

ADDAH REGINA DA SILVA FREIRE  
CIRURGIÃ-DENTISTA

**EFICÁCIA DO EXAME CLÍNICO E  
TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA  
NA DETECÇÃO DE METÁSTASES  
LINFONODAIS E DA  
LINFOCINTILOGRAFIA NA  
AVALIAÇÃO DA DRENAGEM  
LINFÁTICA EM CARCINOMA  
ESPINOCELULAR DE BOCA  
E OROFARINGE**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia  
de Piracicaba, da Universidade Estadual de  
Campinas, para obtenção do título de Doutor em  
Biologia e Patologia Buco-Dental.

PIRACICABA  
2001

**ADDAH REGINA DA SILVA FREIRE**

**CIRURGIÃ-DENTISTA**

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE

**EFICÁCIA DO EXAME CLÍNICO E  
TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA  
NA DETECÇÃO DE METÁSTASES  
LINFONODAIS E DA  
LINFOCINTILOGRAFIA NA  
AVALIAÇÃO DA DRENAGEM  
LINFÁTICA EM CARCINOMA  
ESPINOCELULAR DE BOCA  
E OROFARINGE**

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

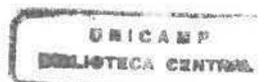
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski  
Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida  
Prof. Dr. Francisco Haiter Neto  
Prof. Dr. Mauro Kasuo Ikeda  
Prof. Dr. Vagner Rodrigues Santos

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Biologia e Patologia Buco-Dental.

PIRACICABA  
2001

iii



20011179

Este exemplar foi devidamente corrigido,  
de acordo com a Resolução CCPG-036/83  
CPG, 04 / 04 / 2001

Assinatura do Orientador

UNIDADE BC  
 N.º CHAMADA:  
 T/ UNICAMP  
 F883e  
 V. Ex.  
 TOMBO BC/ 44766  
 PROC. 16-392101  
 C 0 1  
 PREC. R\$ 11,00  
 DATA 21/06/01  
 N.º CPD

CM00157621-4

### Ficha Catalográfica

F883e Freire, Addah Regina da Silva.  
 Eficácia do exame clínico e tomografia computadorizada na detecção de metástases linfonodais e da linfocintilografia na avaliação da drenagem linfática em carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. / Addah Regina da Silva Freire. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2001.  
 xvi, 165p. : il.

Orientador : Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski.  
 Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

I. Metastase. 2. Boca - Cancer. 3. Pescoço. I. Kowalski, Luiz Paulo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, em sessão pública realizada em 22 de Janeiro de 2001, considerou a candidata ADDAH REGINA DA SILVA FREIRE aprovada.

1. Prof. Dr. LUIZ PAULO KOWALSKI

2. Prof. Dr. VAGNER RODRIGUES SANTOS

3. Prof. Dr. MAURO KASUO IKEDA

4. Prof. Dr. FRANCISCO HAITER NETO

5. Prof. Dr. OSLEI PAES DE ALMEIDA

## *A DEUS PELA VIDA...*

*Aos pacientes do Hospital do Câncer que me ensinaram que a vida é preciosa demais para ser desperdiçada com desamor. Pela intensa vontade de viver, me ensinaram que o valor da vida está em viver intensamente cada dia como se fosse o último.*

*Dedico este trabalho.*

## *AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

*Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, minha grande admiração pela competência e seriedade que conduz a ciência. Pela atenção e amizade.*

*Ao Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida, pela indicação de realizar este trabalho no Hospital do Câncer, onde a confiança e o respeito estimulou-me a tentar ser melhor na difícil tarefa de lidar com a doença. Pela dedicação e apoio.*

*Ao Dr. Eduardo Lima, pela co-orientação extremamente criteriosa e por todo o ensinamento de Medicina Nuclear.*

*AGRADEÇO SINCERAMENTE.*

## *AGRADECIMENTOS*

Ao Dr. Rubens Chojniak, por todo o ensinamento em tomografia computadorizada, minha sincera admiração.

Ao Dr. Clóvis, pela grande contribuição na cuidadosa revisão das lâminas, enriquecendo ainda mais este trabalho.

À Raimunda N. Pereira, responsável pela digitação do banco de dados e estatística deste trabalho, sempre disponível e com uma imensa boa vontade em ajudar, em especial agradeço.

Aos professores da patologia, sempre dispostos a esclarecer dúvidas, pela extrema garra e competência que mostram no que fazem, minha admiração.

Aos meus pais, Rosa e José e minhas irmãs Deborah e Christina, distantes fisicamente de todo este processo, porém presença constante nos longos telefonemas. Por tudo que sou agradeço a vocês.

Aos meus queridos amigos da Patologia e da Radiologia. Levarei a lembrança dos bons momentos, vividos intensamente, e à certeza de que, apesar de toda a individualidade humana, existem aqueles que se doam porque amam.

Aos queridos professores da Radiologia, onde realizei meu mestrado, por terem aberto as portas para o início da minha realização profissional, obrigado por nunca as terem fechado.

À Márcia Brunelli e Karina Vilela, as vezes mães, irmãs ou filhas. Por não terem deixado a chama da vida se apagar em mim nos momentos em que parecia impossível continuar a acreditar que somos capazes de vencer as dificuldades, a minha eterna amizade.

À Melissa Damian, Paolla Cotrin e Cristina Villar, pelo companheirismo e amizade.

À Mariliane e Luciana na certeza de que as grandes pessoas deixam raízes. A minha amizade e admiração.

Ao meu querido amigo Juvenil, companheiro de início desta caminhada e dos momentos de dúvida, meu carinho.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Belo Horizonte pelo apoio dado para a realização deste curso.

Às bibliotecárias da FOP-UNICAMP, Marilene e Heloisa pela revisão das referências bibliográficas deste trabalho.

Às bibliotecárias do hospital do Câncer, Suely e Rose pela atenção e eficiência em adquirir os artigos necessários neste trabalho.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	01
RESUMO	03
ABSTRACT	05
1 – INTRODUÇÃO	07
2 – OBJETIVOS	11
3 – REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Anatomia da drenagem linfática da boca e orofaringe	13
3.2 Linfocintilografia	24
3.3 Aspectos clínicos e histopatológicos do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe	48
3.4 Tomografia Computadorizada (TC)	61
4 – PACIENTES E MÉTODOS	79
5 – RESULTADOS	101
6 – DISCUSSÃO	113
6.1 Avaliação da eficácia do exame clínico	115
6.2 Avaliação da eficácia da tomografia computadorizada	120
6.3 Eficácia da linfocintilografia na avaliação da drenagem linfática	129

7 – CONCLUSÃO	143
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
ANEXO	163

## LISTA DE ABREVIATURAS

TC – Tomografia Computadorizada.

RM – Ressonância Magnética.

$^{99m}\text{Tc}$  – Tecnésio 99m.

N0 – Ausência clínica de metástases em linfonodos cervicais.

N+ - Presença clínica de metástases em linfonodos cervicais.

pN0 – Ausência microscópica de metástases em linfonodos cervicais.

pN+ - Presença microscópica de metástases em linfonodos cervicais.

LN – Linfonodo Sentinela.

## RESUMO

Apenas o exame clínico não é suficiente para estabelecer a verdadeira extensão do envolvimento local e metástases regionais em pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Este trabalho avaliou a eficácia dos exames clínico e tomografia computadorizada (TC) na detecção de linfonodos cervicais com metástases. Também verificou a migração do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran para linfonodos cervicais pela linfocintilografia em 48 pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. A sensibilidade e especificidade do exame clínico homolateral foi de 77% e 71% e contralateral de 66% e 100%. A sensibilidade e especificidade da TC homolateral foi 55% e 76% e contralateral 16% e 90%. Para os casos estadiados clinicamente como N0 a sensibilidade da TC homolateral foi 16% e a especificidade 73% e a sensibilidade contralateral foi 0% e a especificidade 90%. A drenagem linfática foi observada pela linfocintilografia em 31 dos 48 casos estudados, sendo que vários fatores influenciaram-na. Tumores de soalho bucal tenderam a uma drenagem bilateral, enquanto os de borda lateral de língua e rebordo alveolar drenaram homolateral. Tumores grandes (>3,5cm) tenderam a uma migração bilateral ou não migração. A drenagem linfática tendeu a ser negativa ou bilateral em casos de metástases confirmadas microscopicamente. O exame clínico foi mais eficiente que a TC na identificação de metástases em linfonodos cervicais. O estudo de linfocintilografia mostrou que o tamanho do tumor, local e metástases cervicais podem ser fatores importantes na determinação da drenagem linfática homolateral, bilateral ou da não migração do radiofármaco. Por ser a drenagem linfática de cabeça e pescoço complexa, estudos futuros de linfocintilografia serão necessários antes que o exame passe a ser usado rotineiramente no estadiamento de pacientes com carcinomas de boca e orofaringe sem linfonodos palpáveis clinicamente.

## ABSTRACT

Clinical examination alone is not enough to establish the true extent of local involvement and regional metastases in oral and oropharyngeal carcinomas. The objectives of this work were to evaluate the sensitivity and specificity of computed tomography (CT) to determine regional metastases, and to verify the migration of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran by lymphoscintigraphy to lymph nodes in 48 patients with carcinoma of the mouth and oropharynx. The sensitivity of homolateral clinical examination and CT were 80% and 56%, while the contralateral were 66% and 16% respectively. The corresponding specificity for clinical examination and CT were 70% and 74% for homolateral lymph nodes, and 100% and 90% for contralateral, respectively. Considering only the 21 cases clinically staged N0, the sensitivity and specificity for examination CT homolateral was 16% and 73%, while the contralateral was 0% and 90% respectively. Lymphatic drainage of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran was observed in 31 of the 48 cases studied, and some factors were considered as relevant. Tumours involving the floor of the mouth favoured a bilateral drainage, while those in the lateral border of the tongue and alveolar ridge tended to be homolateral. Large tumours (>3,5cm) favoured a bilateral or no migration, while those staged T1 e T2 most of the times migrated homolaterally. Lymphoscintigraphy tended to be negative or bilateral in cases of metastases confirmed microscopically. According to these results clinical examination was more efficient than CT to identify neck involvement in oral and oropharyngeal carcinomas. Lymphoscintigraphic studies indicated that site and size of tumor as well as cervical metastases seem to be relevant to determine homolateral, bilateral or no migration of the  $^{99m}\text{Tc}$  - Dextran. It is well accepted that lymphatic drainage of the head and neck region is complex, and further studies are necessary before lymphoscintigraphy is routinely used in the management of carcinomas of the mouth and oropharynx.

## 1 – Introdução

O câncer de cabeça e pescoço mais freqüente é o carcinoma espinocelular, originado das membranas mucosas do trato aereodigestivo superior. A disseminação metastática dos carcinomas de boca e orofaringe se dá na maioria das vezes através dos vasos linfáticos. Portanto, linfonodos cervicais apresentam um alto risco de conterem metástases de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, sendo este o fator prognóstico mais importante, que leva a uma redução da probabilidade do controle regional da doença além da diminuição da sobrevida destes pacientes (LAWRENCE *et al.*, 1964; ARTHUR & FARR, 1972; CARTER *et al.*, 1985 e 1987; LEEMANS *et al.*, 1994; NGUYEN *et al.*, 1994; SANTOS *et al.*, 1996; KOWALSKI *et al.*, 1997 e BEENKEN *et al.*, 1999). O grau de invasão local destes tumores, principalmente a espessura e extensão à linha média, local do tumor primário e estágio T são fatores clínicos preditivos de metástases em linfonodos cervicais e que conseqüentemente influem na sobrevida global destes pacientes (MADISON *et al.*, 1994; KOWALSKI & MEDINA, 1998; OGURA *et al.*, 2000 e O'BRIEN *et al.*, 2000). O tratamento mais eficaz em pacientes com presença clínica de metástases em linfonodos cervicais é o esvaziamento cervical radical ou modificado (LAWRENCE *et al.*, 1964; FRIEDMAN *et al.*, 1990; KOWALSKI, 1994; McLAUGHLIN *et al.*, 1995; MAGRIN & KOWALSKI, 1996; KOWALSKI *et al.*, 1997 e SCHWARTZ *et al.*, 2000).

Apenas o exame clínico não é suficiente para avaliar o envolvimento local e as metástases regionais. Principalmente em casos de pescoços sem metástases

cl clinicamente palpáveis (cl clinicamente negativos) a falha do exame clínico em detectar metástases em linfonodos pode chegar a 40% (FEINMESSER *et al.*, 1987; BERGMAN *et al.*, 1994; WOOLGAR *et al.*, 1994; BYERS *et al.*, 1998 e CARVALHO *et al.*, 2000). Em pacientes com risco de metástase oculta superior a 20%, indica-se o tratamento cirúrgico eletivo seguido ou não da radioterapia (KOWALSKI, 1991; HO *et al.*, 1992; NGUYEN *et al.*, 1994; AMBROSCH *et al.*, 1995; BYERS *et al.*, 1997 e BEENKEN *et al.*, 1999).

Por outro lado, existe uma alta porcentagem de pacientes N0 clinicamente, que não têm metástases no exame histopatológico ou que são estadiados incorretamente (falso-positivos) que recebem tratamentos desnecessários, causando efeitos cosméticos e funcionais indesejáveis e aumento da morbidade (STERN *et al.*, 1990; AMBROSCH *et al.*, 1995 e RASSEKH *et al.*, 1995). Determinar se a dissecação eletiva do pescoço será benéfica para o paciente continua sendo um importante dilema clínico.

Vários métodos de imagens como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, ultrasson e linfocintilografia, têm sido usados na tentativa de aumentar a eficácia da avaliação de pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe (MANCUSO *et al.*, 1980; SCHAEFER *et al.*, 1982; CLOSE *et al.*, 1989; FEINMESSER *et al.*, 1992; MUKHERJI *et al.*, 1996; SIGAL *et al.*, 1996; RIGHI *et al.*, 1997; ADAMS *et al.*, 1998; CURTIN *et al.*, 1998; VALDÉS *et al.*, 1999; NAKAYAMA *et al.*, 1999 e CHIESA *et al.*, 2000). Os exames por imagem também fornecem uma definição mais clara sobre a relação dos

linfonodos metastáticos com estruturas críticas tais como artéria carótida interna, coluna cervical, artéria vertebral e plexo braquial, avaliação da invasão vascular além da invasão do tumor primário à estruturas faciais como o seio maxilar (HOUCK & MEDINA, 1995; MUKHERJI *et al.*, 1996 e ARAKI *et al.*, 1997). Entretanto, cada uma destas modalidades de diagnóstico sofrem limitações na sua habilidade de predizer acuradamente a presença ou ausência de metástases mesmo quando associadas ao exame clínico de palpação (HILSAMER *et al.*, 1990; MOREAU *et al.*, 1990; VAN DEN BRECKEL *et al.*, 1990 e 1994; WATKINSON *et al.*, 1991; MADISON *et al.*, 1994; DON *et al.*, 1995 e UMEDA *et al.*, 1998).

A linfocintilografia atualmente é usada para verificar as vias de drenagem e localização de linfonodos sentinelas. São poucas as investigações do método para carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, mas sabe-se que em melanomas e tumores de mama, os resultados são muito satisfatórios (EGE, 1977; PIJPERS *et al.*, 1997; BOSTICK *et al.*, 1997; ESSNER, 1997 e JANSEN *et al.*, 2000). O carcinoma espinocelular possui uma drenagem linfática profunda e complexa sendo portanto mais difícil de ser avaliado pela linfocintilografia.

