooper LA, Shoaib T, Ross GL, Soutar DS. Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(5):532-8.
72. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by

positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(12):1322-8.

73. Takes RP, Knecht P, Manni JJ, Meeuwis CA, Marres HA, Spoelstra HA, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. *Radiology.* 1996;198(3):819-23.

74. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Bessent RG, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and Adoption of a Multicenter Trial Protocol. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:406-10.

75. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1136-43.

76. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990;160(4):405-9.

77. Kluthcovsky ACGC, Kluthcovsky FA. O Whoqol-Bref, um instrumento para avaliar qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2009;31(3).

78. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994;168(5):391-4.

79. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, Shoaib T, Camilleri I, Robertson AG, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(7):690-6.
80. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Silver CE. Neck dissection: past, present and future? *J Laryngol Otol*. 2006;120(2):87-92.
81. Fisch UP, Sigel ME. Cervical Lymphatic System as Visualized by Lymphography. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964;73:870-82.
82. Suárez O. Le probleme chirurgical du cancer du larynx. *Ann Otolaryngol*. 1962;79:22-34.
83. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(5):975-87.
84. 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. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1991;117(6):601-5.
85. 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.

86. 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.
87. Ross GL, Shoaib T. Role of sentinel node biopsy in the management and staging of the N0 neck. *Odontology.* 2005;93(1):1-6.
88. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999;21(8):728-33.
89. von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T, Ross G. Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64(4):268-74.
90. Shoaib T, Soutar DS, Macdonald DG, Gray HW, Ross GL. The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg.* 2005;58(6):790-4.
91. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck.* 2009;31(4):503-12.
92. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(2):213-8.

93. Leipzig B, Suen JY, English JL, Barnes J, Hooper M. Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *Am J Surg.* 1983;146(4):526-30.
94. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-8.
95. Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-66.
96. Morton D, Wen D, Wong J, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
97. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):33-41.
98. Pitman KT, Johnson JT, Edington H, Barnes EL, Day R, Wagner RL, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(7):790-3.
99. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope.* 2006;112(3 Pt 2 Suppl 109):1-15.
100. Civantos F, Jr., Zitsch R, Bared A, Amin A. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2008;97(8):683-90.

101. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(8):920-4.
102. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19(1):14-9.
103. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* 1998;28(3):551-8.
104. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AV, de Melo RL, Correia LM, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(10):1209-13.
105. Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg.* 2003;27(7):884-9.
106. Specht L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. *Support Care Cancer.* 2002;10(1):36-9.
107. Ringash J, Bezjak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. *Head Neck.* 2001;23(3):201-13.
108. Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. A comparison between the University of Washington Head and Neck Disease-Specific measure and

the Medical Short Form 36, EORTC QOQ-C33 and EORTC Head and Neck
35. *Oral Oncol.* 1998;34(5):361-72.

109. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol.* 2007;43(9):843-68.

110. Weymuller EA, Jr., Alsarraf R, Yueh B, Deleyiannis FW, Coltrera MD. Analysis of the performance characteristics of the University of Washington Quality of Life instrument and its modification (UW-QOL-R). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(5):489-93.

111. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Furia CL, Toyota J, McDowell JA, et al. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2006;28(12):1115-21.

112. Pagedar NA, Gilbert RW. Selective neck dissection: a review of the evidence. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):416-20.

113. Martin H, B DV, Ehrlich H, Cahan W. Neck Dissection. *Cancer.* 1950:441-99.

114. Crile G. Excision of Cancer of the Head and Neck With Special Reference to the Plan of Dissection Based on One Hundred and Thirty-two Operation. *JAMA* 1906;47:1780-4.

115. Silver C, al e. Crile's neck dissection. *The Laryngoscope.* 2007;117:1974-7.

116. Bocca E, et al. Functional neck dissection: An evaluation and review of 843 cases. *The Laryngoscope*. 1984;94:942-5.
117. Shaha AR. Neck dissection: an operation in evolution. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):22.
118. Saki N, Nikakhlagh S. *Complications of Neck Dissection*. Neck Dissection – Clinical Application and Recent Advances: Intech; 2012. p. 61-8.
119. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. *Annals of Surgery*. 1999;230:453-65.
120. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: How it started. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2000;30:4-10.
121. Alazraki N, Eshima D, Eshima L, Herda S, Murray D, Vansant J, et al. Lymphoscintigraphy the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma breast cancer and other potential cancers. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1997;27:55-67.
122. Amézaga J, et al. Diagnostic efficacy of sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Cohort study and meta analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(E235-43).
123. Chiesa F, Mauri S, Grana C, Tradati N, Calabrese L, Ansarin M, et al. Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? *Surgery*. 2000;128:16-21.

