

DEBORA MODELLI VIANNA OCAMPO QUINTANA

**Impacto prognóstico da invasão perineural
no câncer de boca e de laringe**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido
Dedivitis

São Paulo

2021

DEBORA MODELLI VIANNA OCAMPO QUINTANA

**Impacto prognóstico da invasão perineural
no câncer de boca e de laringe**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido
Dedivitis

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Quintana, Debora Modelli Vianna Ocampo
Impacto prognóstico da invasão perineural no
câncer de boca e de laringe / Debora Modelli Vianna
Ocampo Quintana. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1.Neoplasias laríngeas 2.Neoplasias
bucais 3.Neoplasias de células escamosas 4.Invasão
perineural 5.Prognóstico 6.Fatores de risco
7.Metanálise 8.Revisão sistemática

USP/FM/DBD-316/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*A minha irmã, **Flávia**,
fonte de apoio incondicional e compreensão.*

*A minha mãe, **Vera**,
sempre tão presente em todos os momentos de minha vida.*

*Ao meu pai, **Eduardo**,
cirurgião, cujo exemplo de pessoa e médico sempre norteou
minha vida, amigo e incentivador de toda a minha trajetória.*

*Ao meu marido, **Pablo**,
cuja fé em minha capacidade norteia minhas conquistas.*

“Alguns homens veem as coisas como são, e dizem ‘Por quê?’
‘Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo’
‘Por que não?’”

George Bernard Shaw

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ter planos para a minha vida sempre maiores do que meus sonhos.

A todos os pacientes envolvidos nos estudos analisados.

Ao Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis, meu orientador, meu mais sincero agradecimento pela paciência, compreensão, orientação e estímulo; impossível colocar em palavras o meu eterno obrigado.

Ao Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho, que esteve comigo desde o início da minha formação como cirurgiã de cabeça e pescoço, guiando-me em direção a uma medicina mais humanizada e sensível, estimulando não a busca por respostas, mas por perguntas.

Ao Prof. Dr. Abrão Rapoport, por direcionar meu caminho.

Ao Prof. Dr. Otavio Alberto Curioni, pelo incentivo a sempre buscar a minha melhor versão.

Aos membros da comissão julgadora do exame de qualificação: Prof. Dr. Luiz Fernando Onuchic, Prof. Dr. Otavio Alberto Curioni e Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho; pela disponibilidade em avaliar, corrigir e sugerir o trabalho em questão, meus sinceros agradecimentos.

A bibliotecária Marinalva, por sua colaboração com a ficha catalográfica, ao estatístico Alex Jones Flores Cassenote, por sua atenção e

diligência, e à secretaria do programa de Fisiopatologia, por toda a sua ajuda.

A todos que colaboraram, direta ou indiretamente, para a elaboração e concretização deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO

Essa 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. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Conceito de IPN.....	16
3.2 Significado biológico de IPN	17
3.3 Detecção de IPN.....	18
3.4 Significado clínico de IPN	19
3.5 Implicações clínicas de IPN no câncer de cabeça e pescoço	20
3.6 Implicações clínicas de IPN no câncer de boca	22
3.7 Implicações clínicas de IPN no câncer de laringe	24
3.8 Cenário indefinido de IPN.....	28
4 MÉTODOS	30
4.1 Critérios de seleção	31
4.1.1 Tipos de estudos	31
4.1.2 Desfechos clínicos a serem estudados.....	31
4.1.3 Seleção de estudos comparativos	31
4.1.3.1 Estratégia de busca	31
4.1.3.2 Critérios de inclusão	32
4.1.3.3 Critérios de exclusão	32
4.1.3.4 Nível de evidência e qualidade metodológica	33
4.2 Análise estatística	33
4.2.1 Medidas de efeito e variáveis.....	33
4.2.2 Modelo de efeito randômico	34
4.2.3 Programa para calcular a metanálise.....	34
4.2.4 Apresentação dos resultados da metanálise	34

4.2.5 Avaliação do risco de viés	34
4.2.6 Quantificação da heterogeneidade	34
5 RESULTADOS.....	35
5.1 Apresentação de dados.....	35
5.2 Resultados da metanálise – câncer de laringe.....	41
5.2.1 Sobrevida global em dois anos	41
5.2.2 Mortalidade em dois anos	43
5.2.3 Sobrevida livre de doença em dois anos	45
5.2.4 Recidiva locorregional	46
5.3 Resultados da metanálise – câncer de boca.....	47
5.3.1 Sobrevida global em cinco anos	50
5.3.2 Sobrevida livre de doença em cinco anos.....	52
5.3.3 Recidiva locorregional	53
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	64
8 ANEXOS	66
9 REFERÊNCIAS	76

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF -	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CBC -	Carcinoma basocelular
CEC -	Carcinoma de células escamosas
GDNF -	Fator neurotrófico derivado de célula glial
IPN -	Invasão perineural
N-CAM -	Células de adesão neural molecular
N-CAM -	Molécula de adesão celular neuronal
NGF -	Fator de crescimento neural
NT-3 -	Neurotrofina 3
NT-4 -	Neurotrofina 4
RNM -	Ressonância nuclear magnética
SLD -	Sobrevida livre de doença
SP -	Substância P

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxo de seleção de estudos – câncer de laringe	37
Figura 2 -	Fluxo de seleção de estudos – câncer de boca	38
Figura 3 -	Risco de viés do estudo – câncer de laringe	39
Figura 4 -	Risco de viés do estudo – câncer de boca	40
Figura 5 -	Metanálise de sobrevida em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo.....	41
Figura 6 -	Gráfico de funil da metanálise de sobrevida em 2 anos.....	41
Figura 7 -	Metanálise de sobrevida em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico	42
Figura 8 -	Metanálise de mortalidade em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo.....	43
Figura 9 -	Gráfico de funil da metanálise de mortalidade em 2 anos.....	43
Figura 10 -	Metanálise de mortalidade em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico	44
Figura 11 -	Metanálise de SLD em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo	45
Figura 12 -	Metanálise de SLD em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico	45
Figura 13 -	Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito fixo	46
Figura 14 -	Incidência combinada de IPN utilizando modelo com efeito fixo	48
Figura 15 -	Incidência combinada de IPN utilizando modelo com efeito randômico	49
Figura 16 -	Metanálise de sobrevida em 5 anos utilizando modelo com efeito fixo.....	50
Figura 17 -	Gráfico de funil da metanálise de sobrevida em 5 anos	51

Figura 18 - Metanálise de sobrevida em 5 anos utilizando modelo com efeito randômico	51
Figura 19 - Metanálise de SLD em 5 anos utilizando modelo com efeito fixo	52
Figura 20 - Gráfico de funil da metanálise de SLD em 5 anos	52
Figura 21 - Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito fixo	53
Figura 22 - Gráfico de funil da metanálise de recidiva locorregional	54
Figura 23 - Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito randômico	54

RESUMO

Quintana DMVO. *Impacto prognóstico da invasão perineural no câncer de boca e de laringe* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivos: Diversos estudos avaliaram a significância prognóstica da invasão perineural (IPN) no câncer de boca e de laringe; entretanto, os resultados são inconclusivos. Portanto, conduzimos uma metanálise com o objetivo de identificar o valor prognóstico de IPN no câncer de boca e de laringe, separadamente. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura, com busca nas bases MedLine via Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane e Websco. RevMan 5.4 foi utilizado para a análise estatística. **Resultados:** Um total de 19 estudos de câncer de laringe e um total de 56 estudos de câncer de boca foram incluídos. Os resultados indicam que IPN no câncer de boca tem uma incidência de 28% (IC 95% 24%- 31%); sobrevida em 5 anos com RR 0,67 (0,59- 0,75); sobrevida livre de doença em 5 anos RR 0,71 (0,68-0,75); recidiva locorregional RR 2,09 (1,86-2,35). IPN no câncer de laringe apresenta sobrevida em 2 anos com RR 0,71 (0,59- 0,86); sobrevida livre de doença RR 0,51 (0,14-1,95); e recidiva locorregional RR 1,71 (1,25-2,35). **Conclusão:** A IPN é um fator prognóstico negativo no câncer de boca e de laringe.

Descritores: Neoplasias laríngeas; Neoplasias bucais; Neoplasias de células escamosas; Invasão perineural; Prognóstico; Fatores de risco; Metanálise; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Quintana DMVO. *Prognostic impact of perineural invasion in oral cancer and laryngeal cancer* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;" 2021.

Objectives: Many studies have examined the prognostic significance of perineural invasion (PNI) in oral cancer and larynx cancer; however, the results are inconclusive. We therefore conducted a meta-analysis aiming to clarify the prognostic value of PNI in oral and larynx cancer patients.

Methods: A literature search was conducted in the MedLine via Pubmed, Scielo, Lilacs, Cochrane and Websco databases. RevMan 5.4 was used for statistical analysis. **Results:** A total of 19 studies of larynx cancer and 56 studies of oral cancer were finally included. The results indicated that PNI in oral cancer has an incidence of 28% (IC 95% 24%- 31%); 5 yeas OS impact has a RR 0,67 (0,59- 0,75); 5 years DFS RR 0,71 (0,68-0,75); locoregional recurrence RR 2,09 (1,86-2,35). PNI in larynx cancer has an 2 yeas OS RR 0,71 (0,59- 0,86); 2 years DFS RR 0,51 (0,14-1,95); locoregional recurrence RR 1,71 (1,25-2,35). **Conclusion:** PNI is a negative independent prognostic factor in patients with oral and larynx cancer.

Descriptors: Laryngeal neoplasms; Mouth neoplasms; Carcinoma squamous, cell; Perineural invasion; Risk factors; Metanalysis; Sistematic review.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Dentre os tumores de cabeça e pescoço, se destacam os tumores de trato aerodigestório superior, sendo que 40% destes são de boca, 15% de faringe, 25% de laringe e 20% de outros sítios anatômicos ^{1, 2}. Aproximadamente 95% destes tumores têm como histologia o carcinoma de células escamosas com seus graus variados de diferenciação ^{3, 4}.

Dados do SEER ⁵ indicam que a incidência estimada para o câncer de boca em 2020 será de 53260 novos casos (2,9% dos novos casos de câncer nos Estados Unidos), com a estimativa de 10750 óbitos para 2020 (1,8% do total de óbitos por câncer dos Estados Unidos). Sua mortalidade, no período de 2013 a 2017 foi de 2,5/ 100.000. Nos últimos 20 anos, o câncer de boca vem expressando uma estabilidade na incidência de casos novos bem como em sua mortalidade ⁵, havendo a tendência de redução da sua curva de mortalidade nos últimos 40 anos.

No Brasil, segundo o Inca, o câncer de boca foi responsável, em 2018, por 15210 novos casos de câncer (sendo 11.200 homens e 4.010 mulheres); o número de mortes causadas pelo câncer de boca foi 4.974 (4,2% de todas as neoplasias) ³ em 2018.

Em se tratando do câncer de laringe, dados do SEER ⁶ indicam incidência estimada para 2020 de 12370 novos casos (0,7% dos novos casos de câncer dos Estados Unidos), com estimativa de 3.750 óbitos em 2020 (0,6% do total de óbitos por câncer nos Estados Unidos). Sua

mortalidade, no período de 2013 a 2017 foi 1/ 100.000. Nos últimos 20 anos, houve uma tendência de redução da incidência do câncer de laringe, porém houve estabilidade da sua taxa de mortalidade ⁶, com tendência de aumento da sua mortalidade nos últimos 40 anos.

No Brasil, segundo o Inca, em 2018, o câncer de laringe apresentou 7.650 novos casos (dos quais 6.470 eram homens e 1.189 mulheres); o número de óbitos em 2018 devido ao mesmo foi 3.859 (3,3% do total das mortes por câncer no período) ³.

A sobrevida de pacientes com estes tumores é variável, sendo estimada para cavidade oral (somando-se todos os estádios) em 5 anos 50% ⁴ e laringe (todos os estádios) 76% ⁷.

O câncer de cabeça e pescoço desenvolve-se à custa de interações entre exposições ambientais e heranças genéticas ⁸, sendo o consumo combinado de tabaco e álcool responsável por um aumento de 40 vezes no risco de desenvolver câncer ⁸. A infecção pelo vírus HPV é responsável também pelo surgimento destas neoplasias; tal vírus afeta as células normais e produzem oncoproteínas (E6 e E7) que inativam genes de supressão tumoral (Tp53 e pRb) ⁹. Outros fatores associados são dieta pobre em frutas e vegetais, má higiene oral e baixo índice socioeconômico ¹⁰.

O prognóstico depende do tamanho da lesão, nível de invasão local, disseminação linfática regional e presença de metástases a distância ¹¹; outros fatores preditores de prognóstico são raça, sexo, embolização vascular, invasão perineural (IPN) e grau histológico ¹². A avaliação dos

fatores prognósticos atua como um guia para o tratamento e o seguimento das neoplasias ¹³.

Um número considerável de alterações histopatológicas foi proposto como fator predisponente de recorrência e de sobrevida no câncer de cabeça e pescoço. Nesta gama são incluídas margens comprometidas, tamanho do tumor, profundidade de invasão do tumor, grau de diferenciação, invasão angiolinfática e IPN ¹⁴. Porém, apesar de IPN ser associada a prognóstico negativo, não há clareza a respeito de que seja um fator independente para recidiva locorregional e para redução de sobrevida ¹⁵.

Tem-se como característica das células neoplásicas malignas a sua capacidade de dissociar-se do tumor primário e estabelecer-se como metástase regional e à distância. A IPN é o processo em que esta disseminação ocorre através da invasão dos nervos. Previamente, era conhecida como carcinomatose neurotrópica ou disseminação perineural ¹⁶.

A IPN é um processo predominantemente caracterizado pela invasão neoplásica dos nervos; pode ocorrer na ausência de invasão linfática ou vascular. Sua propagação não ocorre por disseminação linfática, mas sim por mediadores moleculares que guiam essas células através da invasão neural.

IPN foi primeiramente descrita em câncer de cabeça e pescoço por Cruveieir ¹⁷ em 1835, porém, o seu mecanismo de invasão e disseminação manteve-se controverso por mais de um século. Somente em 1985, Batsakis ¹⁸, em seu estudo "*Nerves and neurotropic carcinomas*", propôs sua

definição como “invasão tumoral no nervo, ao seu redor e por meio do mesmo”. Desde então, esta vem sendo a definição utilizada ao se relatar IPN.

Em 2009, Liebig *et al.*, após revisão da literatura vigente, apresentou uma nova definição para IPN, sendo a “invasão de uma das três camadas do nervo ou o envolvimento de ao menos um terço da circunferência do nervo” ¹⁶. Desde então, esta vem sendo a definição mais utilizada pela maioria dos pesquisadores de IPN, porém, alguns estudos ainda utilizam em suas análises a definição de Batsakis.

Devido a sua definição não padronizada (havendo artigos que utilizam a classificação de Liebig *et al.* e artigos que utilizam a de Batsakis), a incidência de IPN apresenta grande variação na literatura; em estudos de CEC de laringe, tal incidência varia de 6 a 50% ¹⁶; sendo um fator prognóstico negativo, associado a menor controle locorregional e menor sobrevida nos portadores de câncer de laringe. Nas casuísticas onde a avaliação é CEC de boca, relata-se IPN variando de 2 a 30%, com alguns relatos de 82%. Tal variação ocorre quando existem trabalhos que estudam especificamente IPN e trabalhos onde IPN é um cofator avaliado, bem como há discrepância quando há revisão de lâmina com busca ativa por IPN ¹⁵.

IPN é uma entidade prognóstica que pode ser observada na presença ou ausência de invasão vascular ou linfática, podendo ser a fonte da disseminação neoplásica para sítios à distância, bem como, em alguns tumores, ser a única via de disseminação. Apesar de previamente se acreditar que a disseminação neural se desse como uma extensão da

metástase linfática ou uma migração celular através de um plano de baixa resistência, existem estudos que comprovam que não há tecido linfóide no interior do nervo, bem como demonstram que existem diversas barreiras de colágeno e membrana basal separando o interior do nervo de seus arredores, portando, não há um plano de fragilidade no nervo ^{18, 19}.