A utilidade da associação da linfocintilografia ao exame clínico e tomografia computadorizada para aumentar a eficácia do estadiamento clínico de pacientes com carcinoma espinocelular na avaliação da via de drenagem do tumor, e conseqüentemente guiar o planejamento cirúrgico na remoção de linfonodos com alto risco de conterem metástase, precisa ser melhor avaliada.



## 2 – OBJETIVOS

Este trabalho propõe uma avaliação da eficácia dos exames clínico e de tomografia computadorizada na detecção de linfonodos cervicais com metástases em pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Também propõe avaliar a eficácia da linfocintilografia em registrar a drenagem linfática do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.

***Linfocintilografía***

**OBJETIVOS**

### 3 - Revisão da literatura

#### 3.1 – Anatomia da drenagem linfática da boca e orofaringe

O sistema linfático representa uma via acessória pelo qual o líquido dos espaços intersticiais flui para o sangue. Vasos linfáticos são capazes de carrear dos espaços teciduais proteínas e mesmo partículas maiores nas quais não podem ser removidas diretamente por absorção pelos capilares sangüíneos. A linfa é o líquido absorvido pelos capilares linfáticos, contém normalmente poucas hemáceas e maior número de leucócitos, principalmente linfócitos. Todas as frações protéicas presentes no plasma sangüíneo são encontradas na linfa, porém geralmente em concentrações mais baixas. Também se assemelha ao plasma no que tange à presença de anticorpos, hemolisinas, enzimas e elementos não protéicos (GUYTON & HALL, 1996).

Os linfonodos estão localizados no trajeto dos vasos linfáticos e juntamente com estes e a linfa formam o sistema linfático. Embora a localização dos linfonodos seja bastante constante, há grande variabilidade quanto ao seu número e tamanho. Na região da face e pescoço eles distribuem-se em grupos superficiais e profundos (SICHER & DuBRUL, 1977). Linfonodos submandibulares são em número de 3 a 6, agrupados em torno da glândula submandibular e da veia facial, no triângulo submandibular. De acordo com suas relações com a glândula submandibular e com a veia facial são divididos em pré-glandulares, pré-vasculares, retro-vasculares e retro-glandulares. Os pré-glandulares estão

localizados próximo ao mento, em íntima relação com a veia submentoniana. O grupo pré-vascular é constituído de pequenos linfonodos situados nas proximidades da artéria e veia faciais em um nível acima da glândula submandibular ou ainda por um único linfonodo, mais volumoso. O grupo retro-vascular, em número de 1 ou 2, está situado posteriormente à veia facial sendo que um deles encontra-se próximo ao ponto onde as veias facial e retromandibular se unem. O grupo retro-glandular não é constante, e quando presente situa-se medialmente e abaixo do ângulo da mandíbula (TESTUT & LATARJET, 1988).

O grupo submentoniano ou supra-hióideo está situado no triângulo submentoniano, formado pelo osso hióide e os dois ventres anteriores do músculo digástrico. O número de linfonodos desse grupo é muito variável (TESTUT & LATARJET, 1988).

Os diferentes grupos de linfonodos cervicais estão distribuídos ao longo das veias jugulares interna e externa. São divididos em superficiais e profundos de acordo com as relações dos linfonodos com a fáscia cervical média. Os linfonodos superficiais recebem drenagem do lobo da orelha e pele adjacente. Os linfonodos profundos dividem-se em grupo superior e inferior ou supraclaviculares. Quando uma cadeia contínua de linfonodos acompanha a veia jugular interna, o músculo omo-hióideo é considerado como limite arbitrário entre os linfonodos cervicais profundos superiores e inferiores. Além disso, cada um desses dois grupos é subdividido em grupo medial, posterior e lateral, de acordo com as relações dos linfonodos com o músculo esternocleidomastóideo. Os linfonodos cervicais

profundos superiores e inferiores, que estão situados adiante do músculo esternocleidomastoideo ou recobertos por ele, são classificados como linfonodos cervicais profundos anteriores ou mediais; aqueles situados no triângulo posterior do pescoço, atrás do esternocleidomastoideo, são denominados linfonodos cervicais profundos posteriores ou laterais. O grupo medial por seguir a veia jugular interna, é citado como cadeia jugular e o lateral como está relacionado com o nervo acessório é denominado cadeia acessória (SICHER & DuBRUL, 1977).

No grupo medial os linfonodos se dispõem em 3 grupos de acordo com o trajeto da veia: superior – entre a borda inferior do digástrico e o tronco venoso tirolinguofacial; médio – entre o tronco venoso tirolinguofacial e a borda superior do músculo omo-hioideo; inferior – entre o músculo omo-hioideo e a terminação da jugular interna. A cadeia acessória tem de 5 a 10 linfonodos e se localiza entre a cadeia jugular interna superiormente e a cadeia cervical transversa inferiormente (TESTUT & LATARJET, 1988).

A cadeia cervical transversa se dispõe transversalmente se estendendo do extremo inferior da cadeia do nervo acessório até a confluência júbulo-subclávia. Os linfonodos cervicais profundos são os que com maior freqüência constituem-se em sede de metástases originárias em tumores primários de boca (TESTUT & LATARJET, 1988).

O sistema linfático da língua é dividido em uma rede superficial ou mucosa e uma profunda ou muscular. A rede superficial divide-se em 4 regiões: 1 - posterior (base da língua), 2 – lateral (bordas do corpo da língua), 3 - central

(dorso do corpo da língua) e 4 – anterior (ápice da língua) (FIG. 1). A rede profunda é contínua com a superficial, sendo um sistema de coletores linfáticos que acompanha os vasos sanguíneos (HAAGENSEN *et al.*, 1972).

Variações dos vasos linfáticos têm sido observadas ocasionalmente. Não se sabe, porém, o quanto elas são freqüentes. É um fato geral que vasos linfáticos originados próximo da linha mediana cruzam-na e se dirigem para o lado oposto (SICHER & DuBRUL, 1977).

O ápice da língua possui uma rede de linfáticos com dois coletores situados lateralmente ao frênulo lingual. Tais coletores dirigem-se inferior e posteriormente através dos músculos genioglosso e geniohióideo, seguindo pela borda posterior do ventre superior do músculo omo-hióideo até linfonodos jugulares médios homolaterais ou contralaterais (situados ao redor da veia jugular interna entre um plano imaginário que passa pelo osso hióide e o cruzamento do músculo omo-hióideo com esta veia). Com menor freqüência estes coletores passam pelo músculo milohióideo e chegam a linfonodos submentais (FIG. 2) (HAAGENSEN *et al.*, 1972 e TRASERRA *et al.*, 1980).

Os coletores laterais seguem em sentido descendente - lateralmente ou através do músculo hioglosso - o trajeto do nervo hipoglosso ou da veia lingual homolaterais, passando medialmente ao ventre posterior do músculo digástrico e ao músculo estilohióideo.

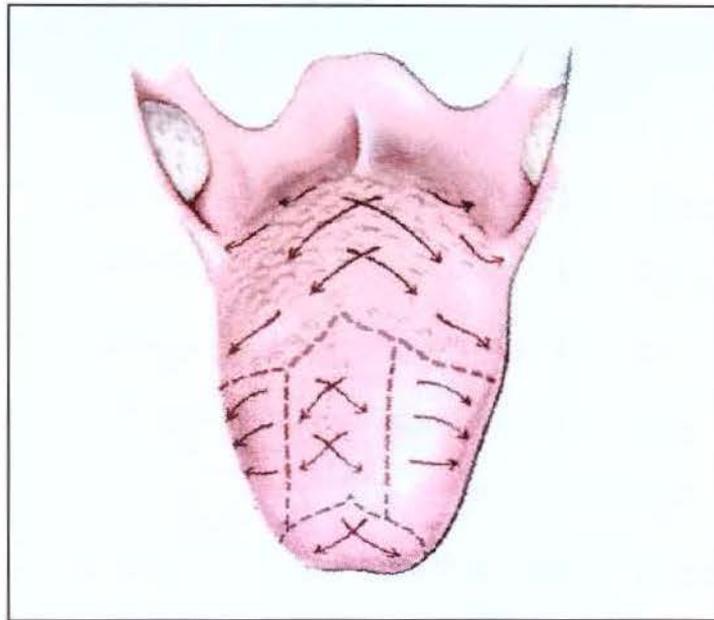


FIGURA 1 - Diagrama da distribuição do fluxo linfático da rede superficial de porções distintas da língua: ápice, corpo e base.

FONTE - KOWALSKI, 1996, p. 29.

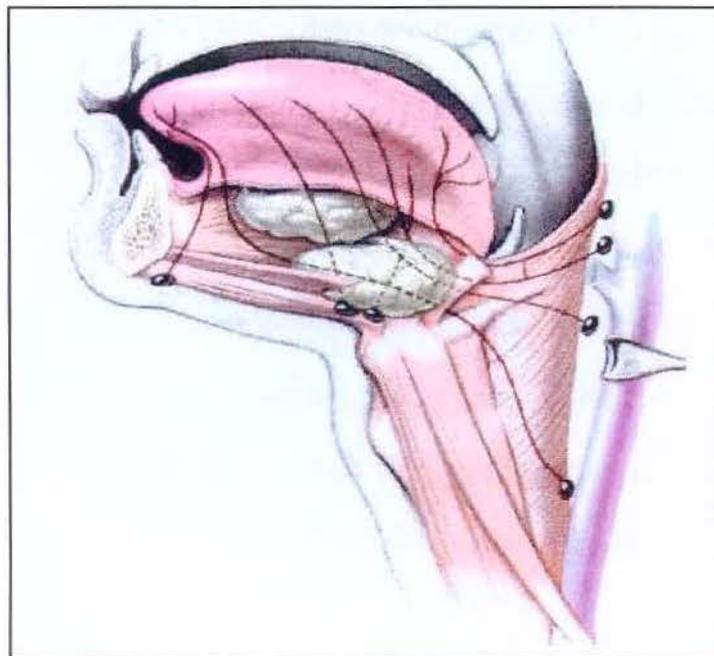


FIGURA 2 - Diagrama das redes de linfáticos coletores anteriores e laterais da língua.

FONTE - KOWALSKI, 1996, p. 29.

Os coletores mais anteriores terminam em linfonodos jugulares médios, enquanto os mais posteriores atingem linfonodos jugulares altos (situados ao redor da veia jugular interna, entre a saída deste vaso no forame jugular e um plano imaginário que passa pelo osso hióide). Coletores muito lateralizados continuam nos coletores do soalho bucal, drenando para linfonodos submandibulares pré-glandulares ou retro-glandulares (FIG. 2) (HAAGENSEN *et al.*, 1972 e TRASERRA *et al.*, 1980).

Os coletores linfáticos centrais da língua, penetram entre os músculos genioglosso e geniioiódico, distribuindo-se em 3 grupos: a) vasos que se dirigem posteriormente ao longo do nervo hipoglosso, terminando em linfonodos jugulares médios; b) vasos que tomam curso lateral através da área sublingual, perfuram o músculo miloiódico e terminam em linfonodos submandibulares; c) vasos que se prolongam para o lado oposto do pescoço (FIG. 3) (HAAGENSEN *et al.*, 1972 e TRASERRA *et al.*, 1980).

A base da língua apresenta uma rede linfática que drena para um grupo de oito a dez coletores, são os coletores posteriores. Estes podem ser cruzados já desde a origem, em sentido lateral, passam pelo polo inferior da tonsila palatina, perfuram o músculo constritor superior da faringe e atingem linfonodos jugulares altos (HAAGENSEN *et al.*, 1972 e TRASERRA *et al.*, 1980).

A rede linfática do soalho bucal é abundante e forma coletores em conjunto com os da língua e da gengiva inferior. Esta rede linfática relaciona-se também com a rede da glândula sublingual. Na drenagem da porção anterior do soalho

bucal não existe barreira na linha média da rede linfática superficial e os coletores podem dirigir-se para ambos os lados do pescoço (FIG. 4). Estes coletores penetram através do músculo milohióideo, são algumas vezes interrompidos por um nódulo linfático intercalar sublingual e terminam em linfonodos submandibulares pré-glandulares; raramente terminam em linfonodos submentais. Os coletores do soalho bucal lateral seguem medialmente à glândula sublingual e podem seguir 3 trajetos distintos: a) medialmente aos músculos estilohióideo e digástrico, terminando em linfonodos jugulares altos; b) seguindo o nervo hipoglosso terminando em linfonodos jugulares altos; c) medialmente à glândula sublingual, passando atrás do osso hióide, terminando em linfonodos jugulares médios. As áreas mais anteriores do soalho bucal drenam para linfonodos mais craniais, ao contrário da língua, onde as áreas anteriores apresentam drenagem para linfonodos mais caudais e as áreas posteriores para linfonodos mais craniais (HAAGENSEN *et al.*, 1972 e TRASERRA *et al.*, 1980).

As faces lingual e vestibular da gengiva inferior apresentam redes linfáticas formando coletores linfáticos próprios que se anastomosam. Em ambas as faces existem duas redes, uma superficial e uma profunda. Estas redes linfáticas podem sofrer profundas mudanças, tornando-se pouco vascularizadas em edentados (HAAGENSEN *et al.*, 1972). A drenagem na região dos dentes incisivos pode ser cruzada e os coletores podem terminar em linfonodos submentais (FIG. 4). A face vestibular drena para coletores que seguem pelo sulco gêngivo-jugal inferior, atravessam o músculo bucinador e terminam em linfonodos submandibulares pré-

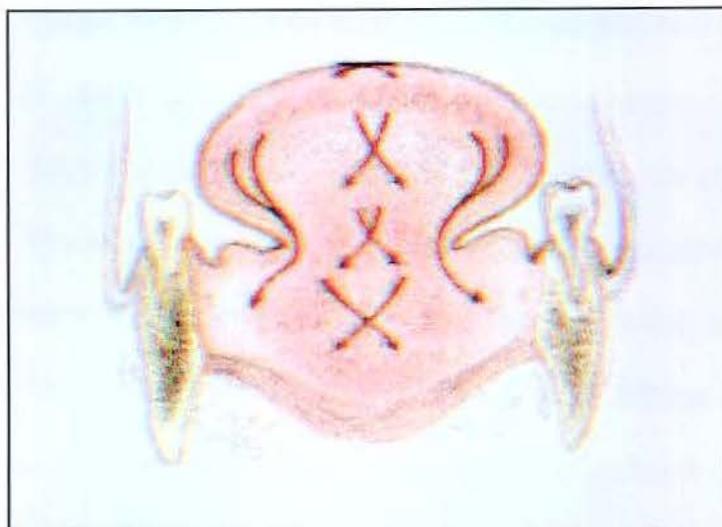


FIGURA 3 - Diagrama das redes de linfáticos coletores centrais da língua.

FONTE - KOWALSKI, 1996, p. 32.