124. Civantos FJ, Werner JA, Bared A. Sentinel node biopsy in cancer of the oral cavity. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;16(4):275-85.
125. Civantos F, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Accurately Stages the Regional Lymph Nodes for T1 T2 Oral Squamous Cell Carcinomas Results of a Prospective Multi Institutional Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1395-400.
126. Vigili MG, Tartaglione G. 7th International Symposium on Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Cancer 2016. Available from: <http://www.seventhsnb.com/contents-topics/>.
127. Khafif A, Schneebaum S, Fliss DM, Lerman H, Metser U, Ben-Yosef R, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(10):874-9.
128. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3118-24.
129. Nieuwenhuis EJ, van der Waal I, Leemans CR, Kummer A, Pijpers R, Castelijns JA, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2005;27(2):150-8.

130. Khafif RA, Rafla S, Tepper P, Attie JN, Gelbfish GA. Effectiveness of radiotherapy with radical neck dissection in cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(2):196-9.
131. Christensen A, Juhl K, Charabi B, Mortensen J, Kiss K, Kjaer A, et al. Feasibility of Real-Time Near-Infrared Fluorescence Tracer Imaging in Sentinel Node Biopsy for Oral Cavity Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2015.
132. Civantos FJ, Gomez C, Duque C, Pedroso F, Goodwin WJ, Weed DT, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with PET scan and immunohistochemistry. *Head Neck.* 2003;25(1):1-9.
133. Pinto VF. Estudos clínicos de não-inferioridade: fundamentos e controvérsias. *J Vasc Bras* 2010;9:145-51.
134. Kluthcovsky ACGC, Takayanagui AM. Qualidade de vida - aspectos conceituais. *Rev Salus.* 2010;1(1).
135. Rogers SN, Lowe D, Yueh B, Weymuller EA, Jr. The physical function and social-emotional function subscales of the University of Washington Quality of Life Questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(4):352-7.
136. Andrade FP, Antunes JL, Durazzo MD. Evaluation of the quality of life of patients with oral cancer in Brazil. *Braz Oral Res.* 2006;20(4):290-6.
137. Amar A, Rapoport A. Qualidade de vida e prognóstico nos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(3):400-3.

10. APÊNCIDES

10.1. APÊNDICE 1 - Versão validada em português do questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington

Questionário de qualidade de vida da Universidade de Washington

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida durante os últimos sete dias. Por favor, responda a todas as questões marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa [])

100 [] Eu não tenho dor

75 [] Há dor leve não necessitando de medicação

50 [] Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente

25 [] Eu tenho dor severa controlada somente com medicamentos controlados

0 [] Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa [])

100 [] Não há mudança na minha aparência

75 [] A mudança na minha aparência é mínima

50 [] Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo

25 [] Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência

0 [] Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa [])

100 [] Eu estou tão ativo quanto sempre estive

75 [] Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não freqüentemente

50 [] Eu estou freqüentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades embora eu ainda saia de casa

25 [] Eu não saio de casa porque eu não tenho força

0 [] Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa [])

100 [] Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa

75 [] Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir

50 [] Há muitas vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso

25 [] Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV

0 [] Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa [])

100 [] Eu posso engolir tão bem como sempre

67 [] Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

33 [] Eu posso engolir somente comidas líquidas

0 [] Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa [])

100 [] Eu posso mastigar tão bem como sempre

50 [] Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas

0 [] Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa [])

100 [] Minha fala é a mesma de sempre

67 [] Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone

33 [] Somente minha família e amigos podem me entender

0 [] Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa [])

100 [] Eu não tenho problemas com meu ombro

67 [] Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força

33 [] Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho

0 [] Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa [])

100 [] Eu sinto sabor da comida normalmente

67 [] Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente

33 [] Eu posso sentir o sabor de algumas comidas

0 [] Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa [])