Para a compreensão da IPN, é importante o conhecimento da estrutura básica do nervo, que consiste em 3 camadas de tecido conectivo, sendo: *epineurium*, *perineurium* e *endoneurium* ²⁰.

O *epineurium*, a camada mais externa do nervo, é composto por 2 camadas distintas: uma camada externa de tecido conectivo, organizada com colágeno frouxamente, circula a camada mais interna, que tem maior densidade de colágeno e elastina. É na camada mais externa de colágeno que se localiza a rica rede vascular que nutre o nervo, a *vasa nervorum*, bem como onde se localiza a rede de linfáticos perineural. Os linfáticos não penetram as demais camadas do nervo.

O *perineurium* é uma estrutura multilaminada de células endoteliais concentricamente organizadas; cada camada de célula endotelial é flanqueada por tecido conectivo e membrana basal ²¹. São formadas junções entre estas camadas, que vão se sobrepondo de maneira densa e irregular, constituindo uma barreira. Esta camada separa o compartimento intrafascicular do nervo do seu entorno.

O *endoneurium* é a camada mais interna do nervo, composta por colágeno, matriz extracelular e fibroblastos. As células de Schwann e os axônios dos nervos, individualmente ²², são envoltos pelo endoneuro,

formando pequenos fascículos. A rede vascular que penetra o *endoneurium* não tem evidências de canais transendoteliais; a impermeabilidade da rede vascular é garantida por uma extensão da barreira do *perineurium* ²².

Desta forma, pode ocorrer IPN ao se identificar células neoplásicas no espaço perineural (onde deve haver ao menos 30% da circunferência do nervo acometida), ou quando há célula neoplásica, em qualquer proporção, em uma das camadas do nervo (epineuro, perineuro ou endoneuro).

Em relação ao mecanismo que leva ao crescimento neoplásico perineural, tem-se que o mesmo ocorre de forma centrípeta e com “*skip lesions*”, indicando que deve haver interações entre as células neoplásicas e o microambiente neural que leva a um comportamento mais agressivo. As células neoplásicas, no ambiente intraneural levam a um aumento de proliferação e também uma redução da apoptose por meio de genes associados ao fator nuclear KB (NF-KB); além disso, as células neoplásicas também secretam no nervo moléculas que aumentam a sua capacidade de crescimento tumoral. Tais biomarcadores, secretados pelos nervos ou pelas células neoplásicas, incluem BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), NGF (fator de crescimento neural), NT-3 (neurotrofina 3), NT-4 (neurotrofina 4), GDNF (fator neurotrófico derivado de célula glial), N-CAM (molécula de adesão celular neuronal), SP (substância P), que são pouco estudados em câncer de cabeça e pescoço, porém são descritos em outras neoplasias associados à presença de IPN, devendo ser mais detalhados em cabeça e pescoço no futuro ²³.

O papel do BDNF na progressão da IPN é bem estudado em câncer pancreático e gástrico, sendo relacionado a pior prognóstico. Em cabeça e pescoço, BDNF e NT-4 não são identificados como fatores de crescimento, mas sim como estímulantes a invasão tumoral.

NGF estão implicados no crescimento de IPN em câncer de mama, próstata e pâncreas; em cabeça e pescoço, ainda demanda mais estudos.

NT-3 e NT-4 estão superexpressas em câncer de pâncreas em comparação a pâncreas normais, com superexpressão em nervos circundados pelo tumor. Porém em cabeça e pescoço ainda demanda estudos²³.

GDNF desempenha papel na proliferação celular e na migração; no câncer de pâncreas, quando presente, determina invasão e adesão tumoral; sua presença no trato biliodigestivo indica IPN. Sua presença no câncer de boca é associada a maior invasão neoplásica e maior agressão ao espaço perineural.

N-CAM em estudos de glândulas salivares estão associadas a presença de IPN (Vural²⁴ descreve 93% de expressão em pacientes com IPN), porém, apenas é associado a piora de prognóstico em lesões avançadas; em lesões iniciais, é considerado um fator que demonstra menor agressividade. Portanto, ainda são necessários estudos a respeito dela.

SP tem sido associada a IPN em câncer de pâncreas; é altamente expressa em câncer de boca, porém seu papel ainda não é bem estudado²³.

Portanto, os marcadores moleculares em IPN ainda devem ser alvo de mais estudo em cabeça e pescoço.

Os padrões de crescimento de IPN são diversos, podendo se dar como: invasão intraneural, formação crescente (célula neoplásica no perineuro, com o nervo adjacente à lesão), formação circular, formação em casca de cebola (com invasão do endoneuro)²⁵.

As células neoplásicas tendem a se concentrar no *perinurium*, que é hipovascularizado, podendo estender-se até 12cm além da margem cirúrgica, com *skip lesions*²⁶; portanto, a margem da ressecção cirúrgica é geralmente insuficiente para tratar pacientes que apresentem IPN não detectada previamente.

O crescimento tumoral via neural pode ocorrer de duas maneiras:

- Invasão perineural, usualmente nos pequenos nervos, ao invés dos nervos nomeados. A invasão dos nervos menores está associada com aumento de risco de recorrência local e de metástases cervicais e é independente do risco de ruptura capsular, um preditor da sobrevida²⁷. É identificada à microscopia;
- Disseminação perineural, onde há invasão grosseira do nervo.

O diagnóstico de IPN pode ser difícil de ser realizado, uma vez que tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório existem fatores que corroboram para tal: apenas 30 a 40% dos pacientes que apresentam IPN são efetivamente sintomáticos; bem como apenas 63% dos casos de IPN podem ser identificados por RNM (RNM identifica lesões neurais maciças, com sinais indiretos de invasão, como alargamento de forames ou aumento de espessura neural, por exemplo). Tais pacientes são os que já apresentam invasão grosseira neural, em tumores de estágio já avançado,

onde IPN não será o fator definidor de prognóstico e sim o tamanho da lesão, na maioria dos casos. Além disso, biópsias são usualmente de tamanho pequeno e com distorção de material, o que leva a dificuldade diagnóstica de IPN pelo patologista, manifestações clínicas frustras, apenas identificadas na presença de disseminação maciça. Quanto às dificuldades diagnósticas em pós-operatórios, identificam-se as *skip lesions*, que podem ocorrer frequentemente, com centímetros de distância, e a presença de atipias perineurais, o que dificulta a identificação de neoplasia pelo patologista.

A existência de diversas formas de definir IPN, bem como de julgar seu crescimento, leva a discrepância na incidência de estudos, que não se equilibra com o aumento das casuísticas.

Assim, tem-se que a incidência de IPN na literatura, em câncer de laringe, apresenta estudos em polos distintos: estudo de *Rosa et al.*²⁸, de 2018, identificou IPN em 5,79% dos casos; estudo de *Vural et al.*²⁴, de 2000, identificou incidência de IPN em 62,12% dos casos de câncer de laringe.

Já em relação ao câncer de boca, a literatura tem estudo de *Scholl et al.*²⁹, de 1986, com incidência de 3,35% *Low et al.*³⁰, de 2016 com incidência de 4,13%, contudo, estudo de *Lin et al.*³¹, de 2017, com 82,4%.

Desta forma, temos na literatura dados não conclusivos em relação a sua concomitância, tamanho de tumor, espessura, recidiva regional e redução de sobrevida, como pode-se identificar em dois estudos com casuísticas semelhantes:

- Estudo de Tai *et al.*³², de 2012, avaliando CEC de boca em estádios T1 e T2, identificou que a presença de IPN se associa a aumento de recidiva regional e piora de sobrevida a 5 anos em 15 a 20%;
- Estudo de Liao *et al.*³³, de 2012, avaliando CEC de boca em estádios T1, T2 e T3, identificou que a presença de IPN não determina mudança em recidiva locorregional ou piora de sobrevida em 5 anos.

1.1 JUSTIFICATIVA

Alguns estudos falham em demonstrar relação estatística significativa entre IPN e prognóstico, ao passo que outros demonstram IPN como fator determinante. Chinn *et al.*³⁴ identificaram IPN como fator independente de piora prognóstica, sendo orientada adjuvância quando a mesma identificada. Já Liao *et al.*³³ identificaram que IPN não afeta a recidiva locorregional nem a sobrevida livre de doença, portando, entenderam que a radioterapia não melhorava a sobrevida na sua presença.

Estudos dirigidos para IPN, nos quais existe revisão anatomopatológica, com busca ativa de IPN, identifica uma prevalência maior deste, com significância estatística como fator prognóstico; estudos nos quais a IPN é um dentre outros fatores histopatológicos a ser analisados, demonstram prevalência menor, bem como menor significância estatística.

Desta forma, justifica-se a realização de uma revisão sistemática onde avaliaremos a incidência de IPN e sua atuação como fator prognóstico isolado na sobrevida global, sobrevida livre de doença e recidiva locorregional.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Analisar o impacto prognóstico da IPN no câncer de boca e no câncer de laringe por meio de uma revisão sistemática.

Questões:

- IPN é fator causal de recidiva?
- IPN é fator causal na sobrevida livre de doença?
- IPN é fator causal na mortalidade?

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CONCEITO DE IPN

IPN é uma forma de disseminação neoplásica de tumores com capacidade neurotrópica, usualmente relacionada a comportamento agressivo, recidiva de doença e aumento de morbimortalidade ¹⁶. É descrita em diversos sítios neoplásicos, como cancer de pâncreas, próstata, colorretal e de cabeça e pescoço ²³, tendo sido reconhecida na última em 1835 por Cruveillheir ¹⁷, no entanto, apenas definida na especialidade em 1985 por Batsakis ¹⁸. Desde então, seu mecanismo vem sendo estudado, todavia, ainda há muita discrepância na literatura.

Na atualidade, são aceitas duas definições para IPN: a clássica de Batsakis, que entende genericamente IPN como “invasão tumoral no nervo, ao seu redor e por meio do mesmo” e a mais específica, de Liebig *et al.*, que entende IPN como “invasão de uma das três camadas do nervo ou o envolvimento de ao menos um terço da circunferência do nervo” ¹⁶. Esta última é a mais utilizada, porém muitos trabalhos, ainda hoje, utilizam a primeira, o que leva a uma dificuldade de padronização dos estudos, dado a grande abrangência da mesma e ao grau de subjetividade que permite ao pesquisador.

A IPN, inicialmente, foi reportada pela literatura europeia, descrevendo neoplasias malignas de cabeça e pescoço que tinham uma

predileção pela disseminação ao longo de nervos, por meio dos quais atingiam a fossa intracraniana ¹⁷. Desde então, a IPN vem sendo descrita para diversas patologias malignas como um fator prognóstico negativo e preditor de menor sobrevida (pâncreas, cólon, reto, trato biliar, estômago) ³⁵.

3.2 SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE IPN

No século 17 já se considerava que o tipo histológico, tamanho do tumor, localização e suprimentos sanguíneo e linfático de uma lesão maligna, bem como a idade do paciente, consistiam em importantes variáveis para se determinar a agressividade dos tumores. Entretanto, questionava-se o motivo de haver diferentes padrões de comportamento em neoplasias malignas da mesma origem e no mesmo sítio anatômico ³⁶.

Nas primeiras décadas do século XIX, já se reconhecia a existência de variação de agressividade dentro de um mesmo tipo histopatológico de tumor, através da observação de diferenças de prognóstico nos diferentes tipos de carcinoma ³⁶. A partir dos trabalhos de Virchow, em 1858, observou-se que as células dos tecidos saudáveis transformavam-se em células malignas, pelo procedido de anaplasia, relacionado ao grau de maturidade celular, verificando-se que os tumores tem diversos estágios de maturação ³⁷.

Na atualidade, considera-se a IPN como variável com impacto na sobrevida global e recorrência local, tendo estudo de Brandwein-Gensler *et*

al. demonstrado que 25% de tumores estágio I com margens cirúrgicas adequadas apresentaram recorrência ³⁸.

3.3 DETECÇÃO DE IPN

IPN pode ser difícil de diagnosticar - devido à presença de células inflamatórias perineurais que dificultam sua análise microscópica - ou ainda devido a focos microscópicos de células tumorais poderem ser encontrados de forma errática no interior do nervo, não seguindo uma disseminação linear, dificultando seu diagnóstico microscópico ³⁹. Uma vez que uma célula do tumor primário desprende-se do mesmo e invade o nervo, a disseminação pode ser longitudinal (contínua ou intermeada por células normais entre os nichos neoplásicos) e transversalmente, com invasão de partes moles e invasão óssea. A disseminação geralmente se inicia nos nervos menores, com progressão aos maiores.

Em revisões de lâmina, com estudo dirigido para IPN, identificou-se um aumento de IPN de 30% para 82% ⁴⁰. Entende-se que de acordo que a lâmina é recortada para avaliação, pode haver falha de detecção de IPN: caso o corte seja longitudinal, será benéfico para identificar *skip regions*, porém não irá identificar invasão maior de 30% da circunferência do nervo; caso o corte seja transversal, será efetivo para identificar lesão circunferencial, porém poderá não identificar *skip regions*.

Existe uma grande dificuldade pelo fato de não haver uma definição padronizada pelos patologistas; Dunn *et al.* definem PNI como a presença

de células malignas no espaço perineural com envolvimento circunferencial total ou quase total do nervo em cortes histopatológicos tangenciais ⁴¹; no entanto, tanto esta definição, quanto a de Liebig *et al.*¹⁶ não conseguem fazer uma distinção clara entre disseminação perineural ou descoberta de células tumorais dentro e ao redor do espaço perineural, sem invasão do fascículo nervosa ou disseminação intraneural, o que pode afetar a avaliação de influência no prognóstico.

Além disso, a dificuldade de diagnóstico de IPN encontra-se também no pré-operatório da cirurgia de cabeça e pescoço, quando é avaliada por RNM, onde apenas lesão maciça do nervo é identificada.

Existem estudos que buscam um biomarcador preditor de IPN, porém, apesar de N-CAM ser promissor, podendo ser considerado um sistema de graduação dele para determinar IPN ⁴², ainda não está disponível para a prática clínica. De forma ilustrativa, temos o estudo de Gandour-Edwards *et al.* ⁴³, que demonstra a expressão de N-CAM em 93% dos casos de carcinoma adenoide cístico que apresentavam IPN à análise microscópica.; Vural *et al.*²⁴ encontraram a mesma proporção de expressão de N-CAM em pacientes com IPN, em trabalho realizado três anos depois.

3.4 SIGNIFICADO CLÍNICO DE IPN

IPN em nervos menores de 1mm foi considerado um fator importante de recidiva local, metástases cervicais (apenas em boca e orofaringe) e determinante de sobrevida livre de doença. A associação entre IPN e

recidiva local foi independente do estágio do tumor, quimiorradioterapia adjuvante, margens cirúrgicas, invasão vascular ou linfática, diâmetro do nervo invadido ou ainda se a IPN era presente dentro do nervo ou circunferencial a ele. Entretanto, apesar de o risco de recidiva local na presença de IPN ter se mostrado significativo tanto nos tumores de orofaringe e boca quanto de laringe e hipofaringe, a baixa incidência de IPN encontrada nos tumores de laringe e hipofaringe (4%), mesmo com estudo dirigido, faz com que estudos com casuísticas maiores sejam necessários ¹⁵.

A propagação centrífuga ou centrípeta ⁴⁴ do tumor ao longo do nervo é provavelmente o mecanismo principal relacionado ao aumento da recidiva local observado na IPN. Apesar da disseminação neural maior do que 2 cm não ser usual, a mesma já foi descrita em distâncias de até 12 cm ⁴⁴.

A falha terapêutica na IPN pode se dar devido à baixa vascularização dos nervos periféricos, levando a falha do tratamento radioterápico no local ¹⁴.