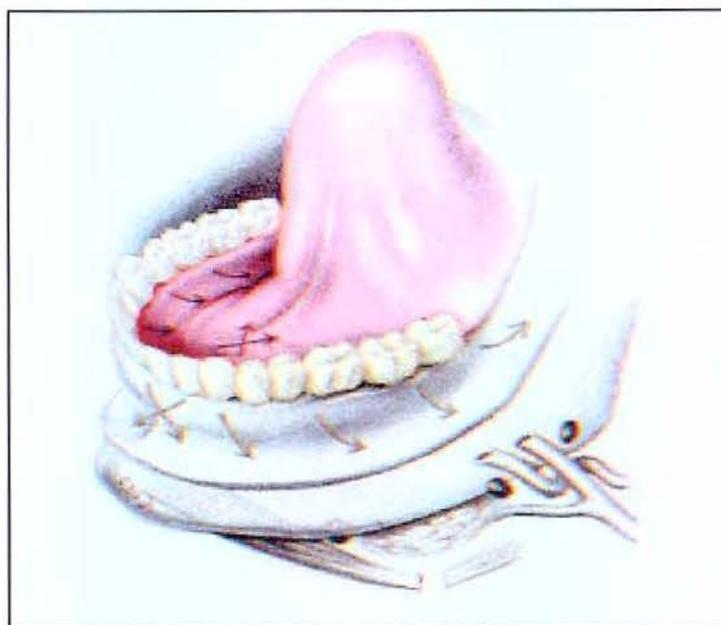


FIGURA 4 - Diagrama das redes linfáticas do soalho bucal e da gengiva inferior.

FONTE - KOWALSKI, 1996, p. 32.

glandulares ou retroglandulares. O plexo linfático da face lingual segue pelo soalho bucal, acompanhando o trajeto do ducto submandibular. Os troncos anteriores perfuram o músculo milohióideo, para terminar em linfonodos submandibulares pré-glandulares. Já os troncos posteriores continuam até linfonodos jugulares altos (ROUVIÈRE, 1932; HAAGENSEN *et al.*, 1972). A área retromolar drena para linfonodos submandibulares ou jugulares altos homolaterais (BARBOSA, 1959).

Os linfonodos submandibulares também recebem a linfa dos dentes superiores e inferiores (com exceção dos incisivos inferiores) e também linfa dos lábios superior e inferior (com exceção da parte média do lábio inferior) (SICHER & Du BRUL, 1977).

O palato mole e grande parte do palato duro enviam seus linfáticos posteriormente, acompanhando os ramos da veia retromandibular. A linfa penetra nos linfonodos cervicais profundos ântero-superiores, sendo que, nos mesmos, flui a linfa que vem da base da língua e de grande parte da região sublingual. A porção anterior do palato duro envia os linfáticos para os linfonodos submandibulares por intermédio dos vasos linfáticos faciais anteriores, e, para os mesmos, flui a linfa que vem do corpo da língua. Os vasos linfáticos das amígdalas, em número de 4 a 6, podem ser seguidos até os linfonodos cervicais profundos superiores, especialmente para um situado atrás do ângulo mandibular junto da veia jugular interna (SICHER & Du BRUL, 1977).

A detecção e tratamento das metástases submandibulares são de fundamental importância no tratamento dos carcinomas de boca. Investigações detalhadas sobre a anatomia linfática submandibular e os principais sítios de metástase assim como técnicas de dissecação do espaço submandibular tem sido estudadas. A avaliação destas metástases são mais difíceis que nos outros níveis do pescoço, sendo portanto estudos sobre a drenagem linfática da região de grande importância no tratamento destes pacientes (DINARDO, 1998). Este autor encontrou uma predileção de metástases em linfonodos submandibulares perivasculares nos carcinomas de soalho de boca. Menos prevalente, mas com envolvimento significativo, em linfonodos préglândulares e submandibulares profundos. Na maioria das metástases submandibulares os linfonodos mediam 1 cm ou menos de diâmetro.

COPELAND (1955) revisou a anatomia da drenagem linfática e levantou hipóteses para explicar a ocorrência de metástases linfonodais contralaterais ou bilaterais em tumores de boca: a) tumor primário situado na linha média; b) tumor primário que cruza a linha média; c) alterações patológicas, como nas obstruções de linfonodos por metástase que promoveriam fluxo linfático retrógrado.

Em resumo, a drenagem para linfonodos cervicais bilaterais ou contralaterais pode ocorrer pelas seguintes vias: a) rede linfática superficial de qualquer parte da língua; b) coletores linfáticos da ponta da língua, da porção anterior do soalho bucal ou da gengiva inferior, que drenam para linfonodos submentais e, destes, para ambos os lados do pescoço; c) através dos coletores

linfáticos centrais ou posteriores da língua ou anteriores do soalho bucal; d) por via retrógrada, através de alterações patológicas produzindo bloqueio do fluxo linfático normal (KOWALSKI, 1996).

Para facilitar a descrição clínica e anatomopatológica dos grupos linfonodais, foi descrito no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (SHAH *et al.*, 1990) uma classificação simplificada em níveis, o que tem sido usualmente aceito pela praticidade. Esta classificação divide o pescoço em seis níveis:

- nível I – linfonodos submentais e submandibulares;
- nível II – linfonodos jugulares altos (situado acima do nível do osso hióide ou correspondendo à metade da distância entre a extremidade superior da peça operatória do esvaziamento cervical e o cruzamento do músculo omo-hióideo com a veia jugular interna) e linfonodos altos do grupo do nervo acessório (entre a borda inferior do ventre posterior do músculo digástrico e a borda posterior do músculo esternocleidomastóideo);
- nível III – linfonodos jugulares médios (entre o limite inferior do nível II e o cruzamento do músculo omo-hióideo com a veia jugular interna);
- nível IV – linfonodos jugulares baixos (entre o limite inferior do nível III e a extremidade inferior da peça operatória) e pré-escalênico;
- nível V – linfonodos da fossa supraclavicular (linfonodos médios e baixos do nervo acessório e cervicais transversos).
- nível VI – linfonodos pré e paratraqueais: dispostos lateralmente à traquéia (paratraqueais) e na frente da traquéia (prétraqueais).

### **3.2 - Linfocintilografia**

O sistema linfático é uma das principais vias de disseminação metastática dos tumores malignos de cabeça e pescoço e seu comprometimento implica em condutas terapêuticas mais agressivas, como a linfadenectomia radical cervical com possíveis seqüelas, tanto funcionais como estéticos (SHAH *et al.*, 1990; STERN *et al.*, 1990; AMBROSCH *et al.*, 1995 e RASSEKH *et al.*, 1995). Em tumores mais avançados o reconhecimento do comprometimento metastático é facilitado pelas alterações morfológicas dos linfonodos, perceptíveis ao exame físico (macrometástases). Em tumores menores a detecção clínica é dificultada, pois não há alteração morfológica perceptível, as metástases são apenas pequenos implantes celulares (micrometástases) e a variação da drenagem linfática é grande entre os indivíduos (MORTON *et al.*, 1993; PITMAN *et al.*, 1998; O'BRIEN *et al.*, 2000 e CHIESA *et al.*, 2000). Com a necessidade de se avaliar a drenagem linfática não só do pescoço mas também de todo o corpo, vários tipos de exames foram descritos na literatura, dentre eles a linfocintilografia. Este exame é realizado pela especialidade médica de Medicina Nuclear. Medicina Nuclear é uma modalidade de diagnóstico por imagem, eminentemente funcional e fisiológica, que se fundamenta na detecção da distribuição biológica de isótopos radioativos através da utilização de uma gama-câmera (LIMA & TREVISAN, 1998). Compostos radioativos são acoplados a substâncias farmacológicas diferentes, de acordo com o tecido a ser avaliado, como por exemplo os

compostos fosfatados e fosfonados para cintilografia óssea e o dextran para linfocintilografia. Através desta metodologia, é possível avaliar a captação e distribuição do radioisótopo em tecidos e órgãos específicos como osso, linfonodos, glândulas salivares, mama, sistema cardiovascular, tireóide e pele. Assim, a medicina nuclear tem sido utilizada em praticamente todas as áreas da medicina. Na oncologia é usada desde o estabelecimento do estadiamento clínico de neoplasias, até a terapia radioisotópica como nos casos de dor óssea causada por metástases.

Embora o ano de 1913 tenha sido o marco inicial da utilização de radionuclídeos em Medicina (injeção intravenosa de rádio), apenas a partir de 1935, com o aparecimento de isótopos artificiais, estabeleceu-se a metodologia do uso de traçadores. Durante a década de 50, com o desenvolvimento dos reatores nucleares, houve aumento das aplicações médicas de radioisótopos, sendo então a Medicina Nuclear reconhecida com especialidade médica (BARBÉRIO, 1979).

O exame realizado por técnicas de medicina nuclear é denominado cintilografia. É assim chamada porque usa-se para detecção de radioatividade cristais cintilantes. Existem vários tipos de aparelhos, porém a câmara de cintilação é a mais usada, permitindo estudos dinâmicos sobre a variação espacial da radioatividade durante o tempo do exame, além de fornecer a distribuição topográfica do radioisótopo.

O procedimento da linfocintilografia consiste na administração peritumoral de um radiofármaco, com a conseqüente realização de imagens para se

determinar as vias de drenagem linfática. Esta técnica surgiu pela necessidade do reconhecimento da relação de metástases em linfonodos e o prognóstico em vários tipos de tumores malignos. A linfocintilografia é baseada no mecanismo de transporte de uma substância coloidal ou não acoplada quimicamente a um radionuclídeo que é injetado no subcutâneo. Se uma substância é injetada intravenosamente, ela ficará localizada no sistema reticuloendotelial do fígado, baço e osso medular. Quando o radiofármaco é injetado dentro do tecido subcutâneo, o fluxo se faz através da cadeia linfática regional (SHERMAN & TER-POGOSSIAN, 1953 e CROLL *et al.*, 1983).

A linfocintilografia foi demonstrada a primeira vez por SHERMAN & TER-POGOSSIAN (1953). Estes autores utilizaram colóides radioativos no tratamento do câncer de pelve. Os resultados demonstraram uma drenagem eficaz e rápida do colóide a partir do sítio de injeção até os linfonodos regionais. As injeções subcutâneas tiveram um nível máximo de concentração de 3 a 6 horas após a injeção. Outros autores também reportaram o uso da técnica, porém foi a partir do trabalho de ZUN & SCHEER (1965) que a técnica passou a ser mais utilizada. Foram investigados 600 pacientes com colóide  $^{198}\text{Au}$ , ressaltando que radionuclídeos são úteis na detecção e localização de linfonodos com metástase, uma vez que linfonodos podem fixar o material. Concluíram que o método de linfocintilografia foi útil na detecção de linfonodos com metástases e seguimento de pacientes suspeitos de metástases recorrentes em linfonodos pélvicos e paraórticos. Ressaltaram que nem todos os linfonodos em que houve acúmulo do

radiofármaco continham metástase, pois os linfonodos com processos inflamatórios também acumularam o material.

KAZEM *et al.* (1968) reportaram o uso da técnica com o colóide <sup>198</sup>Au para detecção de linfonodos abdominais. A técnica foi usada posteriormente para linfonodos paraesternais em câncer de mama. Os autores descreveram que quando injetados intradermicamente e no subcutâneo, o fluxo do colóide se dá através dos linfáticos, sendo que a localização do colóide nos linfonodos dependente da integridade do mesmo e da permeabilidade da cadeia linfática. O fluxo do colóide através dos linfáticos pode ser bloqueado por linfonodos que estejam invadidos pelo tumor. O colóide utilizado neste estudo tinha partículas entre 9 e 15µm. Alterações que foram interpretadas como achados anormais: atraso de mais de 24 horas na migração do colóide sem razões óbvias para tal, ausência ou interrupção na cadeia da atividade de um ou mais sítios, marcada assimetria de tamanho ou de densidade na atividade do colóide dentro a área de drenagem, presença de drenagem linfática colateral anormal sendo evidenciada por acúmulo anormal do colóide, indevido aumento da atividade para um ou mais grupos de linfonodos, especialmente na ausência de atividade no próximo grupo e ausência de acúmulo no fígado. Neste estudo, uma boa correlação foi encontrada entre a linfocintilografia, o linfangiograma e a avaliação clínica. Foram encontrados 4 resultados falsos-positivos em linfocintilografia de pelve. Em um caso o contraste usado na linfangiografia foi dado antes do colóide e isto pode ter interferido na migração do colóide. O exame de linfocintilografia foi indicado pelos autores nos

seguintes casos: um exame prévio à linfangiografia, seguimento em pacientes tratados com câncer para detectar precocemente metástases recorrentes em linfonodos e para avaliação do prognóstico do câncer de mama.

HAAGENSEN *et al.* (1972) descreveram métodos semelhantes de linfocintilografia, no qual introduziram isótopo radioativo na rede linfática em estado físico de suspensão coloidal ou sol, e num período de 12 a 24 horas o isótopo alcançaria os linfonodos regionais.

Outros estudos seguiram-se e em 1977, EGE reportou o uso da linfocintilografia para avaliar cadeias de linfonodos em pacientes com câncer de mama. Até então este foi o maior estudo realizado para avaliar cadeias de linfonodos. Os resultados obtidos no exame histológico dos linfonodos mamários foram comparados com a detecção dos mesmos pelo exame da linfocintilografia em 1072 pacientes com câncer de mama. Linfocintilografias anormais foram demonstradas em 35% dos pacientes com envolvimento axilar e em 18% de pacientes sem envolvimento axilar. Os autores concluíram que pelos resultados a técnica é relevante na avaliação inicial de pacientes com suspeita ou com câncer de mama.

Linfocintilografia foi definida como uma técnica não invasiva, de fácil execução que utiliza radiofármacos para obter imagem do sistema de drenagem linfática (CROLL *et al.*, 1983). O exame não tem a capacidade de detectar com precisão onde estão as metástases, porém ele mostra qual está sendo o sentido da drenagem linfática de um determinado tumor primário o que serve como guia

cirúrgico na remoção dos linfonodos que teoricamente teriam maior risco de conterem metástase.

CROLL *et al.* (1983) reportaram também o uso na linfocintilografia para avaliar múltiplos grupos de linfonodos. Constataram que a linfangiografia, até então a técnica mais utilizada na avaliação de linfonodos, tinha vários inconvenientes como causar um aumento dos linfonodos quando da injeção do contraste, levando a resultados falsos-positivos de doença maligna nos linfonodos. Relataram que a tomografia computadorizada avalia apenas a morfologia do linfonodo, sendo necessário um estudo que avalie a fisiologia dos mesmos, a linfocintilografia. A invasão do linfonodo pelo tumor poderá causar obstrução dos linfáticos e localização anormal do radiofármaco levando a resultados positivos do exame. Os autores avaliaram 180 linfocintilografias em pacientes com doenças como Linfoma de Hodgkin, carcinoma de cérvix e um grupo de tumores com histologia heterogênea. A eficácia dos resultados positivos foi de 88% para os linfomas. Para o câncer de cérvix os resultados foram menos significantes com eficácia de 48% para os resultados positivos. Isto foi explicado por terem estes pacientes processos inflamatórios ou hiperplásicos. No grupo heterogêneo a eficácia foi de 70% para detectar linfonodos positivos e 70% para detectar linfonodos negativos. Foi verificado que linfonodos patológicos falham em concentrar o radionuclídeo e assim são pobremente visualizados. Também a obstrução dos linfáticos atrasa ou corta o fluxo nos mesmos. Quando obstruídos, os linfáticos drenam contralateralmente ao tumor. Em linfonodos paraesternais as

metástases podem bloquear o fluxo de atividade em ambos os lados. A vantagem citada para a linfocintilografia foi repetição do exame nos pacientes em seguimento na detecção precoce de doença recorrente. Os autores citam o papel da linfocintilografia como importante exame adjuvante na avaliação e detecção de metástases linfonodais.