100 [] Minha saliva é de consistência normal

67 [] Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente

33 [] Eu tenho muito pouca saliva

0 [] Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa [])

100 [] Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer

75 [] Meu humor é geralmente bom e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente

50 [] Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer

25 [] Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer

0 [] Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa [])

100 [] Eu não estou ansioso por causa do meu câncer

67 [] Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer

33 [] Eu estou ansioso por causa do meu câncer

0 [] Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

13. Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias? Marque [] em até 3 alternativas

[] Dor [] Deglutição [] Paladar

[] Aparência [] Mastigação [] Saliva

[] Atividade [] Fala [] Humor

[] Recreação [] Ombro [] Ansiedade

Questões gerais

14. Comparado com o mês antes de você desenvolver o câncer, como você classificaria sua qualidade de vida relacionada à saúde (marque uma alternativa: [])

[] Muito melhor

[] Um pouco melhor

[] Mais ou menos o mesmo

[] Um pouco pior

[] Muito pior

Em geral, você poderia dizer que sua qualidade de vida relacionada à saúde nos últimos 7 dias tem sido: (marque uma alternativa [])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

De um modo geral a qualidade de vida inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para sua satisfação com a vida. Considerando tudo em sua vida que contribui para seu bem-estar pessoal, classifique a sua qualidade de vida em geral durante os últimos 7 dias. (marque uma alternativa: [])

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim
- Muito ruim

Por favor, descreva quaisquer outros problemas (médicos ou não médicos) que são importantes para sua qualidade de vida e que não tenham sido adequadamente mencionados pelas nossas perguntas (você pode anexar folhas adicionais, se necessário).

10.2. APÊNDICE 2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

IMPACTO DO MÉTODO DE LINFONODO SENTINELA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM CEC DE CAVIDADE ORAL T1/T2N0

Por favor, leia a seguinte declaração e assine se concorda em participar no estudo de sua livre vontade.

Este estudo está a ser conduzido por Marco Seferin, com o objetivo de determinar se há diferença na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao método de linfonodo sentinela em relação aos pacientes submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical para tratamento do câncer de cavidade oral.

Dois grupos de pacientes serão submetidos ao questionário. O primeiro grupo será formado por pacientes que foram submetidos, junto com o tratamento cirúrgico da sua doença, ao procedimento chamado linfonodo sentinela. Esse procedimento foi adotado como rotina no ICESP a partir de 2012 e consta na retirada da primeira “íngua” do pescoço para onde a doença envia células. Se essa “íngua” não tem doença, as outras ínguas não precisam ser retiradas e o paciente não precisa ser submetido a uma cirurgia maior para a retirada profilática das outras “ínguas”. O segundo grupo serão os pacientes que foram submetidos diretamente a retirada de todas as “ínguas” de uma parte do pescoço no mesmo momento da cirurgia para a doença da boca, antes dessa técnica ser adotada como rotina. A participação neste estudo demorará cerca de 30-45 minutos e é anônima. Todas as respostas ao questionário serão tratadas de forma confidencial e os participantes individuais nunca serão identificados. Todos os dados serão agregados e publicados de forma conjunta. Não existem riscos para os participantes, para além dos que se poderão encontrar na vida diária. A participação é voluntária e a recusa em cooperar com este estudo não trará conseqüências nem perda de benefícios. Os participantes poderão sair do estudo em qualquer altura, sem conseqüências nem perda de benefícios a que de outra forma tenham direito.

CONSENTIMENTO INFORMADO

() Grupo I. Pertença ao grupo que fez a cirurgia do linfonodo sentinela.

() Grupo II. Pertença ao grupo que teve que tirar todas as “ínguas” de uma parte do pescoço.

Eu, abaixo-assinado(a),

_____,
compreendi a explicação que me foi fornecida acerca do questionário que irá ser realizado, tendo-me sido dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias. Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos, os métodos e o eventual desconforto da avaliação. Foi-me igualmente garantido que a minha desistência não tinha qualquer efeito posterior nos cuidados prestados e que os dados serão tratados de forma confidencial e usados para fins pedagógicos e científicos.

Por isso, consinto em participar neste estudo, respondendo às questões propostas e permitindo a recolha de informações.

_____, _____ de _____ de 20__

O(A) participante:

O(A) observador(a):