A IPN tem associação a redução de sobrevida, aumento de recidiva locorregional e menor sobrevida livre de doença ^{15, 45, 46, 47}.

3.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DE IPN NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

A IPN é uma rota reconhecida de disseminação tumoral em câncer de cabeça e pescoço, sendo a descrição em tais tumores pioneira em relação a outros sítios anatômicos. Pacientes com tumores de pele, lábio e cavidade

oral são adversamente afetados pela IPN; a invasão de nervos maiores (que são nomeados) é associada com recidiva locorregional e redução de sobrevida em pacientes com carcinoma de células escamosas do trato aerodigestivo superior ⁴⁸.

Em estudo de Terhaard *et al.*¹⁴ (2004), realizado em 565 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de glândulas salivares, em busca de fatores prognósticos independentes de recidiva locorregional, metástases a distância e sobrevida global, identificou-se IPN em 30% dos pacientes com tumor de parótida, 38% pacientes com tumor de glândula submandibular, 28% nos pacientes com tumor de pequena glândula (em cavidade oral) e 33% em outros sítios. Neste estudo, IPN relacionou-se com risco de metástase a distância, com risco relativo de 2,2, mas não houve relação a aumento de recidiva locorregional. A histologia mais frequente foi o carcinoma adenoide cístico (26%), dos quais, 50% apresentavam IPN. Este estudo apresentou uma ressalva do editor, por apresentar resultados discrepantes da literatura mundial; atribui-se à revisão histopatológica ter sido realizada por amostragem.

IPN é associada a pior prognóstico em tumores de cabeça e pescoço porque leva a sua propagação longitudinal e radial através do espaço perineural, podendo ir muito além das margens cirúrgicas ^{49, 50}. Quando identificada, as células neoplásicas podem já estar fora de possibilidade de controle cirúrgico. Aparentemente, existe um impacto negativo no prognóstico, que reduz a sobrevida livre de doença, bem como a sobrevida global do paciente.

Apesar de o carcinoma adenoide cístico ser o tumor mais comumente associado a IPN (aproximadamente 60%), a mesma também é expressiva em carcinoma de célula escamosa, carcinoma basocelular, carcinoma mucoepidermoide, linfoma, melanoma neurotrópico, rabdomiossarcoma e implantes metastáticos ⁴².

3.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO CÂNCER DE BOCA

A associação de IPN com metástase linfonodal em câncer de boca e orofaringe provavelmente indica uma maior agressividade das lesões que apresentam IPN, sendo esse fator o que levaria a uma maior recidiva local.

O'Brien *et al.* (1986), realizaram estudo com um grupo de 97 pacientes com CEC de língua oral estágio clínico I e II; ocorreu recidiva em 29%, sendo o risco de recidiva aumentado pela IPN (identificada em 6% dos pacientes). O estudo avaliou características histológicas como aparência do tumor, grau de diferenciação, grau de invasão, mitose, IPN, invasão vascular e resposta celular ⁴⁷.

Estudo de Fagan *et al.*¹⁵ (1998), quanto a boca e orofaringe, determina em relação ao estadiamento oncológico, que em nervos com diâmetro menor que 1 mm a IPN estava presente em 52% dos pacientes, invasão linfática em 37% dos pacientes e invasão vascular em 6% dos pacientes. Recidiva local ocorreu em 39% dos pacientes com câncer de boca e orofaringe. Pacientes com e sem recidiva local eram similares em idade, sexo e radioterapia pós-operatória. Evidência histológica de IPN foi

identificada em 52%; destes nervos, 30 eram menores que 0,1 mm de diâmetro, 30 apresentavam diâmetro entre 0,1-0,19 mm, 10 apresentavam diâmetro entre 0,2-0,29 mm e quatro apresentavam diâmetro entre 0,3-0,99 mm. Diversos padrões de IPN foram observados, sendo o padrão mais frequente o envolvimento circunferencial completo ou incompleto do nervo; contudo, também foram identificados envolvimento laminado, contato tangencial do tumor e permeação neural. Seis tumores apresentaram invasão axonal. A maioria das IPN identificadas eram contíguas ao tumor primário, sendo alguns focos remotos. Trinta e três nervos apresentaram invasão multifocal. IPN foi associada a metástase linfonodal nos tumores de cavidade oral e de orofaringe. Não se identificou associação de IPN a invasão extracapsular do linfonodo. Identificou-se associação de IPN com recidiva local e sobrevida livre de doença; mas não houve associação a recidiva regional nem a metástases à distância. O diâmetro do nervo acometido não apresentou significância em relação a recidiva local.

Rahima *et al.*⁵¹ (2004) avaliaram a ocorrência e o significado prognóstico da IPN em câncer de boca e orofaringe. A prevalência de IPN foi 25,7%. Com relação ao grau de diferenciação histopatológica, 62 (61,4%) eram moderadamente diferenciados. A invasão neoplásica em espaços linfático-vasculares foi demonstrada em 15 pacientes (14,9%). Constatou-se que a IPN estava associada com a diferenciação do tumor, metástases em linfonodos e profundidade de invasão (< 4 mm). A taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes com IPN foi de 56,6%, enquanto para os pacientes sem IPN foi de 94,6%, o que permitiu concluir que a IPN é um

importante indicador do desfecho dos pacientes com CEC oral e da orofaringe.

Tai *et al.*³² (2012) avaliaram os riscos e as implicações clínicas da IPN em CEC de língua T1-2 em 190 pacientes, utilizando o método de coloração HE e constataram que a espessura de tumor superior a 5 mm, a IPN positiva e a invasão linfovascular positiva, independentemente, são preditores do envolvimento de linfonodos cervicais. Todavia, somente a IPN positiva foi associada a uma taxa ruim de sobrevida específica à doença (5 anos; 75,6%), enquanto a ausência de invasão perineural do tumor foi associada a uma taxa de sobrevivência específica à doença igual a 91,8%, para o mesmo período de cinco anos. Dessa forma, concluíram que a IPN é uma característica crucial para o CEC de língua e deve ser preconizada em um diagnóstico patológico regular.

3.7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO CÂNCER DE LARINGE

Fagan *et al.*¹⁵ (1998) estudaram pacientes com câncer de laringe e hipofaringe. Em nervos com diâmetro menor que 1 mm a IPN estava presente em 52% dos pacientes, invasão linfática em 37% dos pacientes e invasão vascular em 6% dos pacientes. Recidiva local ocorreu em 4% dos cânceres de laringe e hipofaringe. Pacientes com e sem recidiva local eram similares em idade, sexo e radioterapia pós-operatória. Evidência histológica de IPN foi identificada em 52%; destes nervos, 30 eram menores que 0,1 mm de diâmetro, 30 apresentavam diâmetro entre 0,1-0,19 mm, 10

apresentavam diâmetro entre 0,2-0,29 mm e 4 apresentavam diâmetro entre 0,3-0,99 mm. Diversos padrões de IPN foram observados, sendo o padrão mais frequente o envolvimento circunferencial completo ou incompleto do nervo; contudo, também foram identificados envolvimento laminado, contato tangencial do tumor e permeação neural. Seis tumores apresentaram invasão axonal. A maioria das IPN identificadas eram contíguas ao tumor primário, sendo alguns focos remotos. Trinta e três nervos apresentaram invasão multifocal. IPN foi associada a metástase linfonodal nos tumores de cavidade oral e de orofaringe, mas não teve associação nos tumores de laringe e hipofaringe. Não se identificou associação de IPN a invasão extracapsular do linfonodo. Identificou-se associação de IPN com recidiva local e sobrevida livre de doença, mas não houve associação a recidiva regional nem a metástases à distância. O diâmetro do nervo acometido não apresentou significância em relação a recidiva local.

Como a falha de tratamento na presença de IPN dá-se por meio da recidiva local, infere-se que nos pacientes que apresentam IPN o tratamento local deve ser intensificado.

Yilmaz *et al.*⁵² (1998) avaliaram 94 pacientes submetidos a laringectomia, selecionados de 714 tratados cirurgicamente; identificaram-se 15 tumores glóticos, 43 supraglóticos e 36 transglóticos, a sobrevida livre de doença média foi de 42 meses nos pacientes com IPN e 74 meses nos pacientes sem IPN, com diferença estatisticamente significativa com objetivo de detectar IPN e vascular. O prognóstico foi avaliado segundo apresentação de metástase cervical, recorrência locorregional e sobrevida

livre de doença. IPN significativamente aumenta recidiva local e reduz a sobrevida livre de doença, mas não aumenta recidiva regional e metástases a distância.

Em estudo de Bova *et al.*⁵³ (2005), em uma casuística de 180 pacientes, com carcinoma de células escamosas de hipofaringe, identificou-se IPN em 22% deles. Recidiva local ocorreu em cinco pacientes, regional em 21 pacientes, metástase no traqueostoma ocorreu em cinco pacientes. O tempo de sobrevida livre de doença foi de 11 meses; as variáveis significativas para a recidiva foram: margens exúguas ou positivas, IPN e invasão linfovascular. Apenas dois pacientes que apresentaram recidiva mantiveram-se vivos até o final do estudo (dois anos). A IPN foi associada a recorrência local e a pior prognóstico.

Estudo de Chirilla *et al.*²⁷ (2009) demonstrou IPN como fator preditivo de prognóstico no câncer de laringe, bem como aumento de risco de recidiva locorregional. Não identificou como fator preditivo de metástase à distância. Ivovanescu *et al.*⁵⁴ (2013), em um grupo com 115 pacientes com câncer de laringe, identificaram 13% com IPN; não houve associação positiva de IPN com prognóstico devido ao baixo número de pacientes encontrado.

Apesar de IPN ser considerado um fator de risco intermediário, na ausência de linfonodos positivos ou margens positivas, aumenta o risco de recidiva locorregional em cinco vezes e reduz a sobrevida livre de doença em três vezes⁴⁹.

Já Skora *et al.*⁵⁵ (2015) estudaram 197 pacientes com carcinoma de células escamosas de laringe, submetidos à laringectomia - entre 1994 e

1996 no *Cancer Center and Institute of Oncology in Gliwice* - em análise retrospectiva. O subsítio mais frequente foi supraglote (58%), seguido por glote (42%). De acordo com o TNM, temos: em relação ao T, 26% dos pacientes apresentavam estágio T2, 45% dos pacientes apresentavam estágio T3, 29% dos pacientes apresentavam estágio T4; em relação ao N, 63% dos pacientes apresentavam estágio N0, 20% dos pacientes apresentavam estágio N1, 15% dos pacientes apresentavam estágio N2, 2% dos pacientes apresentavam estágio N3. Todos os pacientes receberam terapia combinada: cirurgia seguida por radioquimioterapia. O fator prognóstico determinante encontrado foi margem positiva, macro ou microscópica, extravasamento linfonodal e traqueostomia prévia ao tratamento. Não se identificou IPN como fator prognóstico.

Ciolofan *et al.*⁵⁶ (2017) realizaram um estudo com dois grupos de pacientes com câncer de laringe: retrospectivo (2010-2014), com 382 pacientes e prospectivo (2014-2016), com 490 pacientes, analisando as mesmas variáveis, em busca de fatores prognósticos; em ambos os grupos, IPN é identificada como fator prognóstico negativo.

Fletcher *et al.*⁵⁷ (2017) realizaram análise de 78 pacientes submetidos à laringectomia de resgate, dos quais 48 (61%) apresentaram IPN. A sobrevida média livre de doença foi 32 meses, IPN foi associada a redução de sobrevida. IPN é associada a piora de sobrevida no câncer de cabeça e pescoço, todavia, em pacientes tratados com terapia não cirúrgica, tal associação é difícil de ser identificada. Quando a cirurgia é a terapia primária, IPN é identificada e indica-se radioterapia, com ou sem

quimioterapia; ao realizar cirurgia de resgate, nem sempre é fácil identificar a sua presença. No estudo foi considerada positiva quando células do tumor foram encontradas em qualquer das 3 camadas do nervo. Matoscevic *et al.*⁵⁸ reportaram incidência similar de IPN (60%) nos pacientes que foram submetidos à laringectomia de resgate (tratamento cirúrgico após falha de tratamento), mas não estudou o impacto na sobrevida.

3.8 CENÁRIO INDEFINIDO DE IPN

A incidência de IPN em câncer de cabeça e pescoço varia muito dependendo da histologia do tumor, mas em carcinomas de células escamosas pode chegar a 80%⁴⁵ em algumas casuísticas.

Os altos índices de IPN no estudo de Fagan *et al.*¹⁵ (1998), 52%, em relação a outros estudos, que variam de 6% a 30%^{47, 59, 60}, provavelmente se devam ao primeiro ser um estudo histopatológico dirigido para IPN, com revisão de lâminas dirigida a IPN, ao passo que os demais avaliam IPN junto a outros fatores histológicos.

Soo *et al.* (1986) revisaram 239 pacientes com CEC de cabeça e pescoço; identificou IPN em 27% dos casos (64 pacientes); dentre estes pacientes, 89% apresentavam tumor primário em cavidade oral (30 pacientes), laringe (16 pacientes) e faringe (11 pacientes)⁵⁹.

A implicação de IPN no prognóstico do câncer de boca e laringe tem sido avaliada em diversos estudos, porém com resultados contraditórios. Chinn *et al.*³⁴ demonstram que IPN é um fator independente de piora

prognóstica, orientando adjuvância no tratamento quando identificada; já Liao *et al.*³³ identificam que IPN não afeta a recidiva locorregional nem a sobrevida livre de doença, bem como radioterapia não melhora sobrevida na presença de IPN.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

4.1.1 Tipo de estudos

Foram incluídos todos os estudos que avaliaram a IPN em pacientes com CEC de laringe e CEC de boca. Não houve restrição quanto ao desenho de estudo (retrospectivo x prospectivo), ano de publicação ou idioma. Foram incluídos apenas estudos publicados com texto completo.

4.1.2 Desfechos clínicos a serem estudados

Avaliação de IPN, separadamente, em pacientes portadores de câncer de boca e laringe quanto a:

- sobrevida global;
- sobrevida livre de doença;
- impacto na recidiva locorregional.

4.1.3 Seleção dos estudos comparativos

4.1.3.1 Estratégia de busca

Foi consultada a base de dados eletrônica MedLine via Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Scielo, Lilacs, Cochrane e Websco até junho de 2019, utilizando-se as seguintes estratégias de busca com descritores em conformidade com o Mesh e Decs:

“larynx cancer” OR “laryngeal cancer” AND “perineural invasion” AND “prognosis”

“mouth cancer” OR “oral cancer” AND “perineural invasion” AND “prognosis”

“head and neck câncer” AND “perineural invasion” AND “prognosis”

Foram consultadas, ainda, por meio de busca manual, as referências dos estudos selecionados, a fim de selecionar estudos que não estivessem englobados nas buscas eletrônicas.

4.1.3.2 Critérios de inclusão

Estudos com seleção de pacientes com anatomopatológico positivo para carcinoma de células escamosas de laringe e boca, tratados cirurgicamente, com avaliação do impacto prognóstico da IPN quanto a recidiva e sobrevida, com seguimento de ao menos 2 anos.

4.1.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos de nosso levantamento:

- Estudos onde não há a distinção analítica entre os múltiplos sítios de doença primária;
- Estudos com tratamento não cirúrgico;
- Estudos que primariamente avaliam técnica cirúrgica;
- Estudos que avaliam população específica com câncer de cabeça e pescoço;
- Estudos duplicados ou com casuística replicada;
- Estudos *in vitro*;

- Estudos que avaliam primariamente toxicidade ou qualidade de vida.