A biocinética dos agentes linfocintigráficos depende fortemente do tamanho das partículas. Os colóides sugeridos para linfocintilografia têm tamanho médio de 40-50nm, exceto o colóide da série albumina humana que tem tamanho médio de 10nm. Partículas estranhas transportadas pelo linfático, são principalmente fagocitadas nos linfonodos. Como as partículas entram nos capilares linfáticos não é completamente explicado. Acredita-se que as partículas possam passar através das junções entre as células endoteliais e/ou serem transportadas em vesículas através das células por pinocitose. Partículas com diâmetros pequenos passarão através de capilares sangüíneos, partículas grandes serão absorvidas para dentro dos capilares linfáticos e partículas maiores ainda ficarão aprisionadas por longo tempo no espaço intersticial (BERGQUIST *et al.*, 1983).

Dentre os fármacos utilizados em linfocintilografia encontra-se o Dextran. O termo Dextran refere-se a polissacarídeos compostos primariamente de unidades de  $\alpha$ -D glucopiranosose. Dextrans são sintetizados a partir da sacarose por um grande número de organismos. As bactérias que os produzem são da família Lactobacillaceae, em particular do gênero *Lactobacillos*, *Leuconostoc* e *Streptococcus*. Assim, estas bactérias quando em soluções que contém sacarose

produzem dextran. As culturas são mantidas na temperatura de 25° e a fermentação se completa após 24-48 horas. O dextran é estável infinitamente quando estocado na ausência de luz, calor excessivo e umidade (BELDER, 1980).

O primeiro trabalho empregando Dextran em Medicina Nuclear foi descrito por HENZE *et al.* (1982). Estes autores avaliaram a função cardíaca com o exame de cintilografia que proporcionou uma visualização da anatomia cardíaca. Foram avaliados 3 tipos de dextran, de acordo com seu peso molecular: 40, 500 e 2000. As vantagens citadas para o Dextran foram a) estável de 3-4 horas, ele permanece fortemente aderido ao radionuclídeo Tecnécio 99m (<sup>99m</sup>Tc); b) tem uma simples, rápida e expressiva marcação, c) pode permanecer nos espaços vasculares, d) mínimos riscos ao paciente. O dextran 500 foi o melhor para fornecer imagens do fluxo cardíaco. Posteriormente, estudos empregando dextran para linfocintilografias foram surgindo por ter sido verificado que o dextran é solúvel nos fluidos linfáticos e suas moléculas, devido ao tamanho, não atravessam para os capilares sangüíneos após a administração intersticial (HERRERIAS *et al.*, 1993). Ainda, quanto à estabilidade do dextran, YANG *et al.* (1989) encontraram menos de 0,5% de <sup>99m</sup>Tc livre dentro de 2 horas e menos de 5% dentro de 6 horas após a injeção de <sup>99m</sup>Tc-Dextran. Este tempo de estabilidade, segundo os autores, é suficiente para a realização da linfocintilografia.

CERIANI *et al.*, 1984 utilizaram do Dextran 500 (peso molecular 500.000) estudando linfocintilografias abdominais em pacientes com doenças do sistema

linfático: 32 pacientes com linfomas, sendo a maioria do tipo Hodgkin e 4 pacientes com elefantíase de membros inferiores. As conclusões obtidas neste estudo demonstraram que o sistema linfático é bem visualizado por esta técnica.

Estudos feitos por AGHA *et al.* (1989), com Dextran estanhoso (Sn Dx), sendo utilizado o dextran 70 unido ao  $^{99m}\text{Tc}$ , mostraram que  $^{99m}\text{Tc-Dx}$  difunde pelos vasos linfáticos muito rapidamente a partir do local da injeção. Trinta minutos após a injeção em linfonodos inguinais e pélvicos foram obtidas imagens que mostraram uma considerável quantidade de radioatividade acumulada nos linfonodos sendo também observado que o sistema urinário era a via de eliminação do radiofármaco.

VIRAG *et al.* (1991) confirmaram o caminho dos vasos linfáticos por resultados de linfografia perilingual, no qual o material de contraste utilizado foi o Lipiodol ultra fluido na quantidade de 1 ml. O objetivo dos autores foi verificar se o periosteio lingual poderia ser uma via de disseminação de metástases do câncer de boca. O contraste foi injetado na submucosa no terço médio da língua em 546 pacientes com carcinoma espinocelular de boca. Vinte quatro horas após, radiografia oclusal da mandíbula foi realizada. Em 40% dos pacientes injetados o lipiodol foi visto claramente depositado por lingual na mandíbula, 20% chegou até a mandíbula e em 40% o trajeto não foi visto. Concluíram que a incidência de recorrências periosteal de carcinoma espinocelular depende não apenas da drenagem periosteal, mas também do tipo de tratamento cirúrgico realizado. Dez dos dezenove pacientes com recorrência periosteal tinham o tumor primário

adjacente à mandíbula, mas no exame histológico apenas 4 deles tinham envolvimento periosteal. Desta amostra pelo menos 10% das recorrências locais puderam ser atribuídas a um envolvimento periosteal. A alta incidência de recorrências no periósteo língual em pacientes com tumores de língua, tumores distantes da mandíbula e após a cirurgia com preservação da mandíbula é provavelmente uma conseqüência da drenagem que a língua possui. Metástases em linfonodos cervicais foram encontradas em 74% dos pacientes que tinham recorrência no periósteo; assim, recorrência periosteal na ausência da extensão direta do tumor pôde ser explicada pelas metástases em trânsito.

Segundo WATKINSON *et al.* (1991), trabalhos utilizando  $^{99m}\text{Tc}$  e outros radioisótopos são frustrantes pela baixa sensibilidade e especificidade, considerando o custo e o prolongado tempo no sangue, e a inabilidade na detecção de linfonodos menores que 2cm. A amostra estudada por estes autores constava de 25 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os autores compararam a validade dos exames clínico, tomografia computadorizada (TC) e linfocintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$  (V) ácido dimercaptossuccinico (DMSA) na detecção de metástases cervicais. O critério utilizado para a linfocintilografia na detecção de metástases cervicais foi de fortemente positivo (muita concentração do radiofármaco), positivo ou negativo (ausência de concentração do radiofármaco). A sensibilidade dos exames foram: clínico 71%, tomografia computadorizada 71% e linfocintilografia 59%. Especificidade dos exames clínico, tomografia computadorizada e linfocintilografia foram respectivamente: 75%, 92% e 67%. A

eficácia total dos exames clínico, tomografia computadorizada e linfocintilografia foram respectivamente: 72%,79% e 62%. A linfocintilografia estadiou dois casos de pescoço clínico N0 para N1 e um caso N2b para N1 e um caso N1 para N0. Porém nestes casos o tratamento não foi alterado. Quatro resultados foram falsos-positivos. Segundo os autores, embora a TC forneça informações anatômicas sobre os linfonodos, ela não fornece informações sobre a fisiologia dos linfonodos cervicais daí a validade de mais estudos sobre a linfocintilografia numa tentativa de aumentar a eficácia do estadiamento clínico de pacientes com suspeita de metástases ocultas em linfonodos cervicais. Em relação à tomografia computadorizada, ainda permaneceu o problema da avaliação de metástases de carcinoma espinocelular em linfonodos de 1cm ou menos de diâmetro que não mostram necrose central ou realce periférico. Estudos feitos por PARISE Jr. *et al.* (1995), mostraram resultados semelhantes porém estes autores utilizaram os isótopos ácido dimercaptossuccínico - DMSA (V) - e hexakis-metoxiisobutilnitrila (MIBI) marcados com o  $^{99m}\text{Tc}$ . Foram encontradas sensibilidade e especificidade de 83% e 66% respectivamente para o DMSA (V) na detecção do sítio primário do carcinoma espinocelular. Para o MIBI a sensibilidade e especificidade foram respectivamente 81% e 40%. Tanto o DMSA(V) como o MIBI assinalaram de modo específico as metástases cervicais em 3 pacientes com primário oculto. Isto pode significar um potencial de aplicabilidade de ambos no segmento de áreas cervicais estadiadas clinicamente como N0. Os autores sugerem haver um potencial para a inclusão do DMSA(V) na rotina clínica, tanto para o rastreamento

de metástases ocultas como no seguimento de pacientes para os quais os métodos radiológicos deixam dúvidas sobre a existência de recidivas ou fibrose.

A linfocintilografia pode ser um guia pré-operatório rápido na prática cirúrgica, sendo utilizada amplamente no tratamento cirúrgico de melanomas cutâneos quando a dissecação de linfonodos é indicada, chegando mesmo a alterar o planejamento cirúrgico em alguns casos (WANEBO *et al.*, 1985 e MORTON *et al.*, 1993).

Como em cabeça e pescoço o modelo de drenagem é ambíguo, a linfocintilografia tem sido utilizada com certo cuidado para carcinoma espinocelular nesta região, pois é a área mais difícil do corpo para o emprego desta técnica (WOODS *et al.*, 1989; O'BRIEN *et al.*, 1995 e CHIESA *et al.*, 2000). EBERBACH *et al.* (1987) realizaram linfocintilografia em 24 pacientes com melanomas de cabeça e pescoço e membros superiores. Em 9 casos, o fluxo do radiofármaco para linfonodos cervicais anteriores foi demonstrado. Dos 8 casos em que o tumor primário estava localizado na cabeça e parte anterior do pescoço, 6 demonstraram drenagem bilateral, sendo que 2 casos apresentaram linfonodos com metástases histologicamente. Em um caso um grupo contralateral foi identificado e removido apenas por causa do resultado da linfocintilografia. No outro caso, o linfonodo com metástase estava dentro da cadeia de drenagem esperada para o tumor primário. Nos casos de lesões localizadas na parte mediana da cabeça e pescoço, a linfocintilografia mostrou drenagem cervical bilateral ou supraclavicular em 43% dos casos. Em 9 pacientes (47,3%), o planejamento cirúrgico foi alterado pelos

achados da linfocintilografia. Na experiência dos autores a linfocintilografia é eficaz na identificação de grupos de linfonodos com risco de desenvolver metástase. Em dois casos, o radiofármaco concentrou em linfonodos sendo este fato correlacionado ao risco de metástases e no entanto, histologicamente estes linfonodos não tinham metástases. Por outro lado, em nenhum caso houve desenvolvimento de metástases em grupos de linfonodos que não foram considerados de risco no exame de linfocintilografia. Dois casos estadiados clinicamente como linfonodos positivos, eram negativos no exame histopatológico e na linfocintilografia. Concluem os autores que a linfocintilografia identifica com sucesso grupos de linfonodos com risco de conterem metástases de doenças cutâneas.

WOODS *et al.* (1989) estudaram 22 pacientes com melanomas de cabeça e pescoço e tronco. A distribuição do radiofármaco indicando drenagem linfática, foi inesperada em 13 melanomas (59%) e isto influenciou os procedimentos cirúrgicos em 7 casos de cabeça e pescoço (50%) e 4 (50%) casos de melanomas de tronco. Segundo os autores, o exame não induz a erros e deve ser feito em pacientes em que a dissecação de linfonodos é seriamente considerada.

TERUI *et al.* (1992) estudaram o modelo de drenagem linfática em 21 pacientes com cancer de cabeça e pescoço. Destes, 6 casos eram tumores em que o sítio de injeção foi a região retromolar. A linfocintilografia mostrou a drenagem linfática cervical homolateral em 18 (85,7%) casos, bilateral em 7 e 3 pacientes não mostraram drenagem linfática, sendo os sítios primários localizados

em região pós-auricular, área da tireóide e retromolar. Todos estes 3 casos foram histologicamente negativos para metástase. Histologicamente, 15 dos 21 pacientes tinham metástases em linfonodos cervicais e 6 eram N0 histologicamente. Destes 15 pacientes, 14 (66,7%) mostraram drenagem linfática cervical e 1 (4,8%) não mostrou. Dos 6 pacientes N0 histologicamente, 3 mostraram drenagem linfática pela linfocintilografia (14,3%) e 3 (14,3%) não mostraram. Em resumo, 66,7% (14) dos pacientes que tiveram drenagem linfática demonstrada eram histologicamente positivos para metástase, 4,8% (1) dos pacientes não mostraram drenagem. Quando os linfonodos foram histologicamente negativos para metástase, 3 (14,3%) mostraram drenagem e 3 (14,3%) não. Segundo os autores ainda é difícil correlacionar cintilograficamente linfonodos que concentram radiofármaco e a presença de metástases.

Em 8% dos casos de melanomas de cabeça e pescoço clinicamente N0 avaliados por WELLS *et al.* (1994) foram encontradas metástases histologicamente. Nestes casos os linfonodos metastáticos que concentraram radiofármaco estavam fora da cadeia de drenagem esperada e só foram removidos cirurgicamente porque foram visualizados previamente à cirurgia através da linfocintilografia. Os autores enfatizaram que o padrão anatômico de drenagem linfática e a experiência cirúrgica não devem ser usados como preditores da drenagem linfática, visto que esta sofre variações entre os indivíduos. Assim sugerem que a linfocintilografia deve ser usada na avaliação da

drenagem linfática em melanomas de cabeça e pescoço como exame realizado previamente à cirurgia.

Com os estudos de linfocintilografia, verificou-se a existência do linfonodo primário (sentinela) ou o primeiro em uma rede de linfonodos. Na maioria das vezes por estar o mais próximo do tumor, o linfonodo sentinela receberia primeiramente a drenagem do tumor, e teria maiores probabilidades de conter implantes de micrometástases. A análise histopatológica detalhada deste linfonodo permitiu estabelecer o status da cadeia linfática e ainda a opção terapêutica mais apropriada. Atualmente este conceito encontra-se validado para os melanomas em estágio inicial e encontra-se em estudo para o câncer de mama, cabeça e pescoço, pênis e vulva. Em casos de melanoma de pele localizados em membros superiores, o linfonodo sentinela (LS) está localizado na axila. A ausência do tumor no LS de um melanoma primário é indicativa para a ausência do tumor em outros linfonodos dessa cadeia. A biópsia de um único LS tem um menor custo e reduz a morbidade quando comparado com a dissecação de todos os linfonodos. Considera-se a linfocintilografia como um importante meio de diagnóstico para a detecção de LS (ESHIMA *et al.*, 1996; PITMAN *et al.*, 1998; ALEX *et al.*, 1998 e CHIESA *et al.*, 2000).

Também O'BRIEN *et al.* (1995) utilizaram a técnica de linfocintilografia na predição de sítios com potencial metastático em melanomas de cabeça e pescoço, avaliando 97 pacientes. Linfonodo sentinela foi identificado em 95 das 97 linfocintilografias e 85% dos pacientes tinham múltiplos linfonodos sentinelas. Em

dois pacientes não houve migração do radiofármaco após a injeção do mesmo. A média de sentinelas por paciente foi de 2,7 linfonodos. Em 33 pacientes (34%) a linfocintilografia demonstrou drenagem em outros locais do que os preditos clinicamente. Dentre estes, a linfocintilografia mostrou drenagem contralateral de tumores primários não localizados na linha mediana e sim lateralmente. Os níveis IV e V do pescoço tiveram drenagem em alguns melanomas de face indicando que haveria falha no tratamento normalmente indicado para estes casos que seria a remoção apenas dos níveis I, II e III. Em 11 pacientes que foram submetidos apenas a uma ampla excisão local, 4 desenvolveram metástases em linfonodos parotídeos ou do pescoço, sendo que estas metástases desenvolveram em sítios marcados previamente pela linfocintilografia. Em um paciente com melanoma de pescoço, o linfonodo sentinela foi marcado na axila e fossa supraclavicular. No exame histopatológico todos os linfonodos removidos eram negativos, porém o paciente desenvolveu metástase no nível II sendo este linfonodo não demonstrado pela linfocintilografia. Outro paciente tinha 2 linfonodos marcados na linfocintilografia na região da mandíbula e apenas 1 foi retirado na cirurgia, sendo histologicamente negativo. Porém o paciente teve metástase nesta mesma região posteriormente. Os resultados mostraram que melanomas de cabeça e pescoço possuem múltiplos linfonodos sentinelas e nem sempre os mais próximos do tumor primário são os mais afetados pelas metástases. Isto mostra a drenagem complexa que o pescoço apresenta. As falhas do exame foram atribuídas ao pequeno tamanho dos linfonodos desta região e, portanto, a uma dificuldade para

isolá-los durante a cirurgia. A linfocintilografia associada a biópsia do linfonodo sentinela foi considerada pelos autores como promissora, nos casos de pescoço clínico negativo ajuda a diminuir os custos e a morbidade causada pelas cirurgias pois atua como um guia cirúrgico em pacientes sem a doença clinicamente detectável nos linfonodos.

O uso da linfocintilografia na detecção de LS em pacientes com câncer de mama tem sido promissor. Segundo PIJPERS *et al.* (1997), a identificação de LS em sua amostra, utilizando  $^{99m}\text{Tc}$  teve sucesso de 92%.

Variações da técnica de linfocintilografia na localização de linfonodos regionais cervicais, principalmente em melanomas de cabeça e pescoço, tem sido descritas. O uso de um radiolocalizador de linfonodo sentinela, o gama probe, tem sido sugerido em melanomas clinicamente N0, com o objetivo de ajudar a estabelecer o estadiamento do tumor (ALEX *et al.*, 1998). Estes autores utilizaram-se de  $^{99m}\text{Tc}$  sulfuroso, injetado intradermicamente ao redor da lesão, com uma média de volume de 0,5 ml. Após 3 horas, imagens foram feitas com uma câmara-gama e obtidos o ponto de maior acúmulo do radiofármaco (ponto quente) e este era marcado sobre a pele do paciente. Dos 23 pacientes deste estudo, 12 também receberam, peritumoral, uma injeção de corante azul Patente-V imediatamente antes da cirurgia (técnica do mapeamento linfático por corante azul, usada com o objetivo de ajudar a distinguir o linfonodo sentinela dos tecidos adjacentes). Medidas do acúmulo da radioatividade nos linfonodos foram feitas intraoperatoriamente com o gama probe. O ponto de máxima emissão identificou o

linfonodo sentinela. A incisão cirúrgica foi feita neste ponto e a dissecação foi guiada pelo gama probe. Após a remoção do linfonodo sentinela, verificou-se com o gama probe, se as cadeias de linfonodos remanescentes possuíam linfonodos radioativos. O linfonodo sentinela foi submetido a uma avaliação histopatológica com hematoxilina-eosina e imunohistoquímica com anticorpo S100 e HMB-45. Quando estes exames resultavam em ausência de micrometástases, daria-se apenas o seguimento do caso, se fossem constatadas micrometástases, uma ressecção cirúrgica completa era feita dentro de 5 dias. Da amostra de 23 pacientes, 3 tinham o linfonodo sentinela com metástase no exame histológico sendo que em 2 destes apenas o sentinela estava comprometido. Em um paciente, o linfonodo sentinela não foi identificado e desenvolveu metástase regional em 17 meses. O sucesso na remoção do linfonodo sentinela foi de 96%, no mapeamento pelo corante azul foi de 75% e da linfocintilografia 91%. Todos os linfonodos detectados pelo gama probe, pela sua alta radioatividade, também foram marcados pelo corante azul.

Os estudos de mapeamento linfonodal em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço algumas vezes não têm sido relatados com sucesso. As causas prováveis deste insucesso são principalmente a dificuldade de injetar o material peritumoral principalmente em lesões de laringe e hipofaringe além do modelo de drenagem linfática complexa e grande número de linfonodos localizados na cabeça e pescoço. Dos 800 linfonodos que um indivíduo possui, cerca de 300 estão localizados no pescoço (SOM, 1987 e PITMAN *et al.*, 1998). PITMAN *et al.*

(1998) estudaram a drenagem linfática com corante azul em 60 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. As cadeias linfáticas não foram visualizadas após a injeção do corante em nenhum dos pacientes com pescoço clinicamente positivo ou negativo. Os autores sugerem que o sucesso do mapeamento para melanomas e a falha para carcinoma espinocelular estaria na natureza dos linfáticos da mucosa que seriam fundamentalmente diferente dos linfáticos da derme.

A avaliação pré-operatória em pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe e pescoço clínico N0 é realizada basicamente pelos exames clínico e tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Com os estudos em linfocintilografia, este método apesar de controverso, tem contribuído no estadiamento de pescoços clinicamente estadiados como N0. KOCH *et al.* (1998), avaliaram a capacidade do gama probe em identificar linfonodos sentinelas em carcinoma espinocelular de boca. A amostra constava de cinco pacientes com carcinoma espinocelular de boca clinicamente N0. Nas quatro margens do tumor primário foi injetado <sup>99m</sup>Tc sulfuroso e feita em seguida a linfocintilografia. O local provável do linfonodo sentinela foi localizado e marcado sobre a pele do paciente com tinta para tatuagem. No intraoperatório, foi usado o gama probe para a confirmação da localização do linfonodo sentinela previamente marcado. A alta concentração do radioisótopo no linfonodo sentinela permitiu a sua localização através do gama probe. Os resultados demonstraram que a técnica identificou corretamente vários linfonodos em dois pacientes, sendo que alguns continuam

micrometástases. Em três casos a técnica falhou na detecção do linfonodo sentinela apesar da presença de metástases nos mesmos. Em 1 caso, apesar de ter havido concentração do radiofármaco, os linfonodos eram histologicamente benignos. Em outro caso, não houve concentração do material e não tinha metástase histologicamente. Dentre os fatores que limitam a técnica foram citados: dificuldade de acesso ao sítio primário da lesão, proximidade do sítio primário com o linfonodo sentinela (o que levou a obscurecer o estudo dinâmico da linfocintilografia e a detecção independente do linfonodo sentinela) e tratamento de radioterapia pré-operatória.

KLUTMANN *et al.* (1999) empregaram a linfocintilografia em tumores de cabeça e pescoço usando a técnica do duplo traçador. Eles avaliaram 75 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Todos os pacientes receberam 100 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -colóide em 3 ou 4 sítios peritumorais. Uma solução de perclorato foi dada via oral para bloquear as glândulas salivares e tireóide. Os pacientes também receberam 50 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertecnetato intravenosamente. Em 22 (29,3%) dos 75 pacientes, apenas o sítio de injeção foi visualizado na linfocintilografia. Destes, 14 eram histologicamente N0, 8 eram histologicamente positivos para metástases, sendo 6 mostraram metástases homolaterais e 2 apresentaram metástases bilaterais. A embolização dos linfáticos causada pelas células tumorais foi a explicação dada para estes casos de não migração. Porém a falta de migração não pôde ser atribuída a este e a nenhum outro fator em 14 casos N0 histologicamente. A drenagem linfática foi observada em 53 (70,7%)

pacientes, e linfonodos puderam ser vistos facilmente em seis compartimentos cervicais. Dos 75 pacientes, 36 (48%) exibiram drenagem linfática homolateral e 12 (16%) mostraram drenagem bilateral. Em adição, a linfocintilografia revelou linfonodos contralaterais ao tumor primário em 2 pacientes, enquanto o lado homolateral não foi evidenciado nestes 2 casos. Em 17 casos, a drenagem linfática foi inesperada para o lado contralateral ou bilateral, sendo que 8 eram histologicamente negativos para metástase, 6 mostraram metástases homolaterais e 3 tinham metástases bilaterais. Em um subgrupo de 12 pacientes com metástases histológicas bilaterais, o tumor primário era unilateral. Destes 12, 2 não mostraram drenagem linfática, 7 mostraram drenagem homolateral e 3 mostraram drenagem bilateral, ou seja, 25% das metástases bilaterais foram detectadas pela linfocintilografia. Concluíram que a linfocintilografia fornece uma correlação eficaz da drenagem linfática para os seis compartimentos cervicais, o que leva a uma reavaliação do emprego da técnica para ajudar no estabelecimento do tratamento mais adequado em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

Resultados favoráveis em relação a linfocintilografia associada ao gama probe também foram descritos por CHIESA *et al.* (2000). Os autores investigaram se a biópsia no linfonodo sentinela é fator preditor de metástase no pescoço em 11 pacientes com carcinoma espinocelular de língua (T1 ou T2, N0 M0). Em 3 pacientes os linfonodos continham metástase. Linfonodos sentinelas homolaterais foram removidos de 8 pacientes e corretamente estadiados pela linfocintilografia

associada ao gama probe (6 negativos e 2 positivos). A conduta cirúrgica de, esvaziamento cervical apenas homolateral, foi mantida mesmo quando encontravam linfonodos sentinelas contralaterais ou bilaterais, sendo que nestes casos um seguimento mais cuidadoso foi feito e não houve aparecimento de metástases. Também analisaram se haveriam mudanças no padrão de drenagem linfática após a cirurgia, sendo feito linfocintilografia antes e após a cirurgia. Verificaram que em apenas 1 paciente não houve mudança no padrão de drenagem, sendo esta mudança de padrão já esperada. Encontraram uma considerável variabilidade da drenagem linfática intra-indivíduos nos casos clinicamente negativos para metástase. Concluíram que a técnica é fácil e segura na identificação do LN sendo bem promissora como guia na dissecação seletiva de pescoço.

Utilizando também o gama probe, JANSEN *et al.* (2000) avaliaram 30 pacientes com melanomas de cabeça e pescoço através da linfocintilografia. Os autores relembrou a importância da avaliação da drenagem linfática, visto que segundo os autores, cerca de 34% a 84%, a drenagem linfática pode ser discordante em relação à predição clínica e drenagem bilateral pode ser vista em 10% dos pacientes. Um dos problemas técnicos citados para linfocintilografia de cabeça e pescoço é a rápida velocidade do radiofármaco pelos linfáticos, o que leva a marcação de vários linfonodos que não são sentinelas. Porém se partículas maiores foram usadas, estas ficam retidas no primeiro linfonodo, marcando com menor intensidade os outros linfonodos da cadeia que não são sentinelas. Em

## *Linfocintilografia*

### *REVISÃO DE LITERATURA*

adição, linfonodos do pescoço são pequenos e localizados em áreas de difícil acesso, como na glândula parótida. A linfocintilografia foi feita com  $^{99m}\text{Tc}$ -colóide de albumina humana. Cerca de 24 horas antes da cirurgia foi injetado intradermicamente e peritumoral 50 MBq do radiofármaco com um volume de 0,1 a 0,4 ml. As imagens foram obtidas após 20 minutos da injeção por 5 minutos em visão lateral e anterior. Os linfonodos sentinelas foram marcados na pele com tinta apropriada. Imediatamente ao início da cirurgia, foi injetado 0,5 a 1,0 ml de corante azul (Bleu Patenté V, Laboratoire Guerbet, France) peritumoral. Nos linfonodos corados com azul, o gama probe confirmava se a quantidade de radiação era alta, o que confirmaria ser este o sentinela, embora vários linfonodos sentinelas emitiam radiação e não foram corados. Foi considerado como linfonodo sentinela aqueles vistos como recebendo vasos linfáticos, que estariam corados em azul, vindos do tumor primário ou se o nível de radioatividade estavam de acordo com os achados da linfocintilografia, ou ambos. Também considerou-se sentinela, aqueles altamente radioativos localizados próximo ao sítio de injeção. A linfocintilografia não mostrou o linfonodo sentinela em 3 casos. Em 2, o tumor primário estava localizado no ângulo da mandíbula e no terceiro, o sítio primário foi contaminado com o radiofármaco. Nestes 3 casos, os “pontos quentes” do sítio de injeção obscureceram a marcação do linfonodo sentinela. Vinte cinco pacientes mostraram drenagem homolateral, 2 casos em que o tumor primário localizava-se na linha mediana, mostraram drenagem bilateral. Em 10 casos a drenagem linfática não foi a esperada. Nove de 61 linfonodos sentinelas indicados pela

linfocintilografia não foram encontrados durante a cirurgia. As causas variaram de localização intraparotídea a tecidos radioativos sem linfonodos presentes. Em 18 pacientes, linfonodos sentinelas foram encontrados na cirurgia porém não foram detectados pela linfocintilografia, sendo 16 destes localizados muito próximos de outro sentinela, não sendo individualizados pelo exame ou localizados próximos ao sítio de injeção. Histologicamente, foram encontrados em 8 pacientes linfonodos sentinelas positivos para metástase. Dos 19 casos histologicamente negativos para metástase, 4 tiveram recorrência da doença. Dois casos foram falsos-negativos no exame histológico. Os 3 casos em que não foram identificados, linfonodos sentinelas permaneceram livre da doença no período de seguimento. Segundo os autores, micrometástases podem obstruir vasos linfáticos ou o próprio linfonodo, desviando a drenagem linfática para outros linfonodos que serão incorretamente marcados como sentinelas. Concluíram os autores que esta técnica merece maiores investigações antes de ser utilizada em cabeça e pescoço.

SATO *et al.* (2000) avaliaram a capacidade da linfocintilografia para detectar linfonodos metastáticos em 23 pacientes com tumores malignos de orofaringe. O composto acoplado ao  $^{99m}\text{Tc}$  foi o HSA-D. Esta substância não coloidal é retida em linfonodos. O exame foi feito 30 minutos após a injeção do radiofármaco e segundo os autores, as melhores imagens foram obtidas entre 15 e 30 minutos após a injeção. A avaliação na alteração da função dos linfonodos foi baseada na assimetria, dilatação e trajetória colateral. A drenagem linfática

contralateral foi mostrada em 3 casos e todos eram histologicamente positivos para metástase. Segundo os autores, linfonodos sem doença metastática podem concentrar o radiofármaco, mas linfonodos metastáticos usualmente têm uma concentração diminuída ou não concentram o radiofármaco. A eficácia total da linfocintilografia foi de 74% com uma taxa de falso-positivo de 26% com nenhum caso falso-negativo. A concordância entre linfocintilografia e palpação foi de 44%. Segundo os autores, a linfocintilografia com  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA-D tem uma baixa especificidade em comparação a outras modalidades de diagnóstico por imagem. Entretanto, o exame tem algumas vantagens baseadas nas alterações da função do linfonodo com alta sensibilidade e baixas taxas de falsos-negativos. Os autores concluíram que a linfocintilografia foi superior ao exame clínico de palpação. Sugeriram que o método deva ser utilizado juntamente com outros métodos de imagem nos linfonodos suspeitos de conterem metástases. Porém, ressaltaram que nenhum método de imagem inclusive a linfocintilografia pode realmente diferenciar linfonodos malignos dos benignos.