4.1.3.4 Nível de evidência e qualidade metodológica

A qualidade dos estudos selecionados foi analisada em detalhes no sentido de avaliar a força de sua evidência e a validação de sua inclusão em nosso estudo. A classificação do grau de recomendação, que corresponde à força científica do estudo, será baseado no *Centre of Evidence Based Medicine of the National Health Service*.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os desfechos foram tratados como categóricos e analisados com risco relativo (*risk ratio*) incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Heterogeneidade significativa foi definida como $I^2 > 50\%$. Um modelo de efeito aleatório foi usado, exceto quando a heterogeneidade estatística não era significativa (isto é, se $I^2 < 50\%$, modelo de efeito fixo foi usado). O gráfico de funil foi utilizado para avaliação da heterogeneidade dos estudos. As análises foram desenvolvidas no software RevMan 5.4 e no R, usando-se o pacote “Meta-Analysis”.

4.2.1 Medidas de efeito e variáveis

Foi avaliada variável dicotômica (presença ou não de invasão perineural) e a medida de efeito buscada foi: risco relativo, odds ratio, RRR, RRA, HR, NNT, NNH.

4.2.2 Modelo de efeito randômico

Foi utilizado o Método de Mantel Haenszel.

4.2.3 Programa para calcular a metanálise

RevMan 5.4 e no R, usando-se o pacote “Meta-Analysis”.

4.2.4 Apresentação dos resultados da metanálise:

Forest plot.

4.2.5 Avaliação do risco de viés

Gráfico de funil.

4.2.6 Quantificação da heterogeneidade:

Teste de inconsistência de Higgins.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 APRESENTAÇÃO DE DADOS

Dos 162 artigos revisados completamente, apenas 75 artigos responderam ou disponibilizaram dados relevantes para a resposta da questão: “A invasão perineural é um fator prognóstico independente de sobrevida e recidiva em pacientes com carcinoma de células escamosas de boca e laringe?”. Tais estudos foram selecionados para a análise detalhada.

Foram recuperados 50 estudos para a metanálise interessando carcinoma de células escamosas de laringe, por meio da estratégia de busca na base de dados primária utilizada; após leitura de todos os artigos, foram selecionados 19 potencialmente aptos para inclusão na revisão – Figura 1.

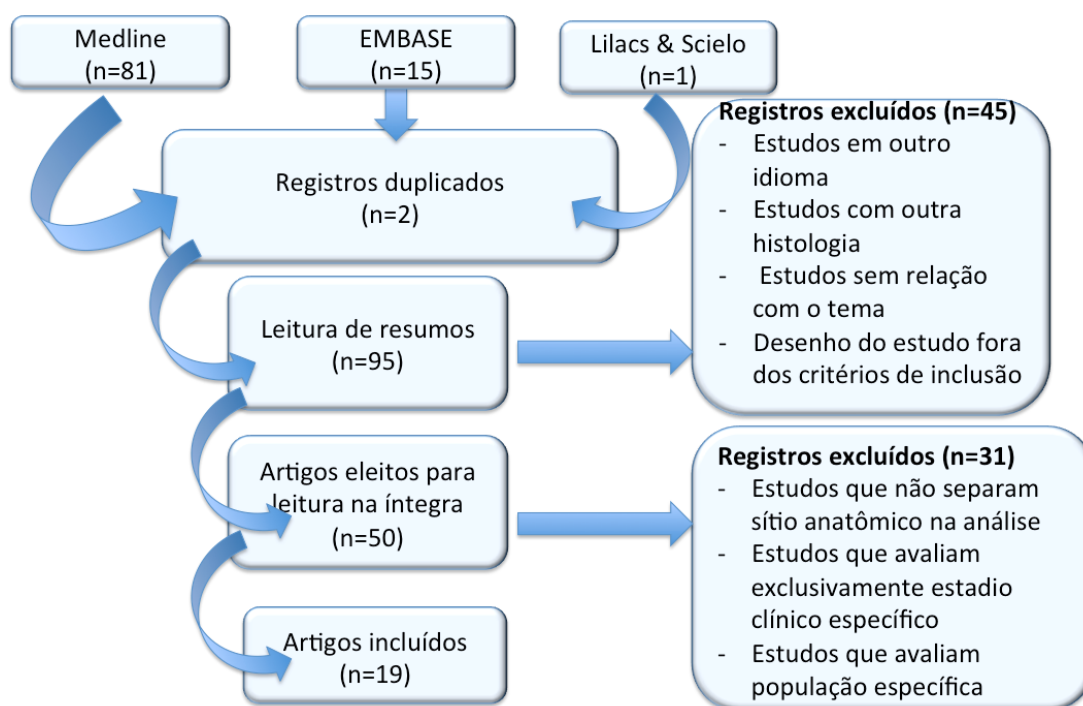


Figura 1 - Fluxo de seleção de estudos – câncer de laringe

Foram recuperados 112 estudos para a metanálise interessando carcinoma de células escamosas de boca, por meio da estratégia de busca na base de dados primária utilizada; após leitura de todos os artigos, foram selecionados 56 potencialmente aptos para inclusão na revisão – Figura 2.

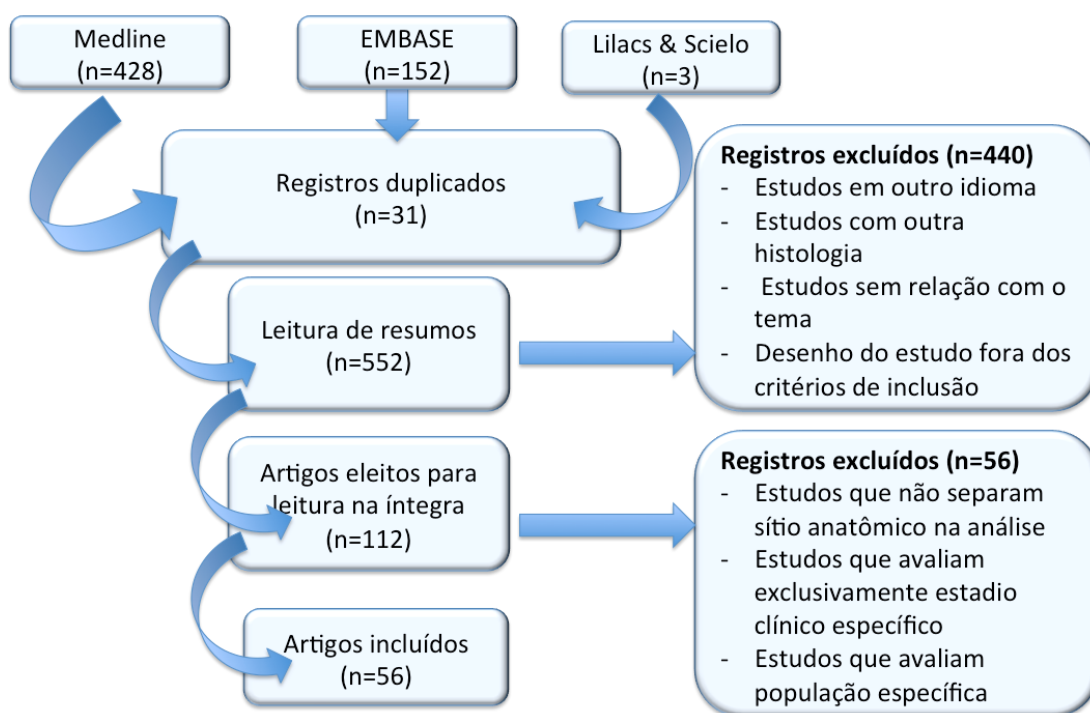


Figura 2 - Fluxo de seleção de estudos – câncer de boca

A incidência de IPN variou nos 56 estudos de boca selecionados entre 3,35% e 63,15%.

A incidência de IPN variou nos 18 estudos de laringe selecionados entre 5,79% e 62,12%.

O risco de viés foi avaliado pela escala da Cochrane, que valoriza muito o cegamento. Por meio desta escala, ambos os estudos apresentaram elevado potencial de viés – Figuras 3 e 4.

A sobrevida dos pacientes foi avaliada separadamente, em pacientes com IPN e sem IPN, para CEC de boca e laringe, utilizando dados de seguimento de prontuários. Os resultados foram excluídos quando o

seguimento era inferior a cinco anos em CEC de boca e dois anos em CEC de laringe.

A sobrevida livre de doença foi avaliada separadamente, em pacientes com IPN e sem IPN, para CEC de boca e laringe, utilizando dados de seguimento de prontuários. Os resultados foram excluídos quando o seguimento era inferior a cinco anos em CEC de boca e dois anos em CEC de laringe.

A recidiva locorregional foi avaliada separadamente, em pacientes com IPN e sem IPN, para CEC de boca e laringe, utilizando dados de seguimento de prontuários. Os resultados foram excluídos quando o seguimento era inferior a cinco anos em CEC de boca e dois anos em CEC de laringe.

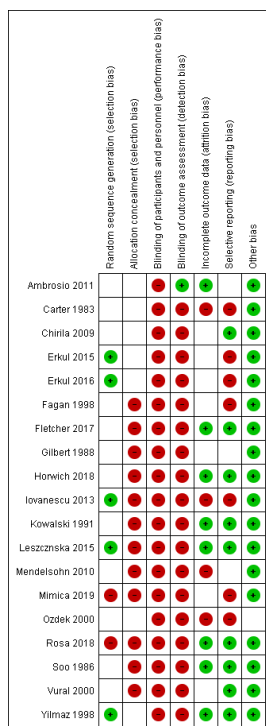


Figura 3 - Risco de viés do estudo – câncer de laringe

Figura 4 - Risco de viés do estudo – câncer de boca

5.2 RESULTADOS DA METANÁLISE – CÂNCER DE LARINGE

5.2.1 Sobrevida global em dois anos

A sobrevida identificada foi maior no grupo sem IPN.

Foram utilizados nesta avaliação um total de 9 estudos, com 1215 pacientes; o risco relativo foi de 0,66 (IC95% 0,59-0,74), com um alto índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo. À avaliação de modelo randômico, o RR foi 0,71 (IC95% 0,59-0,86) – Figuras 5 e 7.

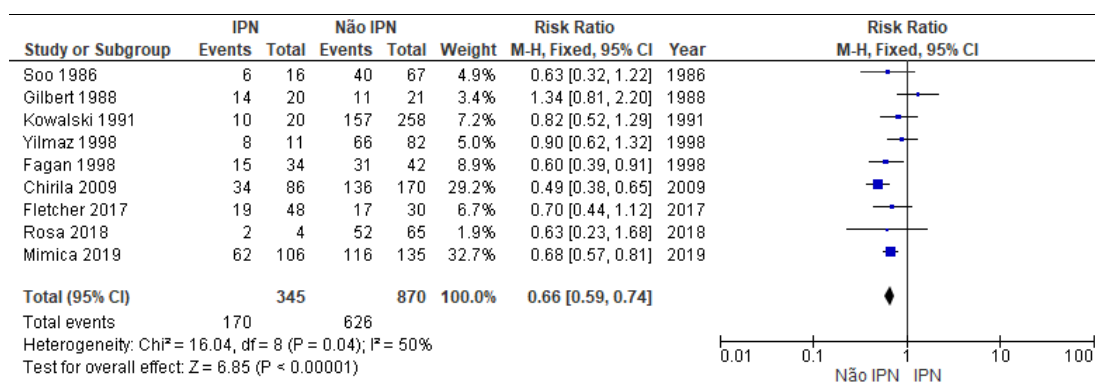


Figura 5 - Metanálise de sobrevida em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade elevada

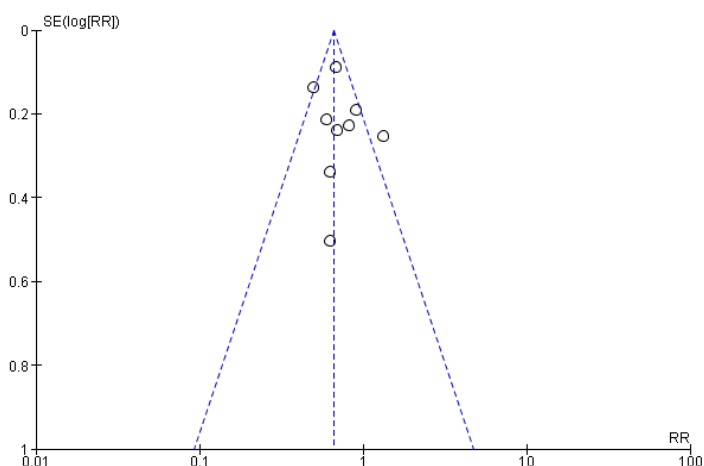


Figura 6 - Gráfico de funil da metanálise de sobrevida em 2 anos

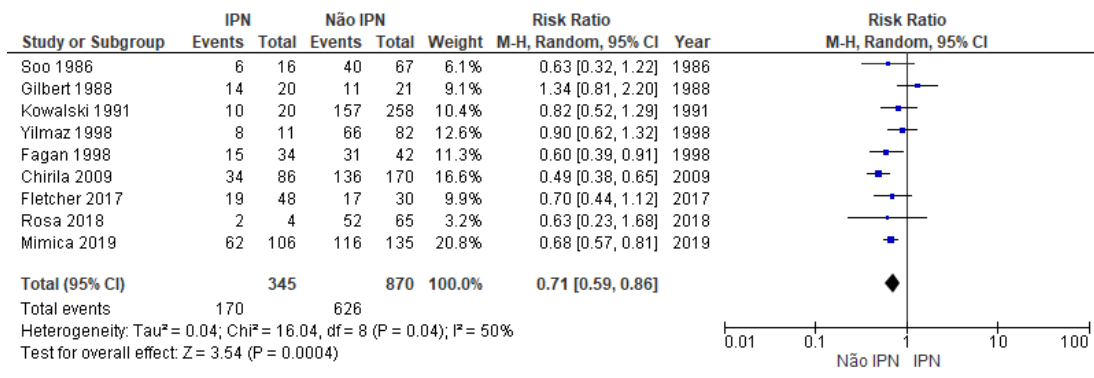


Figura 7 - Metanálise de sobrevida em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico

5.2.2 Mortalidade em dois anos

O risco de morte é maior no grupo com IPN.

Foram utilizados nesta avaliação um total de 9 estudos, com 1211 pacientes; o risco relativo foi de 1,95 (IC95% 1,64-2,32), com um alto índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo. À avaliação de modelo randômico, o RR foi 1,69 (IC95% 1,25-2,28) – Figuras 8 e 10.