### **3.3 – Aspectos clínicos e histopatológicos do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe**

O carcinoma espinocelular apresenta considerável variação histológica, embora mostre, em geral, tendência para apresentar-se como neoplasmas bem diferenciados, com alguma evidência de ceratinização.

O carcinoma espinocelular bem diferenciado consiste em lençóis e ninhos de células oriundas do epitélio pavimentoso. Estas células geralmente são grandes e mostram membrana celular distinta, embora nem sempre são demonstradas pontes intercelulares ou tonofibrilas. Os núcleos das células neoplásicas são grandes e podem apresentar grande variação na intensidade de coloração. Nas lesões bem diferenciadas podem ser encontradas figuras de mitose; frequentemente, porém, não parecem ser especialmente numerosas. Muitas destas mitoses são atípicas. Uma das características mais proeminentes do carcinoma espinocelular bem diferenciado é a presença da ceratinização individual das células e a formação de numerosas pérolas epiteliais ou de ceratina, de tamanho variável. Na lesão típica, podem ser encontrados grupos destas células malignas invadindo ativamente o tecido conjuntivo (SHAFER *et al.*, 1987).

O carcinoma espinocelular menos diferenciado perde estas características, de modo que sua semelhança com o epitélio pavimentoso é menos acentuada. A forma característica das células pode estar alterada, bem como a disposição típica entre as mesmas. O índice de crescimento das células é mais elevado, com maior número de mitoses, com variação maior no tamanho, na forma, na reação tintorial, e na incapacidade de executar a função de uma célula pavimentosa diferenciada (SHAFER *et al.*, 1979).

A presença de metástases em linfonodos cervicais no carcinoma espinocelular tem sido verificada no exame histológico de rotina. Como a detecção precoce destas metástases influencia sensivelmente no prognóstico dos pacientes

acometidos por este tipo de tumor, vários estudos têm se voltado para esta detecção (WOOLGAR *et al.*, 1999).

Vários fatores influenciam na falha em identificar uma metástase em linfonodo, principalmente quando são muito pequenas. WILKINSON & HAUSE (1974) citaram que esta habilidade em detectar micrometástases é dependente da fixação do material, técnica de seccionamento, tamanho do linfonodo e da metástase e número de secções feitas no material. O tipo de neoplasia também afeta a probabilidade de identificar uma metástase dentro do linfonodo. Linfomas podem ocorrer em qualquer parte do linfonodo, já metástases de carcinoma espinocelular tendem a acometer a periferia do linfonodo. Os autores desenvolveram cálculos matemáticos baseados no tamanho do linfonodo e da metástase, para tentar calcular a possibilidade de encontrar, em dois cortes adicionais e paralelos ao central, micrometástases em linfonodos. Concluíram que a técnica do seccionamento adicional pode aumentar a probabilidade de identificar micrometástases dentro dos linfonodos.

O valor do seccionamento adicional com o objetivo de detectar micrometástases em linfonodos cervicais também foi descrito por VAN DEN BREKEL *et al.* (1992). Foram dissecados 5941 linfonodos de 154 pescoços. Todos os linfonodos menores que 5mm foram totalmente incluídos em parafina e examinados microscopicamente. Todos os linfonodos negativos com 5mm ou mais foram seccionados a cada 3-4 mm e incluídos em parafina. Quando o linfonodo mostrava macroscopicamente o tumor, este era seccionado em 3 ou mais partes.

Os autores encontraram uma média de 45,5 linfonodos em cada um dos 119 espécimes obtidos de dissecação completa do pescoço, enquanto que a média para dissecação seletiva foi de 15,9 linfonodos em 35 espécimes. As secções adicionais nos linfonodos foram feitas quando, pelo seccionamento de rotina, os linfonodos não continham metástases. A frequência de apenas micrometástases em linfonodos cervicais chegou a 10% dos pescoços dissecados com a realização de cortes adicionais. A detecção destas micrometástases influenciou na conduta terapêutica de 3 (4%) dos 77 pacientes com metástases em linfonodos cervicais. Resultados semelhantes foram descritos (DURKIN, 1980 e VAN DEN BREKEL *et al.*, 1990).

Devido a não eficácia de 100% do exame histopatológico na identificação das micrometástases, além da impossibilidade em identificar a origem das neoplasias indiferenciadas, imunohistoquímica tem sido empregada para avaliar a expressão da citoqueratina nos tumores e nos linfonodos cervicais. Sendo assim, o padrão de expressão das citoqueratinas tem sido investigados em alterações epiteliais que vão desde as displasias orais até o carcinoma espinocelular, mostrando que as citoqueratinas são marcadores de alterações epiteliais precoces indicativas de malignidade (HEYDEN *et al.*, 1992 e BALM *et al.*, 1996).

AMBROSCH *et al.* (1995) investigaram a incidência de micrometástases de carcinoma espinocelular do trato aerodigestivo superior verificando se o seccionamento adicional e imunohistoquímica aumentariam a eficácia do exame histológico na detecção de micrometástases. Micrometástases foram definidas

como depósitos de células metastáticas até 2mm de diâmetro de acordo com a proposta do UICC para micrometástases de carcinomas de mama. Os autores realizaram cortes seriados de 10µm em peças operatórias de esvaziamento supra-omo-hióideo. Detectaram micrometástases em 6 casos (7,6%) de 76 pescoços que inicialmente eram clinicamente negativos. Segundo os autores, avaliar a presença de micrometástases é difícil e sua incidência varia de acordo com os métodos utilizados para esta detecção. Não encontraram superioridade da imunohistoquímica para citoqueratina na detecção de micrometástases adicionais. No estudo realizado, o método não foi superior ao convencional por Hematoxilina & Eosina (H&E) para detecção de micrometástases, sendo os cortes seriados, apesar de não serem utilizados rotineiramente, o melhor método para detectar micrometástases em linfonodos. Também verificaram que o local (boca e faringe) e o grau de invasão (> 4mm) do tumor primário podem delinear um grupo de pacientes com um alto risco de metástases ocultas.

A incidência de micrometástases em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço foi novamente pesquisada por AMBROSCH & BRINCK (1996), em 60 pacientes estadiados clinicamente como N0. Foram realizados cortes seriados com 10 micrômetros de intervalo, corados em H&E e imunohistoquímica para citoqueratina. Em 6 pacientes, 8 micrometástases (7,9%) foram marcadas com a imunohistoquímica sendo estas não evidenciadas no exame clínico de palpação nem no exame histopatológico de rotina. Também McDONALD *et al.* (1998) analisaram 196 linfonodos cervicais de 24 pacientes com carcinoma espinocelular

de cabeça e pescoço com a técnica de H&E e imunohistoquímica para citoqueratina. Micrometástases não foram identificadas em 56 linfonodos ao microscópio óptico porém foram positivas para K5 mRNA. Os autores concluíram que a técnica de RT-PCR é sensível na detecção de células metastáticas em linfonodos cervicais de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

Em relação ao grau de envolvimento dos linfonodos e o prognóstico, GRANDI *et al.* (1985) avaliaram 455 pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço. A especificidade do exame clínico foi 78% e a sensibilidade foi 71,8%. Nódulos com diminuição da mobilidade eram metastáticos, exceto em 4 casos em que um aumento da glândula submandibular foi diagnosticado erroneamente como linfonodo. A incidência de invasão extranodal correlacionou-se com o diâmetro do linfonodo. A presença de metástase em linfonodo reduziu a sobrevida em 5 anos destes pacientes de 65% para 29%. O prognóstico piorou sensivelmente nos casos de presença de metástase bilateral ou múltiplos linfonodos envolvidos com um aumento da mortalidade para 77%. Esta piora do prognóstico estava relacionada com o alto risco de metástase à distância que neste estudo resultaram numa taxa de mortalidade de 29,6%.

Em 1990, SHAH *et al.*, analisaram a prevalência e os padrões de metástases em linfonodos cervicais de carcinoma espinocelular de boca. Metástases ocultas estavam presentes em 34% dos casos diagnosticados clinicamente como N0. A sensibilidade, especificidade e eficácia do exame clínico para o pescoço foram respectivamente 70%, 65% e 68%. A sensibilidade do

exame clínico para metástases no nível V das lesões de soalho bucal e gengiva foram de apenas 20%. O nível IV do pescoço foi envolvido em apenas 3% dos pescoços clinicamente estadiados como N0, o nível V em apenas um paciente com tumor primário em gengiva, sendo que, os outros níveis também estavam envolvidos.

DHAWAN *et al.* (1993) descreveram os achados histológicos de 57 espécimes de carcinomas (incluindo carcinoma verrucoso) de mucosa jugal, sendo as lesões primárias estadiadas em T3 e T4. Entre o grupo de pacientes com aumento clínico de linfonodos, metástases foram demonstradas histologicamente em 17,5% no nível I e 14% no nível II do pescoço. Entre os pacientes com linfonodos não palpáveis no pescoço, metástases foram demonstradas histologicamente em 11,7% no nível I e 9% no nível II do pescoço. No nível III não foram encontrados linfonodos com presença de metástase. Os autores também descreveram a presença de hiperplasia folicular, expansão da região submandibular quando envolvida pelo tumor e aumento da glândula submandibular por infecções crônicas, como as possíveis causas dos linfonodos falsos-positivos na avaliação clínica dos mesmos. A incidência de metástases foi baixa quando comparada com tumores de língua e deve ser uma boa razão para a não indicação da dissecação eletiva do pescoço em casos de câncer de mucosa jugal.

KOWALSKI *et al.* (1993a) estudaram 114 casos de carcinoma espinocelular de trigono retromolar. Esta região apresenta um significativo risco de metástases

homolaterais. A sensibilidade e especificidade do exame clínico foram respectivamente: 71,9% e 52%. O valor preditivo positivo foi 63,1% e o negativo 61,9%. A taxa de falsos-negativos foi de 15% e os falsos-positivos foi 22,4%. A eficiência do exame foi de 62,6%. O número de linfonodos envolvidos por nível do lado homolateral foram: nível I: 7, nível II: 29, nível III: 2, níveis I e II: 20, níveis II e IV: 2 e outras combinações em 3 pacientes. Não existiu nenhum paciente com metástase contralateral. Em outro trabalho neste mesmo ano, KOWALSKI *et al.* (1993b) avaliaram 212 pacientes com tumores de boca, nasofaringe, seio piriforme, glândulas salivares maiores, pele e tireóide. Destes 212, 186 tinham carcinoma espinocelular. Os autores encontraram taxas diferentes de falso-negativo (20,5%) e falso-positivo (28,8%) no estadiamento clínico de linfonodos cervicais. A sensibilidade encontrada foi de 50,6% e a especificidade de 50,8%. Quatro fatores foram descritos como preditores do risco de recorrência e morte dos pacientes: idade, local do tumor primário, sexo e linfonodos cervicais contendo metástase. Linfonodos com metástase do lado homo e contralateral usualmente envolviam o nível I seguidos dos níveis II e III.

WOOLGAR *et al.* (1994) descreveram os achados patológicos em 177 pacientes com carcinoma espinocelular de boca. A incidência de falso-negativo foi de 27% e de falso-positivo 40%. A eficácia de avaliar os linfonodos clinicamente negativos e positivos foi 73% e 60%, respectivamente. Estes autores citaram como prováveis causas dos casos falsos-positivos a presença de sialoadenite crônica, hiperplasia reacional, linfonodos calcificados, invasão direta do tumor

primário, extravasamento mucoso de um cisto da glândula sublingual. Extensão extracapsular foi encontrada em 16% dos 67 casos de pescoço clinicamente negativo. Metástases no triângulo posterior do pescoço destes pacientes também não foram identificadas. Porém, linfonodos positivos no nível IV destes pescoços clinicamente negativos foram identificados em 2 casos (3%). Os resultados falsos-negativos foram atribuídos a fatores como presença do linfonodo ocupando a depressão lingual da mandíbula o que impossibilitou a sua palpação e presença de micrometástases em linfonodos menores que 1,7cm. Estes achados foram importantes na determinação do tipo de tratamento indicado: dissecação eletiva, radical ou modificada e indicação ou não de radioterapia pós-operatória. Segundo os autores, nos casos de pescoço clínico negativo, os resultados falsos-negativos em TC foram atribuídos às micrometástases e espessura do corte utilizado. Recomendam a TC apenas para casos de macrometástases e avaliação da doença extracapsular, sendo o exame histológico o mais confiável na detecção de metástases.

Avaliando fatores preditivos de metástases para o carcinoma espinocelular, FAVA (1994) analisou 133 pacientes com carcinoma espinocelular de língua e soalho bucal, que foram submetidos à ressecção do tumor primário e esvaziamento cervical radical. O autor relatou que os únicos fatores que influenciaram no aparecimento de metástases em linfonodos de carcinoma espinocelular de língua e soalho de boca são o tempo de queixa (maior que 6 meses tiveram 2,3 vezes mais probabilidades de darem metástases linfonodais), o

estádio T (lesão primária onde existe invasão óssea tiveram 4,1 mais vezes probabilidade de disseminar por via linfática) e o grau histológico de diferenciação celular (as lesões com grau III de diferenciação celular tiveram 6,7 vezes mais probabilidade de apresentar envolvimento em linfonodos). A idade, o sexo, a raça, a localização e bilateralidade da lesão primária não influenciaram na prevalência de metástases cervicais. A frequência de metástases contralaterais foi muito baixa (1-3%) sendo restritas aos níveis I e II.

O risco de metástase pode ser avaliado pela combinação de fatores clínicos e histopatológicos. Devido as altas incidências de falsos-negativos no estadiamento clínico de pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, fatores clínicos e histopatológicos tem sido analisados em conjunto na predição de metástases em linfonodos cervicais. Fatores como tamanho do tumor, modelo de crescimento, idade, sexo, grau de diferenciação e de queratinização, mitoses, modo de invasão, estágio de invasão, invasão vascular e perineural são citados como preditivos de metástases (OKAMOTO *et al.*, 1988). Estes autores encontraram que a estrutura do tumor e modo de invasão estavam significativamente relacionados com metástases em linfonodos cervicais. Concluíram que a análise em conjunto de fatores clínicos e histopatológicos é um método bastante válido em predizer metástases nos linfonodos cervicais, porém estes fatores analisados separadamente não são válidos.

WOOLGAR & SCOTT (1995) avaliaram também os fatores que aumentam o risco de metástases em 45 pacientes com carcinoma espinocelular de língua e

soalho bucal. Não encontraram relação entre o estágio T e risco de metástase em linfonodos cervicais. Encontraram as seguintes taxas: sensibilidade 41%, especificidade 78%, valor preditivo positivo 73% e valor preditivo negativo 47%. Invasão vascular e perineural foram fatores preditivos de metástase enquanto pleomorfismo nuclear que tradicionalmente é um indicador do grau de diferenciação não foi fator preditivo.

Um estudo sobre a eficácia do cirurgião em predizer, no trans-operatório, se linfonodos estadiados clínica e radiograficamente N0 podem conter metástases, foi feito por RASSEKH *et al.* (1995). Os resultados mostraram que as taxas de falsos-positivos foram muito altas (73%) o que indica que baseados em análise intra-operatória de pacientes clinicamente N0, o número de pacientes que receberam tratamento cirúrgico desnecessário foi grande. Também a taxa de falsos-negativos não melhorou com o estadiamento intra-operatório, sendo encontrada uma taxa de 31%.

As implicações clínicas em pacientes com micrometástases de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe foram avaliadas por WOOLGAR (1999). Dos 178 pacientes, metástases em linfonodo foram diagnosticadas em 86 (48%). Destes 86 pacientes, 14 (16%) tinham apenas micrometástases sendo 12 (86%) estadiados clinicamente como N0. Em dois pacientes estadiados clinicamente positivos, histologicamente os linfonodos continham processos reativos. O autor ressalta que os termos micrometástase e metástase oculta não são sinônimos. O termo oculto descreve doença metastática linfonodal não detectada pelo

estadiamento clínico, enquanto micrometástase é um termo utilizado apenas pelo exame histopatológico. Na prática, a dissecação seriada de linfonodos negativos ou contendo apenas micrometástases, raramente revela outros depósitos tumorais, justifica o autor a técnica de rotina utilizada no trabalho. A relação do estágio T com metástase em linfonodos também foi encontrada pelo autor. Sete (50%) dos 14 pacientes com apenas micrometástases eram T3 e T4. A longo prazo, a taxa de sobrevida dos pacientes com apenas micrometástases foram semelhantes àqueles sem doença metastática, indicando que a dissecação eletiva do pescoço é eficaz no tratamento de micrometástases.

A incidência de metástase oculta encontrada por HADDADIN *et al.* (1999) em tumores de língua T1 e T2, foi respectivamente 21% e 53%. Segundo os autores, este estudo confirma outras análises da alta incidência de metástases ocultas em linfonodos cervicais no carcinoma espinocelular de língua, o que indica a dissecação profilática do pescoço principalmente para os casos T2. Resultados semelhantes já foram descritos por HO *et al.* (1992). Os níveis I e II foram os mais acometidos por metástases nos 28 casos avaliados.

Estudos sobre fatores de risco e frequência de metástases contralaterais tem sido pouco descritos na literatura. KOWALSKI *et al.* (1999) encontraram uma frequência de 35,7% de metástases contralaterais em seus 115 casos submetidos a esvaziamento cervical bilateral. Já entre os 398 não submetidos a esvaziamento cervical contralateral, 33 (8,3%) apresentaram recorrência cervical daquele lado. Assim, considerando-se os 513 casos analisados pelos autores, ocorreram

metástases contralaterais em 14,4%. Na análise univariada, a presença de metástase homolateral foi fator de risco para o acometimento contralateral. Na análise multivariada, fatores de risco para metástases contralaterais foram estágio clínico, localização do tumor em relação à linha média e envolvimento do soalho bucal.

ZITSCH *et al.* (1999) examinando 1001 pacientes com carcinoma espinocelular de lábio encontraram metástases contralaterais em 10% e bilaterais em 6% dos casos em que o tumor localizava-se no terço lateral do lábio. Já quando o tumor atingia a linha média do lábio, houve um aumento da incidência de metástases bilaterais para 23%, não havendo metástases apenas contralaterais nestes casos. O nível I do pescoço foi afetado em 95% dos casos de metástases de lábio inferior e o nível II em 11%, sendo que em 6 casos não havia metástases em linfonodos do nível I. Em 1% o nível V estava envolvido, embora neste caso todos os outros níveis superiores estivessem comprometidos. Para lábio superior, nenhuma metástase contralateral foi encontrada, apenas homolateral. Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas em relação a metástase e tamanho do tumor, grau de diferenciação e recorrência local.

A alta incidência de metástases de carcinoma espinocelular de boca é um forte argumento para o tratamento eletivo do lado homolateral em pescoços clinicamente N0, desde que a probabilidade de metástase oculta seja maior que 20%, sendo esta taxa dada pelos fatores clínicos preditivos de metástase.

KOWALSKI *et al.* (2000) avaliaram 513 pacientes com carcinoma espinocelular de boca. Apresentavam clinicamente metástases homolaterais em linfonodos cervicais 250 casos (48,7%). Em 28 casos, metástases contralaterais ao tumor primário foram palpáveis. Em 20 casos, os linfonodos tinham diminuição da mobilidade e em 18 estavam fixos em pele e mandíbula. A maioria das metástases, homo ou contralaterais, encontravam-se nos níveis I e II. Os resultados mostraram metástases homolaterais em 182 casos, contralateral em 5 e bilateral em 36. Uma significativa diminuição da taxa de sobrevida foi encontrada nos casos de envolvimento contralateral e em múltiplos linfonodos.

### **3.4 – Tomografia Computadorizada (TC)**

Tomografia computadorizada tem sido usada amplamente como exame complementar no estadiamento clínico de pacientes com tumores malignos. Visto que, a extensão de tumores malignos de boca e orofaringe para linfonodos cervicais influencia sensivelmente na sobrevida destes pacientes, avaliar este comprometimento é de fundamental importância. Antes do advento da TC o único método de avaliação dos linfonodos cervicais era a palpação clínica (BARBOSA, 1959). Os critérios para estabelecer se os linfonodos continham metástases eram: tamanho maior que 1,5cm e fixação aos tecidos adjacentes. Quando apenas este critério clínico era utilizado, as taxas de falsos-positivos ou falsos-negativos chegavam a 20-28% (SOM, 1992).

Especificamente a avaliação de linfonodos cervicais pela TC foi relatada primeiramente em 1980 (MANCUSO *et al.*, 1980). Anteriormente a este estudo, o único exame complementar utilizado no estadiamento clínico de pacientes com tumores malignos era a linfangiografia, exame este com falhas técnicas como linfáticos extremamente pequenos e profundos na região retroauricular (região comumente usada para injeção do contraste), inabilidade de distinguir linfonodos malignos de inflamatórios, além de não fornecer imagens fiéis da drenagem linfática quando estes pacientes eram submetidos a cirurgias prévias ou radioterapia o que alterava a drenagem linfática da região (SOM, 1987).

No primeiro estudo em que avaliou-se linfonodos cervicais em pacientes com tumores malignos MANCUSO *et al.* (1980) avaliaram a eficácia da TC na detecção de metástases em linfonodos cervicais em 10 pacientes com carcinoma das vias aerodigestivas superiores. Verificaram que a TC pode influenciar em dúvidas clínicas como a detecção de linfonodos metastáticos "ocultos", diagnóstico da extensão extranodal do tumor incluindo aderência à artéria carótida, plexo braquial ou base do crânio e direcionamento cirúrgico em casos de dissecação radical do pescoço nos tumores localizados na linha média. Segundo os autores, os critérios preliminares para predizer com um certo grau de exatidão que um linfonodo visto em TC contém metástase parecem relativamente seguros, porém mais estudos serão necessários. MANCUSO *et al.* (1983) estudaram o valor da TC no diagnóstico de metástases cervicais em 41 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. Verificaram que a capacidade da TC em avaliar a extensão

extranodal das metástases foi maior que o exame clínico. Ambos, o exame clínico e a TC, falharam em 2 pacientes na detecção de tumores microscópicos em linfonodos de tamanho normal, e o resultado foi falso-positivo para um paciente que apresentava-se com linfonodos aumentados porém não eram metastáticos.

STEVENS *et al.* (1985) estudaram 40 pacientes com câncer de cabeça e pescoço com TC seguidos de linfadenectomia e confirmação no exame histopatológico. Os critérios considerados na análise da TC para presença de metástase em linfonodos cervicais foram: presença de um linfonodo maior que 1,5cm, presença de necrose central associada a um aumento de tamanho e clinicamente ausência de infecção, grupo de 3 ou mais linfonodos menores que 1,5cm localizados na cadeia de drenagem do tumor primário e invasão extranodal. Esta última foi considerada quando o tumor envolvia tecidos moles adjacentes, veias ou músculos. A sensibilidade do exame clínico foi de 70% e a da TC 93%. A taxa de falsos-positivos para o exame clínico foi de 4% e para a tomografia computadorizada 5%. A TC modificou o estadiamento clínico de 9 pacientes. Um foi de NO para N1, quatro de NO para N2 e quatro de N1 para N2. O estadiamento clínico diminuiu em um paciente (de N2 para N1). Oito pacientes com comprometimento extranodal mostrado pela TC foram confirmados no exame histológico. Para estes autores, a TC é muito válida quando associada ao exame clínico no estadiamento de pescoços clinicamente N0, resultando em uma diminuição da taxa de falsos-negativos de 38% (apenas com o exame clínico) para

6% quando a TC foi associada. Isto foi particularmente significativo para 4 pacientes nos quais os pescoços foram reestadiados de N0 para N2 com a TC.

Também SOM (1987) descreveu a grande importância da TC na avaliação da doença cervical tornando o estadiamento clínico mais acurado. Uma das grandes vantagens da TC em relação ao exame clínico, segundo o autor, está na demonstração de conglomerados de linfonodos interpretados clinicamente como uma massa única. Esta distinção pode influenciar no estadiamento clínico. Também na avaliação da doença extranodal apenas o critério tamanho não é satisfatório visto que 23% das extensões extranodais ocorrem em linfonodos menores que 1cm e estes podem não ser palpáveis clinicamente. Por outro lado, o autor enfatiza a impossibilidade de qualquer método não invasivo em identificar os casos de doença inicial em que os tumores são ainda apenas microscópicos e os linfonodos ainda não sofreram aumento de volume, alterações da forma e necrose central. Também CARTER *et al.* (1985 e 1987) encontraram uma taxa de 39% de extensão extranodal em linfonodos menores que 3cm. Estatisticamente forte associação foi demonstrada entre presença e extensão transcapsular com linfonodos palpáveis clinicamente e diâmetro máximo dos linfonodos medidos durante a ressecção.

Já o estudo de FEINMESSER *et al.* (1987), nos quais foram avaliados 100 casos de carcinomas das vias aerodigestivas superiores submetidos a esvaziamento cervical, mostrou que havia uma taxa muito similar de sensibilidade entre o exame clínico e a TC (61% e 59% respectivamente). Segundo estes

autores a TC não oferece benefício ao paciente em relação ao exame clínico, e não deve ser usada para decisões de formas de tratamento do câncer. Basear-se apenas no tamanho do linfonodo não é confiável no estabelecimento de envolvimento linfonodal, visto que os linfonodos com menos de 10mm de diâmetro já continham micrometástases. Resultados semelhantes, porém associando ressonância magnética e tomografia computadorizada, foram descritos por FEINMESSER *et al.* (1992).

A avaliação de linfonodos cervicais em carcinoma espinocelular de boca e orofaringe não é fácil devido às diversas estruturas anatômicas da região. Salvo com as técnicas de contraste para visualização de vasos de grande calibre, linfonodos podem ser confundidos com estas estruturas (CLOSE *et al.*, 1989). Estes autores compararam a eficácia da TC e do exame clínico em avaliar metástases em linfonodos cervicais. Os critérios utilizados para classificar linfonodos como metastáticos foram: tamanho (linfonodos maiores que 1,5cm submandibulares e 1cm em outros níveis do pescoço foram considerados metastáticos). Baseados apenas no critério de tamanho a TC identificou corretamente metástases em 45% de linfonodos solitários medindo 1,5cm ou menos. Segundo estes autores a ausência de linfonodos visíveis em TC é altamente indicadora de ausência de linfonodos metastáticos. Outro critério utilizado pelos autores foi o formato. Linfonodos esféricos de 1cm ou mais eram todos metastáticos. Em 4 casos, os linfonodos eram solitários, mediam menos que 3cm, não tinham área hipodensa central porém foram corretamente

diagnosticados como metastáticos na TC por apresentarem formato esférico. Por outro lado em 5 casos, os linfonodos eram ovóides e foram diagnosticados pela TC corretamente como metastáticos por apresentarem outros critérios de malignidade como necrose central e tamanho maior que 3cm. O terceiro critério utilizado foi o realce pelo contraste das bordas do linfonodo. Não houve diferença quanto a presença de metástase para os casos em que as paredes que circundavam áreas necróticas eram finas ou espessas. O quarto critério de malignidade utilizado foi a presença de múltiplos linfonodos aparentemente benignos localizados na área de drenagem linfática do tumor primário. A sensibilidade da TC foi de 86,5% e do exame clínico 76,9%. A especificidade da TC foi 71% comparada com o exame clínico 54,8%. A eficácia global da TC foi 80,7% e do exame clínico 68,7%. Concluem que a TC é melhor para prever metástases em linfonodos cervicais quando comparada com o exame clínico.

Também uma baixa sensibilidade (38%) para a TC em pescoços clinicamente N0 foi encontrada por STERN *et al.* (1990). Porém a ausência de metástase foi corretamente avaliada em 35 de 43 casos o que correspondeu a uma especificidade de 81%. Os critérios utilizados para detectar na TC linfonodos possivelmente metastáticos foram: linfonodos com 1,5cm ou mais de tamanho com realce de bordas, hipodensidade central e confluência de linfonodos. Os autores justificaram a baixa sensibilidade da TC por esta identificar linfonodos metastáticos não palpáveis clinicamente apenas quando estes já estão invadidos suficientemente a ponto de produzirem alterações grosseiras, enquanto pequenos

ninhos de células metastáticas não são identificadas por técnicas radiográficas. Para estes autores apenas o critério de tamanho na ausência de borramento das bordas do linfonodo é menos definitivo para predizer metástase. Em 13 casos em que os linfonodos mediam entre 1 e 1,5cm na TC, 8 casos eram histologicamente positivos. Por outro lado, em 2 casos os linfonodos mediam mais que 1,5cm, ambos histologicamente e clinicamente negativos. Segundo os autores, linfonodos metastáticos com estas medidas são usualmente palpáveis clinicamente, enquanto linfonodos reativos tendem a ser moles e assim podem não ser palpáveis. Imagem hipodensa localizada no centro do linfonodo foi fortemente sugestiva de metástase mas os autores advertem da sua diferenciação com depósitos gordurosos. Linfonodos múltiplos confluentes ou agregados mesmo menores que 1cm são fortemente indicativos de metástase. O uso do contraste foi útil na delineação de estruturas anatômicas porém não houve diferenças significativas entre TC com contraste e sem contraste na diferenciação entre linfonodos malignos e benignos, portanto, o realce por contraste pode não ser um indicador de metástases. Visto que não existe ainda nenhuma técnica de imagem que identifique micrometástases, fatores clínicos preditivos como o tamanho do tumor e localização devem ser analisados em conjunto com os exames clínico e TC, na indicação do tipo de tratamento em pescoços clinicamente N0. Nos estádios T3 e T4 metástases estavam presentes em 44% dos casos, enquanto que para os estádios T1 e T2 metástases estavam em 17%. A localização do tumor também foi fator preditivo para metástases. Tumores de faringe tiveram em

38% metástases, boca 24% e laringe 23%. Concluíram que na ausência de outros métodos que diferenciem linfonodos com metástases daqueles sem metástase a TC associada ao exame clínico e fatores preditivos ajuda na seleção dos pacientes clinicamente N0 que receberão tratamento eletivo no pescoço.