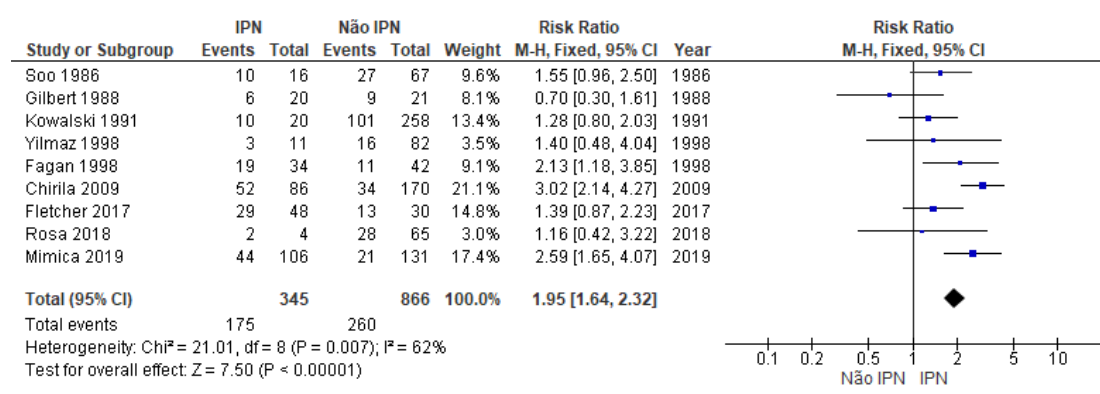


Figura 8 - Metanálise de mortalidade em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade elevada

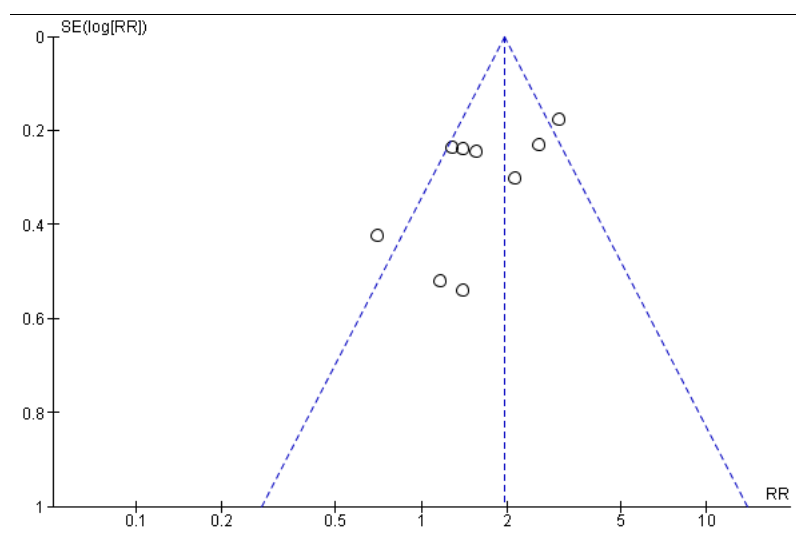


Figura 9 - Gráfico de funil da metanálise de mortalidade em 2 anos. O gráfico de funil indica viés de publicação, com poucos estudos de poucas amostras

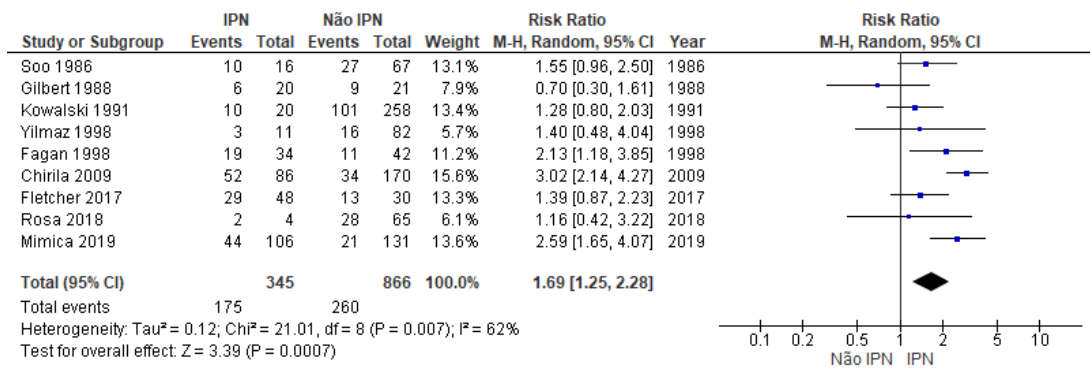


Figura 10 - Metanálise de mortalidade em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico

5.2.3 Sobrevida livre de doença em dois anos

Foram avaliados um total de 593 pacientes; o risco relativo foi de 0,51 (IC95% 0,42-0,62), com um alto índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo. À avaliação de modelo randômico, o RR foi 0,51 (IC95% 0,14-1,95) – Figuras 11 e 12.

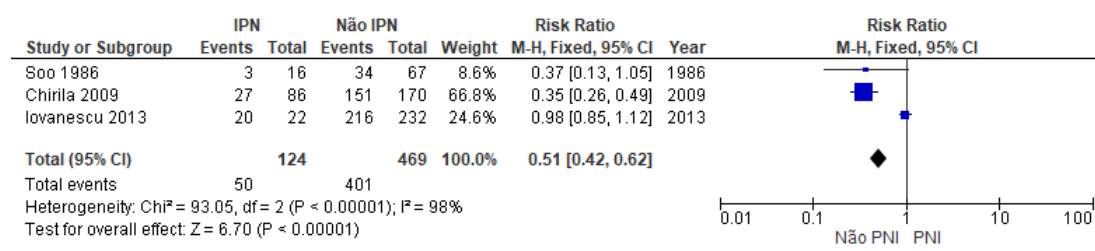


Figura 11 - Metanálise de SLD em 2 anos utilizando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade elevada

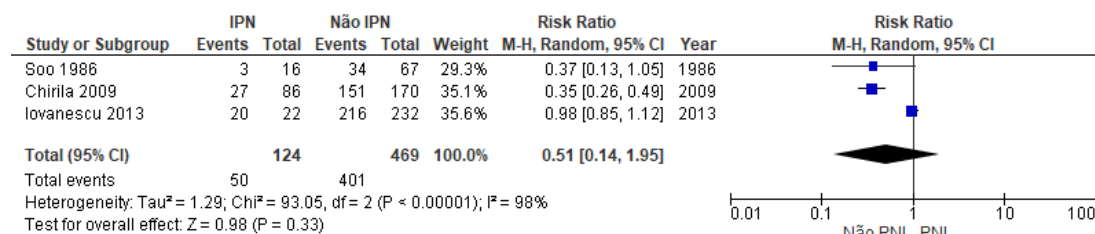


Figura 12 - Metanálise de SLD em 2 anos utilizando modelo com efeito randômico

5.2.4 Recidiva locoregional

Foram avaliados um total de 817 pacientes; o risco relativo foi de 1,71 (IC95% 1,25-2,35), com um baixo índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo – Figura 13.

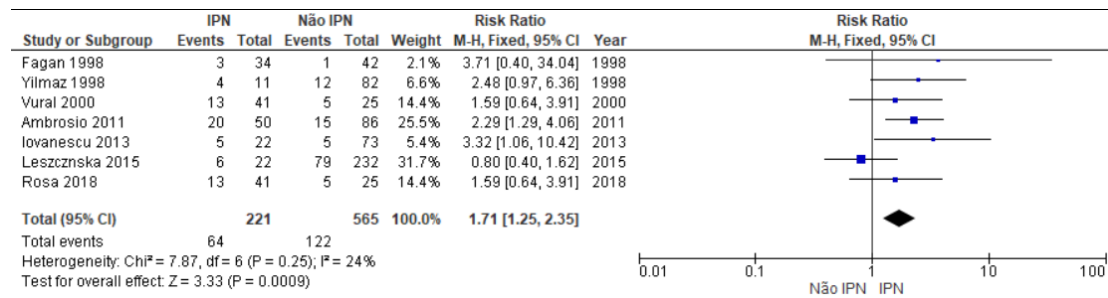


Figura 13 - Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito fixo

5.3 RESULTADOS DA METANÁLISE – CÂNCER DE BOCA

Foram avaliados um total de 56 estudos, sendo identificada incidência de IPN em CEC boca de 28% - Figura 15.

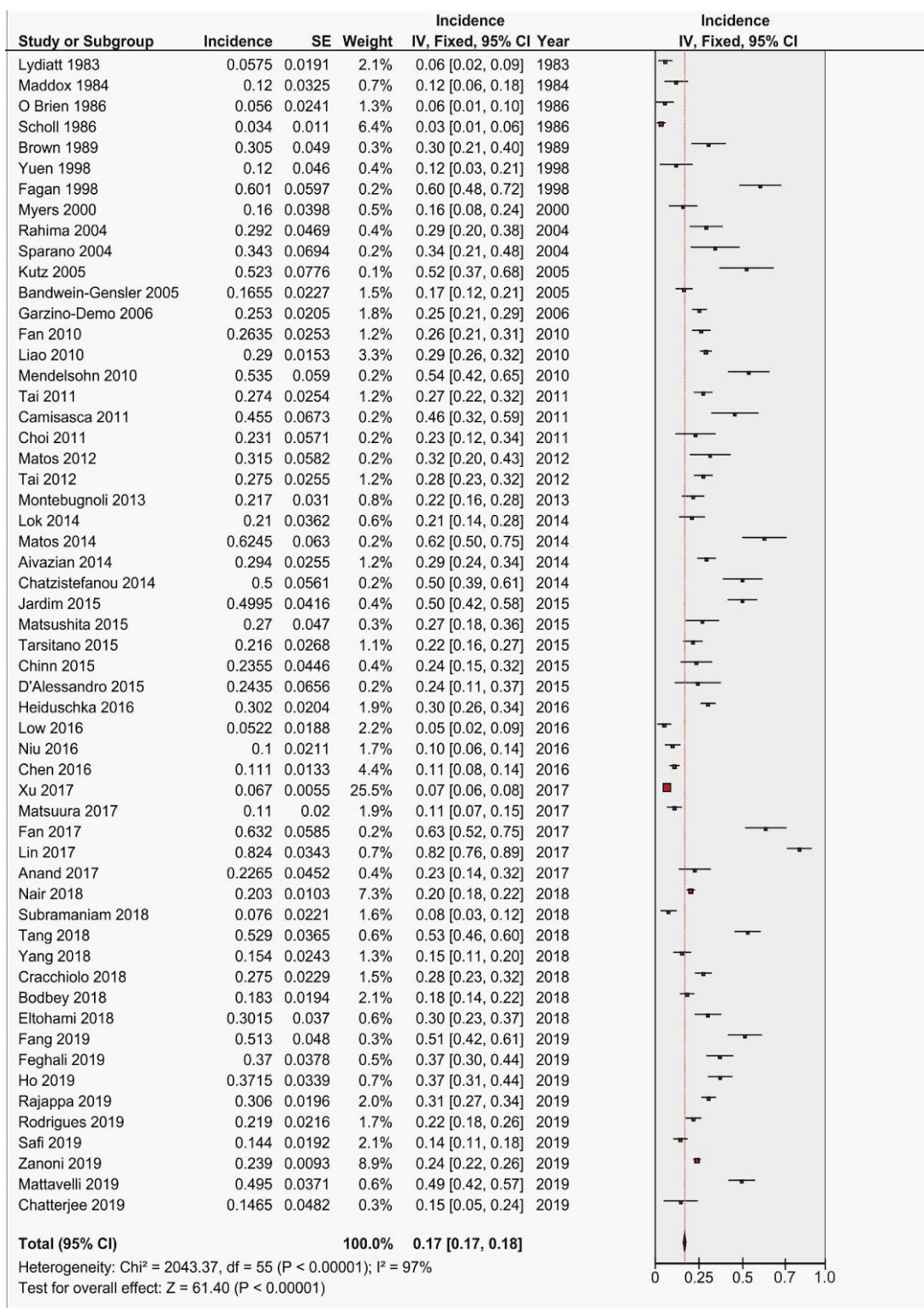


Figura 14 - Incidência combinada de IPN utilizando modelo com efeito fixo

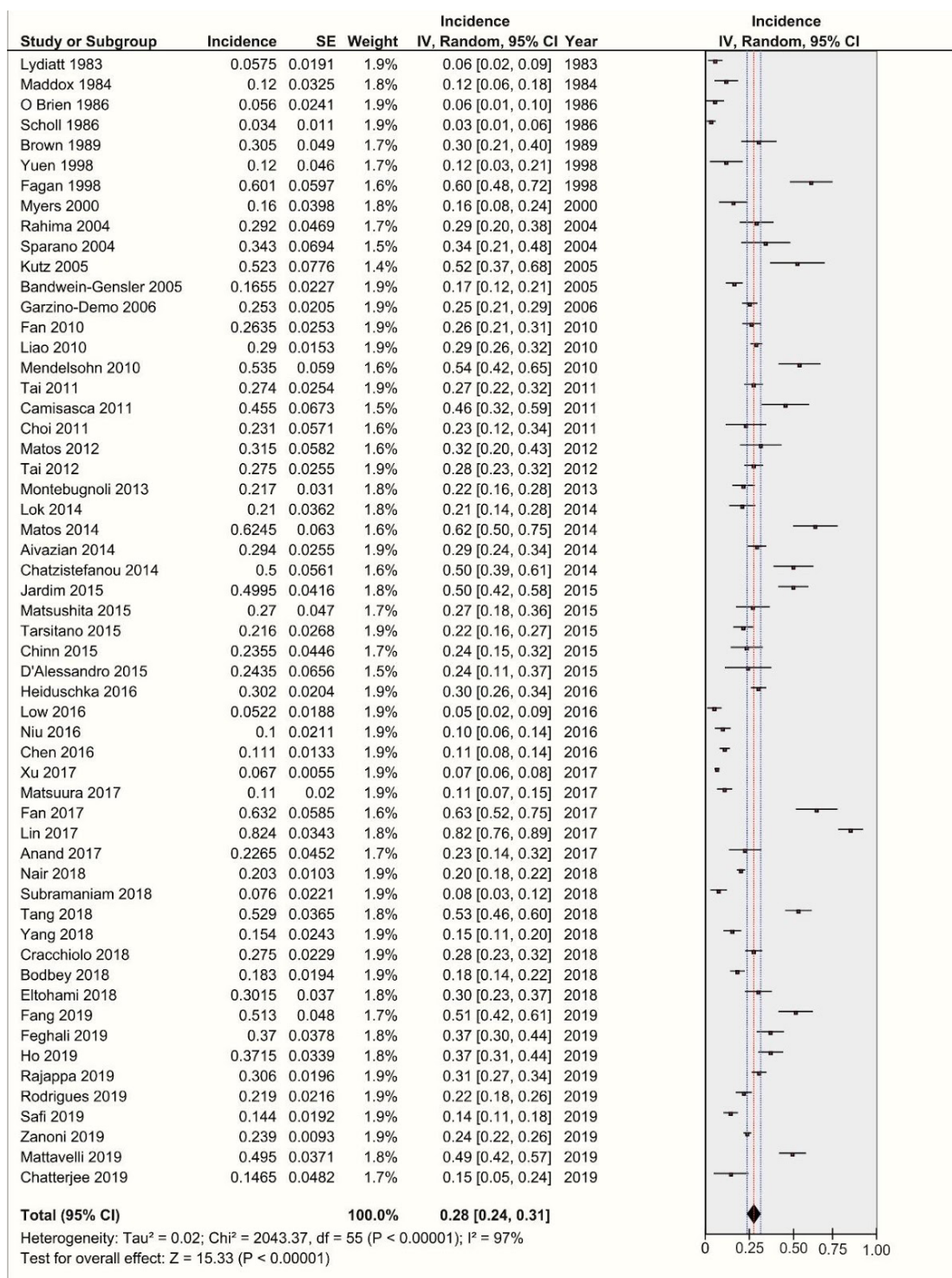


Figura 15 - Incidência combinada de IPN utilizando modelo com efeito randômico

5.3.1 Sobrevida global em cinco anos

O desfecho aqui é binário (vivos/total de indivíduos observados no estudo).

Foram avaliados um total de 5969 pacientes; o risco relativo foi de 0,67 (IC95% 0,64-0,74), com um alto índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo. À avaliação de modelo randômico, o RR foi 0,67 (IC95% 0,59-0,75) – Figuras 16 e 18.

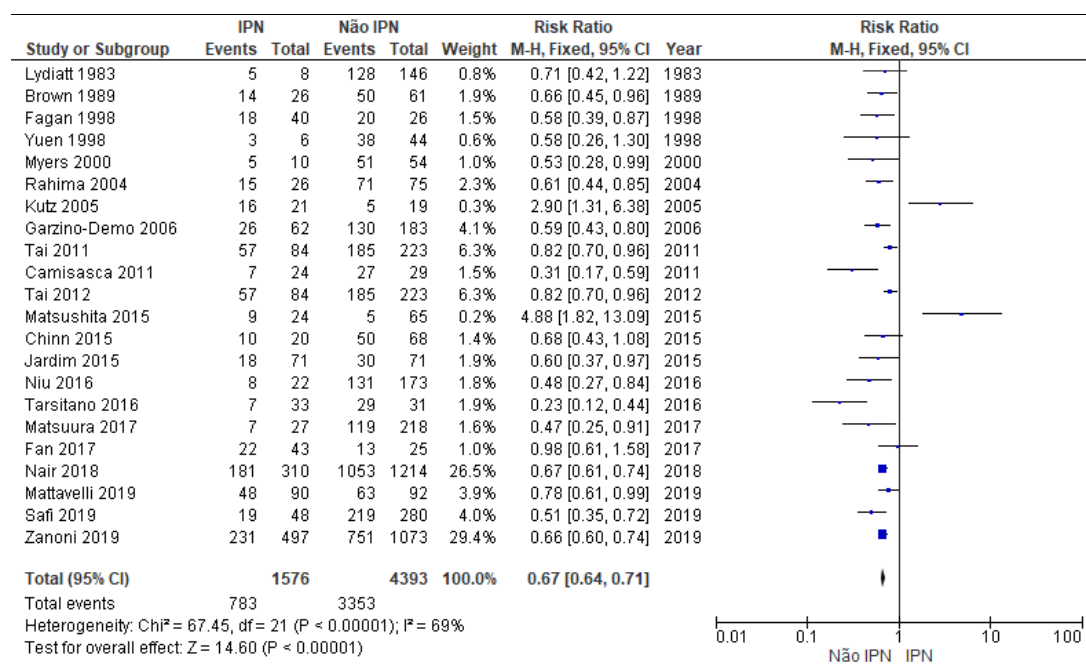


Figura 16 - Metanálise de sobrevida em 5 anos utilizando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade elevada

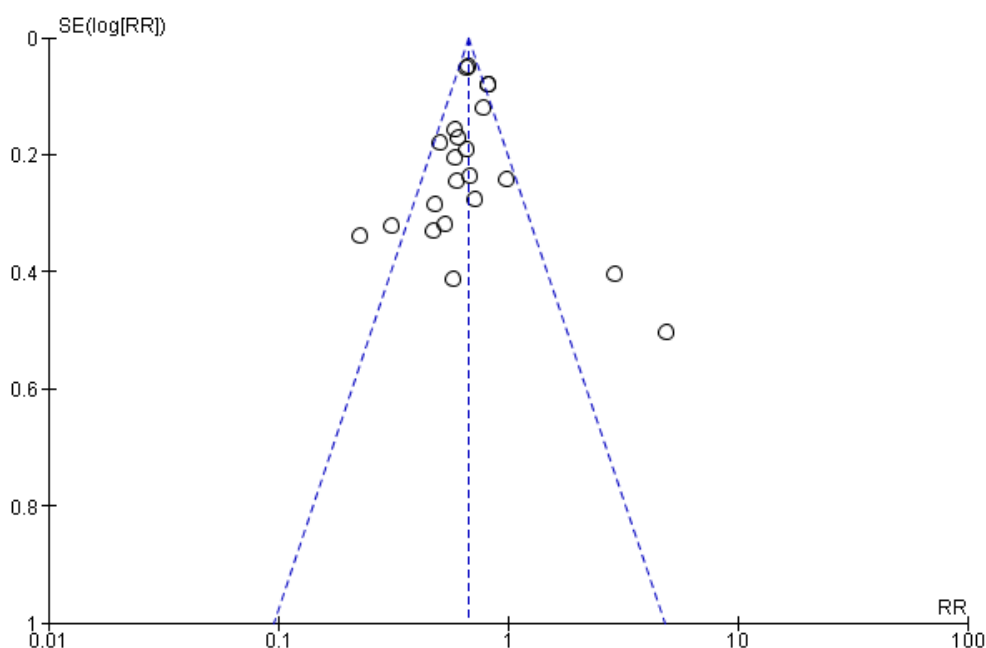


Figura 17 - Gráfico de funil da metanálise de sobrevida em 5 anos. O gráfico de funil indica viés de publicação

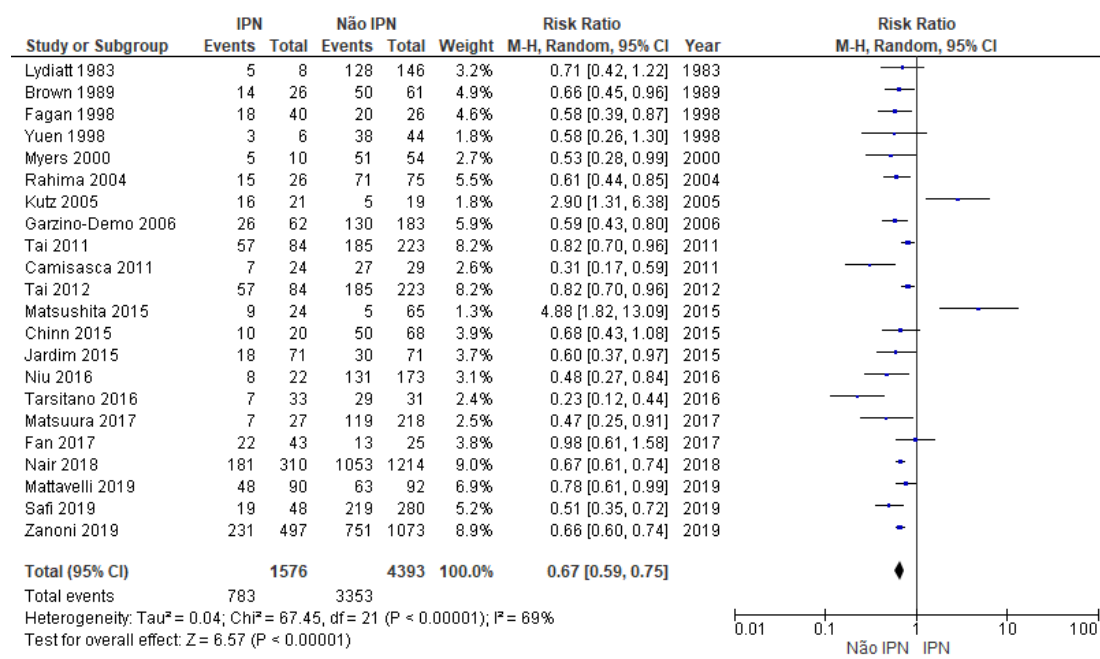


Figura 18 - Metanálise de sobrevida em 5 anos utilizando modelo com efeito randômico

5.3.2 Sobrevida livre de doença em cinco anos

O desfecho aqui é binário (recidiva/total de indivíduos observados no estudo).

Foram avaliados um total de 5508 pacientes; o risco relativo foi de 0,71 (IC95% 0,68-0,75) – Figura 19.

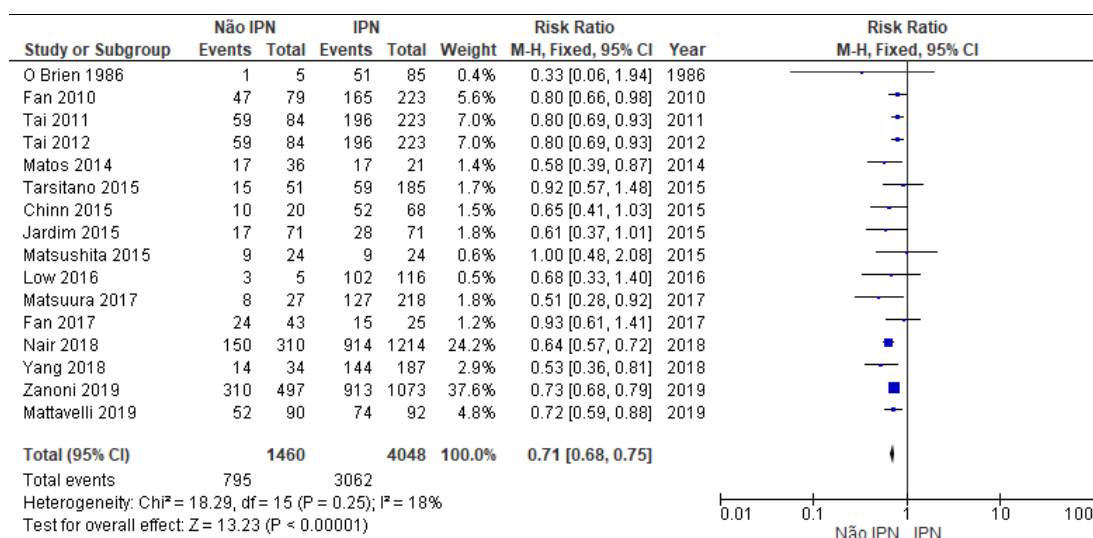


Figura 19 - Metanálise de SLD em 5 anos utilizando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade baixa

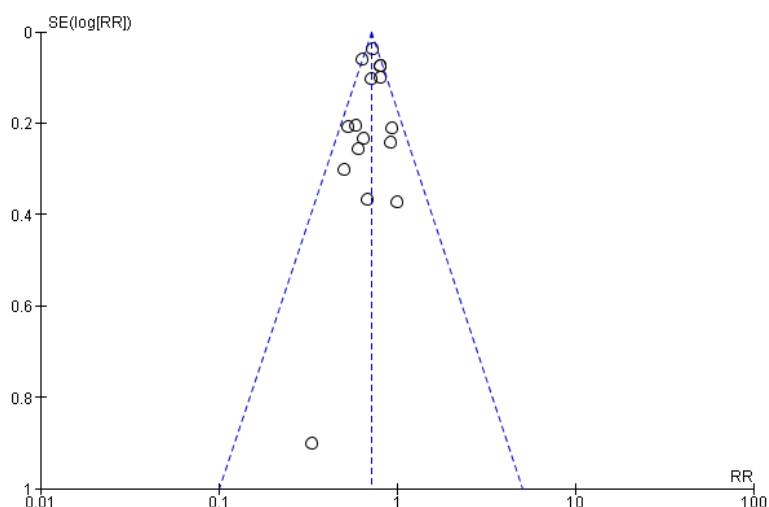


Figura 20 - Gráfico de funil da metanálise de SLD em 5 anos. Indica viés de publicação

5.3.3 Recidiva locorregional

O desfecho aqui é binário (recidiva locorregional/ total de indivíduos observados no estudo).

Foram avaliados um total de 2593 pacientes; o risco relativo foi de 2,09 (IC95% 1,86-2,35), com um alto índice de heterogeneidade à avaliação de modelo fixo. À avaliação de modelo randômico, o RR foi 2,2 (IC95% 1,6-3,01) – Figuras 21 e 23.

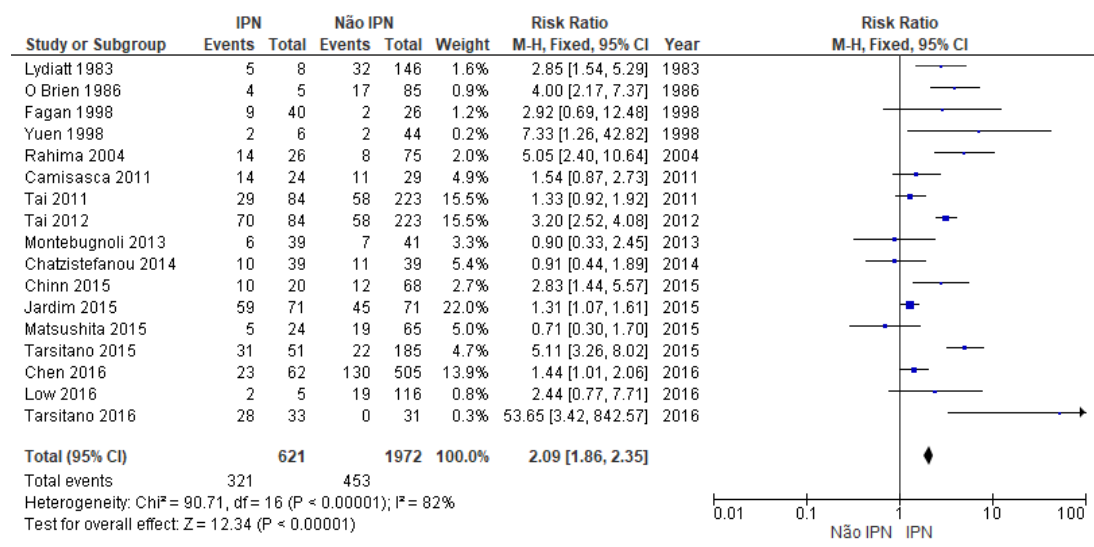


Figura 21 - Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito fixo. Heterogeneidade elevada

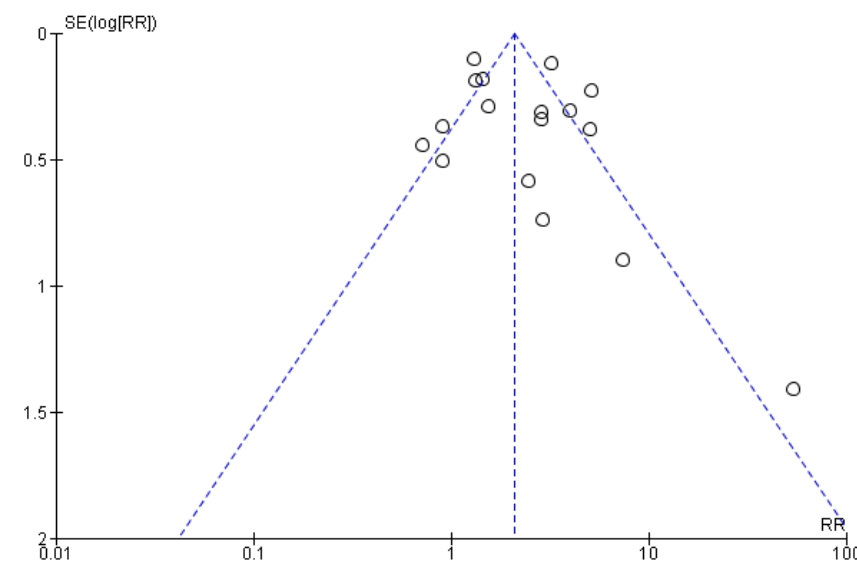


Figura 22 - Gráfico de funil da metanálise de recidiva locorregional. Viés de publicação

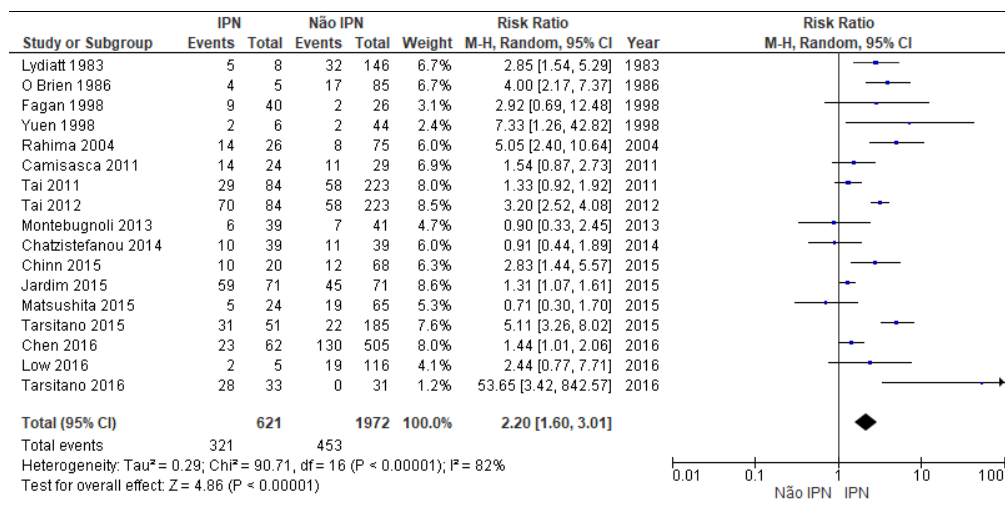


Figura 23 - Metanálise de recidiva locorregional usando modelo com efeito randômico

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A busca por fatores prognósticos serve ao propósito de melhor compreensão da história natural do câncer, predição dos resultados das intervenções terapêuticas, identificação de grupos homogêneos de doentes, comparação de resultados de diferentes tratamentos, identificação dos grupos com evolução desfavorável e planejamento de estratégias de seguimento. Também permite a individualização de tratamento, permitindo estratégias mais agressivas aos grupos com variáveis adversas e desintensificação de tratamento aos de variáveis mais favoráveis⁵².

Um das limitações da literatura acerca da IPN é a falta de padronização ou método de detecção de IPN. Apesar de haver a definição difundida por Liebig *et al.*¹⁶, na qual IPN é a presença de célula neoplásica em uma das três camadas do nervo ou envolvendo 30% de sua circunferência, muitos autores utilizam definições mais amplas, com IPN sendo o contato do nervo com células neoplásicas. Dessa forma, estudos de metodologias semelhantes, com populações semelhantes, tendem a ter resultados diferentes, já que partem de um princípio diferente de IPN. A ampla variação da incidência de IPN na literatura pode ser prontamente justificada por esta liberdade de definição, onde autores identificam incidências tão discrepantes para o mesmo problema (a incidência de IPN no câncer de boca variou nos 56 estudos selecionados entre 3,35% e

63,15%; a incidência de IPN no câncer de laringe variou nos 18 estudos selecionados entre 5,79% e 62,12%).

Além da questão de definição, também existe o problema da técnica utilizada para a detecção de IPN nos estudos. Como exemplo, tem-se o estudo de *Shen et al.*⁶¹, que encontrou um aumento na detecção de IPN de 22% para 51%, ao revisar os espécimes com imunocoloração. Além disso, a maioria dos patologistas relata IPN como presente ou ausente, sem especificar localização, extensão ou tamanho do nervo envolvido, o que não é o suficiente para identificar características que realmente possam causar mudança de impacto na doença (o simples contato do nervo com células tumorais não causa piora do prognóstico, porém, múltiplos focos de invasão levam a aumento de recidiva local).

O diagnóstico falso-negativo pode ocorrer nas biópsias⁶², mais frequentemente quando patologistas não estão buscando especificamente por IPN, já que a mesma pode se manifestar por atipias sutis. Estão sendo realizados estudos moleculares para identificar-se IPN⁶³, no entanto, estes ainda não são conclusivos. A expressão de N-CAM demonstra relação com a presença de IPN⁴², porém ainda não é investigada na rotina da prática clínica. Tem-se que estudos onde foi avaliado apenas IPN teve uma incidência maior da mesma que estudos onde múltiplos fatores de risco foram buscados.

A forma como a lâmina é cortada também influi no diagnóstico de IPN; lâminas longitudinais tendem a identificar mais invasão intraneural e

múltiplos focos de IPN; lâminas transversais tendem a identificar contato do nervo com as células neoplásicas.

IPN pode ser caracterizada de duas formas: IPN e disseminação neural; a invasão é a presença de células neoplásicas no nervo, identificada na avaliação histopatológica; disseminação é a invasão grosseira ao longo do nervo, podendo ser identificada por exames de imagem como RNM, bem como podendo causar repercussões clínicas.

Os pacientes com IPN podem apresentar ou não sintomas neurológicos, já que histologicamente, o tumor pode invadir o nervo e interferir no seu suprimento sanguíneo, causando edema local, desmielinização e infarto segmentar⁵². Além disso, o diagnóstico por exame de imagem (RNM) apenas é realizado quando IPN ocorre em nervos de grande calibre, quando se pode identificar erosão óssea, alargamento dos forames da base do crânio, perda da gordura na fossa pterigopalatina, edema no nervo.

O envolvimento neural usualmente se inicia pelos ramos menores (menores que 1 mm), progredindo para os maiores. Quando IPN está presente, as margens cirúrgicas já não são mais controladas por cirurgia, visto que a progressão do tumor pode ocorrer por até 10 cm além do seu ponto de origem. As células tumorais tendem a se concentrar no perineurium, ambiente mal vascularizado e relativamente hipóxico, o que leva a uma relativa radiorresistência, portanto, corrobora ao pior prognóstico²⁷ da IPN.

Além disso, a IPN possui associação com aumento do risco de metástases linfonodais (Ambrosio *et al.*⁶⁴ identificam que a presença de IPN relaciona-se a expressão de corticortina, bem como a presença de metástase linfonodal; infere-se que a sua hiperexpressão promova a migração celular), com a presença de ambas sendo relacionada à redução de sobrevida⁶⁵. Contribui também para pior prognóstico que IPN é mais prevalente em tumores de estágio avançado, que por si só já é um fator de prognóstico negativo.

Utilizada a escala de viés de Cochrane⁶⁶, que valoriza o cegamento dos estudos; não consideramos tais vieses de grande relevância, já que o objetivo do presente estudo era avaliar sobrevida e presença de recidiva, onde o cegamento não apresenta tanta relevância.

Identificado viés de aferição, já que não há padronização de aferição de IPN, o que leva que, independente do número de casos ser aumentado ao infinito, os resultados dentre os estudos não serão padronizados.

Um dos principais problemas encontrados foi a heterogeneidade analítica dos estudos. Para o estudo de recidiva ou período livre de doença, por exemplo, duas abordagens distintas foram utilizadas, alguns estudos consideram SLD em dois anos, ao passo que outros consideram o porcentual de pacientes sem recidiva em dois anos. Aqueles que apresentam o primeiro, que em teoria é o mais adequado, não apresentaram o erro padrão ou desvio padrão, o que torna impossível o cálculo da variância na metanálise. Por isso, no caso da recidiva, poucos estudos puderam ser analisados.

Outro problema identificado foi a falta de informações, ou presença de dados apenas para um grupo, o que impossibilita os cálculos de razão, que são a base dos indicadores produzidos na metanálise. Desta forma, o estimador de risco utilizado foi o risco relativo, aqui denominado *risk ratio*. Não foi possível desenvolver análise com o estimador *hazard ratio*, pois entre os estudos selecionados, poucos utilizam essa abordagem.

CEC de laringe

O resultado do tratamento do CEC de laringe depende não apenas da seleção do paciente e qualidade de tratamento propiciado ao mesmo, mas também de fatores relacionados ao tumor e ao paciente. Fatores demográficos, clínicos, patológicos e terapêuticos influenciam no sucesso de tratamento ¹². A diferença na habilidade de identificar fatores prognósticos pode ser atribuída a confusão de seleção e classificação de pacientes, com muitos estudos reportando resultados combinados de CEC de laringe e hipofaringe, bem como associados a outros cânceres de cabeça e pescoço ¹². A escassez de estudos com amostras uniformes causa dificuldade de avaliação.

Historicamente, a sobrevida do CEC de laringe vem apresentando, dos anos 1970 para a atualidade, uma queda de 4%, enquanto demais neoplasias de cabeça e pescoço tem apresentado um aumento de sobrevida. Assim, existe a importância de identificar seus fatores de risco, para intensificar o tratamento de forma sistemática.

A determinação pré-operatória de IPN é difícil devido ao tamanho pequeno das amostras de biópsia, e estudos com RNM apenas diagnosticam IPN em nervos de grande calibre ²⁴. Apesar de biomarcadores como N-CAM terem grande associação a presença de IPN, ainda não são utilizados na rotina na detecção pré-operatória. Mesmo após a ressecção cirúrgica, IPN não é identificada na análise histopatológica frequentemente, que identifica os nervos de maior calibre, não atentando para os nervos de menor calibre ⁶⁷, especialmente se o nervo não estiver envolvido circunferencialmente pelo tumor ⁶⁷. Entretanto, mesmo os nervos de pequeno calibre (<1 mm) são associados a pior controle locorregional. Assim, quando IPN é identificada no pós-operatório, é indicada radioterapia, já que não existe segurança de margem cirúrgica na IPN ¹⁵.

CEC de boca

Ao longo dos últimos 20 anos, houve uma redução da taxa de mortalidade do CEC de boca, porém a incidência varia nas casuísticas de 41% a 79,5%. A cirurgia permanece o tratamento de escolha. O subsítio de origem é um importante fator prognóstico, bem como o grau de diferenciação, invasão linfática, invasão óssea, profundidade, distância das margens e IPN ⁶⁸.

Existem estudos que associam IPN a aumento de risco de recidiva e redução de sobrevida ⁵², enquanto outros falham em detectar tal relação ⁴⁹. Tal discrepância provavelmente resulta da forma em que os estudos são realizados (estudos que se concentram apenas em detectar IPN, sem avaliar

outros fatores como margem ou extensão do tumor, tem maior positividade) ⁴⁰.

IPN deveria ser considerada um marcador que indica um comportamento tumoral mais agressivo, com maior índice de metástases cervicais ⁵¹. A presença de IPN necessita abordagem mais agressiva, com esvaziamento cervical e terapia adjuvante ⁵¹ no câncer de boca.

Na ausência de metástase linfonodal, IPN leva a maior recidiva locorregional e redução de sobrevida livre de doença ³⁴, como um fator de risco independente, apesar de haver estudos com conclusão contraditória. A divergência de conclusões destes estudos não se deve a baixa amostragem, mas sim a diferenças metodológicas dos estudos, que vão desde definição de IPN, avaliação da mesma (realizada por um único patologista ou não, realizada revisão de lâmina ou não, tamanho do nervo avaliado, identificação em um mesmo estudo de outras características histopatológicas).

Foi identificado neste estudo que IPN é fator de impacto negativo no prognóstico de CEC de boca e laringe, tanto em relação a sobrevida global, quanto a sobrevida livre de doença, bem como fator de impacto negativo na recidiva locorregional, sendo um fator de risco que deveria ser documentado regularmente em todos os espécimes de boca e laringe (havendo a descrição tanto de sua presença quanto de sua ausência). Esta informação histopatológica deve ser realizada de forma padronizada, sendo relatado o diâmetro do nervo acometido, bem como a presença de foco único ou múltiplo de invasão.

É um fator que deve afetar a decisão terapêutica, visto que impacta negativamente no prognóstico do paciente.

A limitação deste trabalho se deve a heterogeneidade dos dados, aos estudos com dados incompletos ou não pareados, informações omitidas, definições discrepantes de IPN, análise de forma não padronizada pelos diferentes patologistas dos diversos estudos.

Temos como perspectivas que a IPN deve ter sua definição padronizada para estudos futuros, bem como a sua forma de avaliação pelo patologista.

Sugerimos a realização de estudo prospectivo correlacionando o diâmetro do nervo acometido por IPN à sobrevida e recidiva locorregional.

Em relação às suas implicações para a prática clínica, a caracterização da IPN é importante para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de tratamento, devendo ser buscada ativamente pelo patologista na avaliação do câncer de boca e de laringe.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu concluir, em relação ao câncer de boca, que IPN é fator de risco para redução de sobrevida global e sobrevida livre de doença, bem como para aumento de recidiva locorregional; em relação ao câncer de laringe, atua como fator de risco para redução de sobrevida global e sobrevida livre de doença, e para aumento de recidiva locorregional.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o Parecer número 369/17, em 08/11/2017.



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aprovou 08/11/2017, o Protocolo de Pesquisa nº 369/17 intitulado: "Revisão Sistemática impacto prognóstico da invasão perineural no câncer de boca e de laringe: uma revisão sistemática." apresentado pelo Departamento de Cirurgia de cabeça e pescoço.

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: Rogério Aparecido Dedivitis
Pesquisador (a) Executante: Débora Modelli Vianna

CEP-FMUSP, 08 de Novembro de 2017.

Prof. Dr. Antônio de Pádua Mansur
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática - câncer de laringe

Autor	Ano	Total (N)	IPN (sim)	IPN (não)	Incidência de IPN	Sobrevida 2 anos com IPN	vivos em 2 anos com IPN	mortos em 2 anos com IPN	Hazard ratio / IC 95% com IPN	Sobrevida 2 anos sem IPN	vivos em 2 anos sem IPN	mortos em 2 anos sem IPN
Gilbert	1988	41	20	21	48,78%	77%	14	6		80%	11	9
Fagan	1998	76	34	42	44,73%	46%	15	19		75%	31	11
Yilmaz	1998	93	11	82	11,82%	72%	8	3		80%	66	16
Ozdek	2000	61	7	54	11,47%							
Iovanescu	2013	95	22	73	23,15%							
Rosa	2018	69	4	65	5,79%	50%	2	2		80%	52	28
Ambrosio	2011	136	50	86	36,76%							
Carter	1983	76	21	55	27,63%							
Chirila	2009	256	86	170	33,59%	40%	34	52		80%	136	34
Erkul	2015	20	5	15	25%					80%	12	3
Erkul	2016	69	15	54	21,73%					75%	40	14
Fletcher	2017	78	48	30	61,53%	40%	19	29		57%	17	13
Horwich	2018	15	5	10	33,33%					47%	4	6
Kowalski	1991	278	20	258	7,19%	49,60%	10	10		61%	157	101
Leszcznska	2015	254	22	232	8,66%					88%	204	28
Mendelsohn	2010	71	38	33	53,52%							
Soo	1986	83	16	67	19,27%	40%	6	10		60%	40	27
Vural	2000	66	41	25	62,12%							
Mimica	2019	241	106	135		58,30%			2,817 / 1,792- 4,429. P <0,001	85,70%		

continua

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca

Autor	Ano	Total (N)	IPN (sim)	IPN (não)	incidência IPN	Sobrevida 5 anos com IPN	Sobrevida 5 anos sem IPN	ANALISE UNIVARIADA	ANALISE MULTIVARIADA
								Hazard ratio / IC 95%	HR / IC 95%
Martinez-Gimeno	1995	73							
Myers	2000	64	10	54	15,62%	50%	95%		
Rahima	2004	91	26	75	28,57%	56,60%	94,60%		
Sparano	2004	45	15	30	33,33%				
Kutz	2005	40	21	19	52,50%	76%	26%		2,4 / 0,5-10,6
Clark	2006	164				60%	70%		
Garzino-Demo	2006	245	62	183	25,30%	42%	71%		62,69- 77,71 // 21,8 (p=0,0001)
Camisasca	2011	53	24	29	45,28%	30%	92%	28,13- 61,88	56,96- 73,67 (p=0,34)
Matos	2012	62	19	43	30,64%				
Tai	2012	307	84	223	27,36%	68%	83%		p=0,0005
Fagan	1998	66	40	26	60,60%	46%	75%		
Chinn	2015	88	20	68	22,72%	48%	74%		1,97
Aivazian	2014	318	93	225	29,24%			1,56 (0,85- 2,86)	
D'alessandro	2015	40	9	31	22,50%		64,10%		
Anand	2017	83	18	65	21,68%				5,44 / 1,4 - 21,15
Bandwein-Gensler	2005	259	42	217	16,21%				1,9 / 1,42- 4,81
Bodbey	2018	403	73	330	18,11%				
Brown	1989	87	26	61	29,88%	52%	82%		
Chatterjee	2019	48	6	42	12,50%				
Chatzistefanou	2014	78	39	39	50%				
Chen	2016	567	62	505	10,93%	43,30%	64,90%		
Choi	2011	51	11	40	21,56%				
Eltohami	2018	613	206	407	33,60%				1,926 / 1,453- 2,553
Fan	2010	302	79	223	26,15%		73%		
fang	2019	107	55	52	51,40%			NAO SIGNIFICATIVO	NAO SIGNIFICATIVO

continua

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca (continuação)

Autor	Ano	Total (N)	IPN (sim)	IPN (não)	incidência IPN	Sobrevida 5 anos com IPN	Sobrevida 5 anos sem IPN	ANALISE UNIVARIADA	ANALISE MULTIVARIADA
								Hazard ratio / IC 95%	HR / IC 95%
Feghali	2019	163	60	103	36,80%			2,19/ 1,13- 4,24)	
Heiduschka	2016	501	151	350	30,13%				
Ho	2019	200	74	126	37%				
Jardim	2015	142	71	71	50%	25%	42,20%		
Kohler	2012	307							
Lee	2018	231							1,646 / 1,032- 2,625
Liao	2010	863	250	613	28,96%				
Lok	2014	123	25	32	20,32%				3,96 / 1,85- 8,51
Low	2016	121	5	116	4,13%		77%		
Lydiatt	1983	156	8	146	5,12%	63%	88%		
Matos	2014	57	36	21	63,15%				
Matsushita	2015	89	24	65	26,96%	37,50%	7,69%		
Mendelsohn	2010	71	38	33	53,52%				
Montebugnoli	2013	180	39	141	21,66%				
Myers	2011	70	22	48	31,42%				
Nair	2018	1524	310	1214	20,34%	58,40%	86,70%	1,77	2,54
O'Brien	1986	90	5	85	5,55%				
Rajappa	2019	553	169	384	30,56%				
Rodrigues	2019	380	87	293	22,89%	40,2 - 59,2	67,1- 78,2		1,47 (1,08 - 1,99)
Safi	2019	334	48	280	14,37%	40,20%	78,30%		
Scholl	1986	268	9	259	3,35%				
Subramaniam	2018	144	11	133	7,63%				2,22 / 0,49 - 0,49
Tai	2011	307	84	223	27,36%	68,00%	82,90%	4,64 / 1,2 - 18,04	
Tang	2018	187	99	88	52,94%			1,28 / 1,17- 2,461	
Tarsitano	2015	236	51	185	21,61%				

continua

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca (continuação)

Autor	Ano	Total (N)	IPN (sim)	IPN (não)	incidência IPN	Sobrevida 5 anos com IPN	Sobrevida 5 anos sem IPN	ANALISE UNIVARIADA	ANALISE MULTIVARIADA
								Hazard ratio / IC 95%	HR / IC 95%
Tarcitano	2016	64	33	31	51,56%	22,50%	92,30%	30,9 / 4,09 - 234	NAO SIGNIFICATIVO
Xu	2017	2036	137	654	6,72%				
Zanoni	2019	2082	497	1073	23,87%	46,50%	70%	1,259	1,052- 1,507
Yuen	1998	50	6	44	12%	53%	86%		
Matsuura	2017	245	27	218	11,02%	26,50%	54,40%	1,126 / 0,225 - 5,644	
Cracchiolo	2018	381	105	276	27,50%			5,63 / 3,27- 9,87	2,4 / 1,32- 4,37
Fan	2017	68	43	25	63,20%	51,20%	50,20%		
Lin	2017	123	103	20	82,40%				
Maddox	1984	100	12	88	12%				
Mattavelli	2019	182	90	92	49,50%	53,30%	68,60%		1,47 / 0,89- 2,41
Niu	2016	202	22	173	10%	35,60%	75,60%		3,63 / 1,909 - 6,935
Yang	2018	221	34	187	15,40%				

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca (continuação)

Autor	Sobrevida livre de doença com IPN (5 anos)	Sobrevida livre de doença sem IPN	HR / IC 95%	Recidiva locorregional com IPN	Recidiva locorregional sem IPN	HR / IC 95%
Martinez-Gimeno				54%	32%	
Myers						
Rahima				53,80%	10,66%	
Sparano						
Kutz		35%			15%	
Clark	73%	84%		73%	(25) 84%	
Garzino-Demo						
Camisasca			10,71 - 27,26	58,30%	37,93%	
Matos						
Tai	70,40%	88,10%	2,08 // 1,09- 3,99	83,33%	23,76%	3,36 // 1,85- 6,1
Fagan				23%	9%	
Chinn	50%	77%	3,37 / 64- 86	48%	18%	1,38 (0,69 - 2,75)
Aivazian						
D'alessandro		68,20%			20%	
Anand			3,7 / 1,72- 7,94		24,09%	5,44 / 1,4- 21,15
Bandwein-Gensler						1,43 - 7,89
Bodbey						
Brown						
Chatterjee						
Chatzistefanou				26,30%	27,50%	0,972
Chen				37,30%	25,80%	
Choi						
Eitohami			1,78 / 1,365- 2,322			

continua

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca (continuação)

Autor	Sobrevida livre de doença com IPN (5 anos)	Sobrevida livre de doença sem IPN	HR / IC 95%	Recidiva locorregional com IPN	Recidiva locorregional sem IPN	HR / IC 95%
Fan	60%	74%	NAO SIGNIFICANTE			
Fang			NAO SIGNIFICANTE			NAO SIGNIFICATIVO
Feghali			NAO SIGNIFICANTE			
Heiduschka			1,42 / 0,82- 2,48			1,84 / 1,03- 3,32
Ho						4,245 / 1,729 - 10,422
Jardim	24%	40%	1,58 / 1,04- 2,41	83,09%	63,38%	1,72 / 1,10- 2,70
Kohler			1,613 / 1,65- 2,232			
Lee			1,082- 3,189			1,569 / 0,920- 2,6778
Liao						
Lok						
Low	67%	88%		33%	16%	
Lydiatt				62%	22%	
Matos	47,80%	79,60%	2,9 / 0,98- 8,69			
Matsushita	37,50%	3%		5	19	
Mendelsohn						
Montebugnoli				15%	5%	
Myers						
Nair	48,45%	75,30%	1,77			2,79
O Brien	20%	60%		75%	20%	
Rajappa						
Rodrigues	54,8- 77,5%	82,9- 94,1%	1,57 / 1,06- 2,31)	46- 67%	26- 39%	1,58 / 1,15 - 2,16
Safi						
Scholl				33,33%		
Subramaniam					13,20%	
Tai	70,40%	88,10%	2,08 / 1,09 - 3,99	34,80%	26,10%	4,25 / 2,01 - 8,98
Tang						
Tarsitano	30%	75%		60,70%	11,90%	5,59

continua

Anexo C - Tabela da casuística completa dos artigos analisados para revisão sistemática – câncer de boca (conclusão)

Autor	Sobrevida livre de doença com IPN (5 anos)	Sobrevida livre de doença sem IPN	HR / IC 95%	Recidiva locorregional com IPN	Recidiva locorregional sem IPN	HR / IC 95%
Tarsitano				84,80%	0,00%	
Xu			1,57 / 1,22- 2,01			
Zanoni	62,40%	85,10%	1,361 / 1,034- 1,791			
Yuen				30%	4%	
Matsuura	30,10%	58,30%				0,83 / 0,22- 3,135
Cracchiolo						1,3 / 0,69- 2,44
Fan	58,80%	59,20%				
Lin						3,432 / 1,213 - 9,707
Maddox						
Mattavelli	58%	80.1%	2,02 / 1,09- 3,73			
Niu						
Yang	39,80%	77,20%				

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

- 1- Dobrossy L. Epidemiology of head and neck: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(1)9-14.
- 2- Lee KJ. *Essencial Otolaryngology: Head & neck surgery.* 8th ed. Connecticut: McGraw-Hill Companies; 2003.
- 3- Instituto Nacional do Câncer. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 4- Marcu LG, Yeoh E. A review of risk factors and genetic alterations in head and neck carcinogenesis and implications for current and future approaches to treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(10):1303-14.
- 5- The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.
- 6- The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>.
- 7- American Cancer Society. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- 8- Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):489-501.
- 9- Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recente evidence and clinical implications. *J Dent Res.* 2009;88(4):300-6.

-
- 10- Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL *et al.* Head and neck cancer epidemiology in Brazil: populational based cross-sectional study. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012;41(4):186-91.
- 11- Karataş E, Baysal E, Durucu C, Bağlam T, Bayazit YA, Kanlikama M. Evaluation of the treatment results of laryngeal carcinoma: our experience over 10 years. *Turk J Med Sci.* 2012;42(2):1394-9.
- 12- Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol.* 1991;48(2):87-95.
- 13- Vuralkan E, Akin I, Kuran G, Saka C, Akçayoz N, Alicura S. Prognostic factors in larynx cancers. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008;18(4):221-6.
- 14- Terhaard CHJ, Lubsen H. Salivary gland carcinoma: Independent prognostic factor for locoregional control, distant metastases and overall survival: Results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck. In press*
- 15- Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(6):637-40.
- 16- Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. *Cancer.* 2009;115(15):3379-91.
- 17- Cruveilhier J. *Maladies Des Nerfs Anatomie Pathologique Du Corps Humain.* 2nd ed. Paris, France: JB Bailliere; 1835.

-
- 18- Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94(4):426-7.
- 19- Akert K, Sandri C, Weibel ER, *et al.* The fine structure of the perineural endothelium. *Cell Tissue Res.* 1976; 27(1)281-95.
- 20- Peters A. Connective tissue sheaths of peripheral nerves. In: Peters A, Palay SL, Webster H, eds. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1991: 494.
- 21- Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: An ultrastructural study. *Am J Surg Pathol.* 1980;4(2):143-8.
- 22- Olsson Y. Microenvironment of the peripheral nervous system under normal and pathological conditions. *Crit Rev Neurobiol.* 1990;5(3):265-311.
- 23- Roh J, Muelleman T, Tawfik O, Thomas SM. Perineural growth in head and neck squamous cell carcinoma: A review. *Oral Oncology. In press.*
- 24- Vural E, Fan C, Spring P, Stack BC, Kokoska MS, Hanna EY, Suen, JY. Evaluation of the inferior and superior laryngeal nerve stumps for perineural spread in laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(5):889-92.
- 25- Schmitd LB, Scanion CS, D'Silva NJ. Perineural invasion in head and neck cancer. *J Dental Res.* 2018; 97(7); 742-50.
- 26- Mesolella M, Iorio B, Misso G, Luce A, Cimmino M, Iengo M, *et al.* Role of perineural invasion as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(4)2595-8.

- 27- Chirilă M, Bolboacă SD, Cosgarea M, Tomescu E, Mureșan M. Perineural invasion of the major and minor nerves in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(1):65-9.
- 28- Rosa PB, Carvalho VM, Sementilli A, Matos LL, Dedivitis RA. Prognostic Significance of Perineural Invasion in Laryngeal Cancer. *Arch Head and Neck Surg.* 2018;47 (3):1-6.
- 29- School P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. *The American Journal of Surgery.* 1986;152(7)354-360.
- 30- Low TH, Gao K, Gupta R, Clifford A, Elliott M, Ch'ng S, *et al.* Factors predicting poor outcomes in T1N0 oral squamous cell carcinoma: indicators for treatment intensification. *ANZ J Surg.* 2016; (86) 366–371.
- 31- Lin CS, Santos ABO, Silva EL, Matos LL, Moyses RA, Kulscar MAV. Tumor volume as an independent predictive factor of worse survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *HEAD & NECK—DOI* 10.1002/HED.
- 32- Tai SK, Li, WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF. Perineural Invasion in T1 Oral Squamous Cell Carcinoma Indicates the Need of Aggressive Elective Neck Dissection. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(8);1164-72.
- 33- Liao CT, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Ng SH, Lee LY *et al.* Identification of a high-risk group among patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pT1- 2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1);284-90.
- 34- Chinn SB, Spector ME, *et al.* Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Research.* 2013;(9);893-9.

- 35- Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, *et al.* The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today.* 1999;29(1):16-22.
- 36- Broders AC. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am.* 1941;21(4):947-62.
- 37- Virchow RL. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Zwanzig Vorlesungen, Berlin, A. Hirschwald, 1858, 440p apud Broders AC. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am.* 1941;21(4):947-62.
- 38- Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, *et al.* Oral squamous cell carcinoma. Histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):167-78.
- 39- Pour PM, Bell RH, Batra SK. Neural invasion in the staging of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003;26(5):322-5.
- 40- Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, *et al.* Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: Increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(3):354-9.
- 41- Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: Identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg.* 2009;35:214-21.
- 42- Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(10):2024-36.

- 43- Gandour-Edwards R, Kapadia SB, Barnes L, Donald PJ, Janecka IP. Neural Cell Adhesion Molecule in Adenoid Cystic Carcinoma Invading the Skull Base. *Otolaryngol Head Neck Surg* .1997;117(5):453-8.
- 44- Ballantyne AJ, McCarten AB, Ibanez ML. The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg*.1963;106(10):651-67.
- 45- Carter RL, Foster CS, Dinsdale EA, Dinsdale EA, Pittam MR. Perineural spread by squamous carcinomas of the head and neck: a morphological study using anti-axonal and anti-myelin monoclonal antibodies. *J Clin Pathol*. 1983;36(3):269-75.
- 46- Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984;148(10):542-7.
- 47- O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA. Surgical treatment of early stage carcinoma of the oral tongue—would adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg*. 1986;8(6):401-8.
- 48- Carter RL, Pittam MR. Squamous carcinomas of the head and neck: some patterns of spread. *J R Soc Med*. 1980;73(6):420-7.
- 49- Ozdek A, Sarac S, Akyol UM, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(7):389-92.
- 50- Morales-Angulo C, Val-Bernal F, Buelta L, Fernandez F, García-Castrillo L, Rama J. Prognostic factors in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119(5):548-53.

-
- 51- Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(4):423-31.
- 52- Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Onerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 1998;19(2):83-8.
- 53- Bova R, Goh R, Poulson M, Coman WB. Total pharyngolaryngectomy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx: A Review. *Laryngoscope.* 2005;115(5) 864-9.
- 54- Iovanescu GH, Poenaru M, Doros C, Boruga O. Histopathological Prognostic and Risk Factors in Patients with Laryngeal Neoplasms. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(4):1087-1092.
- 55- Skora T, Sadzikowska JN, Mucha-Maecka A, Charewicz BS, Jakubowicz J, Bogdan G. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2015; 272(11):673-679.
- 56- Ciolofan MS, Vlaescu AN, Mogoanta CA, Ionita I, Capitanescu AN *et al.* Clinical, histological and immunohistochemical evaluation of larynx cancer. *Curr Health Sci J.* 2017;43(4);367-75.
- 57- Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, Valentino J, Brill YM, Dressler EV, Aouad RK. Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal Cancer. *Head Neck.* 2017;34(5):1-6.
- 58- Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of Salvage Treatment: A Critical Appraisal of Salvage Rates for Different Subsites of HNSCC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151(3);454-61.

-
- 59- Soo K, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 1986;96(10):1145-8.
- 60- Close LG, Burns DK, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity an oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113(11):1191-5.
- 61- Shen WR, Wang YP, Chang JY, Yu SY, Chen HM, Chiang CP. Perineural invasion and expression of nerve growth factor can predict the progression and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014;43:258–64.
- 62- Chi AC, Katabi N, Chen HS, Cheng YL. Interobserver variation among pathologists in evaluating perineural invasion for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2016;10(12):451-64.
- 63- Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):269-82.
- 64- Ambrosio EP, Rosa FE, Domingues MAC, Villacis RAR, Coudry RA, Tagliarini JV, *et al*. Cortactin is associated with perineural invasion in the deep invasive front area of laryngeal carcinomas. *Human Pathol*. 2011;42(5):1221-9.
- 65- Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner R. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer*. 1989;64(9):1195-202.
- 66- Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_ensaio_clinico_randomizado_1edicao.pdf .

-
- 67- Ampil FL, Hardin JC, Peskind SP, *et al.* Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53:34-8.
- 68- Camisasca DR, Silami MAN, Honorato J, Dias FL, Faria PAS, Lourenço SQCL. Oral Squamous Cell Carcinoma: clinicopathological features in patients with and without recurrence. *ORL.* 2011;73(10):170-6.
- 69- Carvalho GB, Mannarini L, Kowalski LP. Neoplasia localmente avançada de laringe na era da preservação de órgão: qual a melhor estratégia terapêutica? *Revista Onco&.* 2011;(4):28-35.
- 70- Ruback MJC, Galbiatti AL. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Med J.* 2002;130(5):307-13.
- 71- Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Shalmon B, Barshack I, Bedrin L *et al.* Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and Young age. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(7):1039-48.
- 72- Bakst RL, Wong RJ. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016;77(2):96-106.
- 73- Nagakawa T, Kayahara M, Ohta T, *et al.* Patterns of neural and plexus invasion of human pancreatic cancer and experimental cancer. *Int J Pancreatol.* 1991;10(10):113-9.