Depósitos gordurosos em linfonodos podem ocorrer secundariamente a doenças inflamatórias ou após irradiação. Geralmente estão localizados na periferia do linfonodo e não mudam sua morfologia enquanto linfonodos com metástases adquirem uma configuração esférica e a necrose é no centro do linfonodo (MADISON *et al.*, 1994). MOREAU *et al.* (1990) também descreveram a diferença tomográfica entre depósitos metastáticos dos gordurosos em linfonodos cervicais. Segundo os autores, linfonodos com 10mm ou mais com imagem hipodensa central são patognomônicos de metástases. Os critérios utilizados pelos autores para linfonodos metastáticos cervicais foram: presença de um linfonodo maior que 15mm, imagem hipodensa central independente do tamanho do linfonodo e presença de doença extranodal. A amostra constou de 63 pacientes, sendo 32 clinicamente negativos e 31 clinicamente positivos. Vinte e seis pescoços examinados pela TC tinham linfonodos com necrose central, 24 eram verdadeiros-positivos, sendo que os dois linfonodos falsos-positivos eram menores que 10mm e histologicamente continham depósitos gordurosos. A sensibilidade global do exame clínico foi de 92% e da TC foi de 81%. Para os 32 pacientes clinicamente N0 a eficácia do exame clínico foi de 87,5% com 12,5% de

falsos-negativos e a eficácia da TC foi de 81% com 12,5% de falsos-positivos e 6,5% de falsos-negativos.

HILLSAMER *et al.* (1990) analisaram a eficácia da tomografia computadorizada e da ressonância magnética no diagnóstico de metástases cervicais de 42 pacientes com carcinoma das vias aerodigestivas superiores. Os resultados indicaram que a TC e RM foram mais sensíveis (84% e 92% respectivamente) que o exame clínico (75%), embora estes resultados não sejam estatisticamente significantes. A sensibilidade da combinação de TC e RM foi de 90%.

FRIEDMAN *et al.* (1990) estudaram 182 pacientes em estádios avançados de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Todos os pacientes tinham TC e RM preoperatório e foram submetidos a esvaziamento cervical radical. A sensibilidade do exame clínico foi de 72%, enquanto a sensibilidade da TC e RM foi de 91%. Baseado apenas no exame clínico, a taxa de doença oculta foi de 39%. Quando associaram ao exame clínico, TC e RM, a taxa de doença oculta caiu para 12%. FRIEDMAN *et al.* (1993) reafirmam que o uso da TC preoperatória continua sendo o melhor método de diagnóstico na detecção de metástases cervicais. Os critérios aceitos pelos autores para o diagnóstico de metástases foram: linfonodos maiores que 1cm, linfonodos agrupados e necrose central. Utilizando-se dos critérios de necrose central ou linfonodos maiores que 1cm, apenas 7% dos pescoços com linfonodos contendo metástases foram diagnosticados erroneamente pela TC.

Para estimar a eficácia de diferentes critérios radiológicos utilizados para detectar linfonodos com metástase em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, VAN DEN BREKEL *et al.* (1990) avaliaram 2.719 linfonodos de 55 pacientes. Os critérios avaliados na TC foram: medida em 3 diâmetros diferentes do linfonodo (longitudinal, diâmetro axial máximo e mínimo), localização, número, presença do tumor, necrose e metaplasia gordurosa. O diâmetro mínimo de 10mm do plano axial foi o critério de tamanho mais acurado para prever metástase em linfonodos pela TC. Quando foi utilizado o critério mais freqüente citado na literatura, que é do diâmetro axial máximo entre 14-15mm, apenas 45% dos linfonodos eram metastáticos na TC. A forma do linfonodo não foi critério para prever metástase em linfonodo. A média do diâmetro axial mínimo de linfonodos com metástase submandibulares e subdigástricos foi maior em 2-3mm e o diâmetro axial máximo em 4-5mm quando comparados com outras regiões do pescoço. Grupo de 3 ou mais linfonodos com bordos não delimitados combinados com critério de diâmetro axial mínimo localizados na região submandibular ou em outras regiões de drenagem do tumor foram considerados metastáticos e este critério aumentou a sensibilidade e especificidade da TC. Pela TC, imagem hipodensa central só estava presente em linfonodos metastáticos e foram detectadas em 74% dos pescoços positivos histologicamente. Em relação a depósitos gordurosos, estes autores relataram que encontraram áreas de metaplasia adiposa maiores que 1mm, no menor diâmetro em 123 linfonodos, especialmente em região submandibular. Entretanto,

este tecido era parte da estrutura hilar destes linfonodos em 103 casos. Apenas em 20 casos a gordura que estava situada centralmente no linfonodo simulou necrose à TC. Em 4 linfonodos esta gordura tinha 3mm de diâmetro. Dois destes 4 linfonodos continham metástase. Para os autores, depósitos gordurosos com mais de 3mm localizados centralmente no linfonodo podem simular necrose em TC. Juntos estes critérios obtiveram uma sensibilidade de 87% e especificidade de 94%. A taxa total de erro com o uso deste critério foi de 9,9%.

Uma revisão dos critérios em TC para determinar linfonodos contendo metástase foi feita por SOM (1992). Segundo o autor os critérios descritos na literatura para linfonodos metastáticos em TC são o tamanho do linfonodo (linfonodo com 1,5cm ou mais submandibular e jugulo-digástrico e com 1cm ou mais nos outros níveis do pescoço são em 80% das vezes metastáticos), necrose central (critério mais eficaz na determinação de metástase) e presença de um grupo de linfonodos confluentes localizados na cadeia de drenagem do tumor primário. O estadiamento clínico pôde ser aumentado pela TC por este exame identificar linfonodos não palpáveis clinicamente (retrofaringeos e linfonodos profundos no músculo esternocleidomastóideo). A forma esférica é mais comum em linfonodos malignos. Alguns diagnósticos diferenciais em TC para imagens de linfonodos contendo metástases foram citados: linfonodos abscedados, tuberculose e linfomas. Cerca de 7-19% a mais de metástases puderam ser detectadas pela TC do que apenas pela palpação.

Já BERGMAN *et al.* (1994) não encontraram diferenças quanto a eficácia dos exames clínico e TC na detecção de metástases em linfonodos cervicais. A sensibilidade e especificidade do exame clínico foram 60% e 80% enquanto que para a TC os resultados foram respectivamente 55% e 90%. Os autores discutem que seus achados não coincidem com muitos outros já citados na literatura, e justificam esta variação da sensibilidade e especificidade da TC causada por fatores como variações inter-examinadores, critérios de classificação como o tamanho do linfonodo. Eles ressaltaram que estes critérios quando estabelecidos podem aumentar a sensibilidade e diminuir a especificidade ou vice-versa. Outro fator citado pelos autores como diminuição da sensibilidade do exame clínico e da TC foi a técnica de cortes seriados utilizada pelo patologista o que aumentou a detecção de micrometástases que normalmente não são palpadas clinicamente e nem visualizadas na TC. Resultados semelhantes com baixa sensibilidade para a TC foram encontrados por AUGUST & NGUYEN (1994).

VAN DEN BREKEL *et al.* (1994) discutem o valor da RM sobre a TC na detecção de metástases linfonodais. A TC é preferível na avaliação de alterações ósseas tais como erosão da base do crânio, de mandíbula, da parede da órbita e parede dos seios paranasais. O trabalho revisa aspectos radiográficos de vários tumores primários de cabeça e pescoço com seus locais de metástases linfonodais. Não encontraram diferenças estatisticamente significantes na eficácia da RM e TC para avaliar o pescoço, isto já era esperado pois os critérios de metástases em linfonodos são os mesmos na TC e RM. Resultados semelhantes

quanto a equivalência entre TC e RM em demonstrar linfonodos cervicais aumentados de tamanho foram descritos por DOOMS *et al.*, 1984 e LYDIATT *et al.*, 1989. LYDIATT *et al.* (1989) relataram uma sensibilidade do exame clínico de 67% para avaliar linfonodos cervicais, enquanto a TC e RM tiveram sensibilidade de 93%. A taxa de falso-positivo foi de 7% e falso-negativo 0%. Outros autores descreveram que em relação a avaliação de doença extranodal e necrose central estudos mostram que a TC é superior à RM encontrando muitos linfonodos nitidamente necrosados na TC com aparência homogênea e hiperplásicos na RM (SOM, 1992; YOUSEM *et al.*, 1992; MUKHERJI *et al.*, 1996 e CURTIN *et al.*, 1998).

DON *et al.* (1995) avaliaram 36 casos de carcinomas de cabeça e pescoço e concluíram que tanto a TC como a RM são muito limitadas na detecção de linfonodos malignos sendo necessário o desenvolvimento de novos métodos de avaliação desses órgãos.

A incidência de envolvimento de linfonodos retrofaringeos em carcinoma espinocelular de boca e orofaringe é baixa, visto que estes tumores normalmente drenam para linfonodos jugulo-digástricos. McLAUGHLIN *et al.* (1995) relataram a presença de metástase em linfonodos retrofaringeos nos tumores de palato mole (13%), região tonsilar (9%) e base da língua (4%). Dos 774 pacientes com carcinoma espinocelular de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe ou laringe supraglótica, o acometimento da região retrofaringea de acordo com o estágio clínico foi: N0 (5%), N1 (4%), N2A-3A (7%) e N2B-3B (15%). Segundo os autores,

linfonodos normais nesta região não são palpáveis e podem ser vistos na TC em aproximadamente dois terços dos pacientes, sendo visualizados ao nível das vértebras C1-C3, daí a importância da TC no estadiamento destes pacientes.

HOUCK & MEDINA (1995) revisando a incidência e o prognóstico de metástases em linfonodos cervicais descreveram uma alta propensão de metástases para linfonodos cervicais de carcinomas de faringe quando comparados com os carcinomas de boca e laringe. Segundo os autores a incidência de metástases de carcinomas estadiados como T1 de boca varia de 2 a 25%, mas aumenta com o estágio T. Os níveis do pescoço mais envolvidos para carcinomas de boca, segundo os autores, são I, II e III enquanto para orofaringe, laringe e hipofaringe são envolvidos os níveis II, III e IV. Este padrão é encontrado tanto para N0 ou N+ clinicamente. Em relação à TC, os autores descrevem a impossibilidade na maioria das vezes em diferenciar, apenas pelo critério de tamanho, linfonodos metastáticos dos linfonodos reativos, além da presença de um grande número de linfonodos menores que 1cm que contém metástase. Porém, relataram a importância da TC na avaliação da extensão do tumor primário e sua relação com estruturas críticas como a artéria carótida interna, coluna cervical e artéria vertebral. Segundo os autores é inquestionável que a TC e RM são mais sensíveis e específicas que o exame clínico na detecção de linfonodos maiores que 1 ou 1,5cm de diâmetro.

Estudos têm mostrado que pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe que apresentam invasão perineural e vascular, têm uma alta

probabilidade de que a doença acometa linfonodos cervicais (MUKHERJI *et al.*, 1996). Sendo assim, uma acurada avaliação do envolvimento destas estruturas é de grande valor uma vez que, metástases em linfonodos influencia sensivelmente o prognóstico e a sobrevida destes pacientes. MUKHERJI *et al.* (1996) encontraram uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 83% para TC em predizer invasão neural e vascular. O critério tomográfico utilizado para determinar invasão perineural e vascular foram correlacionados com o tamanho do linfonodo de pelo menos 2cm de diâmetro.

Ultrassom de pescoço associado a punção biópsia com agulha fina (US-PAAF) tem sido avaliados quanto a sensibilidade e especificidade em conjunto com a TC e exame clínico na determinação de metástases em linfonodos cervicais. RIGHI *et al.* (1997) avaliaram 25 pacientes N0 clinicamente submetidos aos exames de US-PAAF e TC. A sensibilidade e a especificidade da TC foram, respectivamente, 60% e 100% (ausência de resultados falsos-positivos), sendo os resultados do US-PAAF 50% e 100% respectivamente. As taxas de falsos-negativos foram atribuídas a pouco contraste injetado, erros de interpretação da TC, presença de micrometástases e mascaramento dos linfonodos do nível I devido aos artefatos causados pelas restaurações em amálgama. O US-PAAF e a TC foram mais acurados em avaliar pescoços clínicos N0 que o exame clínico pois este não detecta micrometástases. Sendo assim, estes exames foram recomendados para pacientes clinicamente N0, pois micrometástases foram

identificadas pela TC e pelo US-PAAF em 50% dos casos em que o exame clínico falhou em detectá-las.

Em relação a avaliação do tumor primário, o exame clínico na maioria das vezes determina a extensão da doença. Porém na avaliação do grau de invasão óssea da maxila e mandíbula é necessário muitas vezes exames radiológicos. A TC tem mostrado uma alta sensibilidade (89%) porém uma baixa especificidade (64%) na avaliação de invasão de estruturas como o seio maxilar. Achados de destruição do soalho de seio maxilar causados por carcinoma espinocelular de rebordo superior ou palato duro, mostraram que nem sempre esta destruição significava invasão do seio maxilar pelo tumor e que o espessamento da mucosa do seio maxilar muitas vezes era uma resposta inflamatória pela presença próxima do tumor e não invasão direta desta estrutura (ARAKI *et al.*, 1997). Resultados semelhantes em relação a avaliação pela TC da invasão de estruturas ósseas por carcinoma espinocelular de boca foram descritos por NAKAYAMA *et al.* (1999) onde não encontraram superioridade da TC em relação à radiografia panorâmica e a periapical na avaliação de invasão óssea da mandíbula.

Avaliando 91 pacientes com carcinoma espinocelular de língua com estágio T que variou de T1 a T4, BYERS *et al.* (1998) encontraram que a combinação da TC e ultrassom não foram melhores que o exame clínico na determinação da presença ou ausência de metástases em linfonodos cervicais. Dos 91 pacientes examinados, 58 foram estadiados clinicamente como N0, estando presente extensão extracapsular em 7. Vinte e seis (45%) dos 58

pacientes estadiados clinicamente como N0, tinham histologicamente linfonodos com metástases. Destes 58 pacientes, 48 receberam esvaziamento cervical homolateral, 10 receberam esvaziamento cervical bilateral e 9 receberam esvaziamento cervical radical modificado. A opção pelo esvaziamento cervical radical modificado em 9 pacientes clinicamente N0 foi determinada pelos exames de TC e ultrason. O valor preditivo positivo e negativo para o exame clínico foi 82% e 55% respectivamente e o valor preditivo positivo e negativo para TC foi 84% e 51%, respectivamente. Fatores preditivos citados na determinação de metástases foram: grau de invasão muscular (invasão maior que 4mm - maior a probabilidade da presença de metástases ocultas), estágio N e grau de diferenciação do tumor primário.

UMEDA *et al.* (1998) relataram que o exame de TC é mais eficaz em diagnosticar linfonodos com metástases quando a área do linfonodo é medida. Foram feitos cortes axiais de 5mm de espessura em 220 linfonodos. O diâmetro máximo, mínimo e área de linfonodo foram medidos. Segundo os autores o tamanho do linfonodo não pode ser medido apenas pelo diâmetro axial máximo, pois linfonodos que contêm gordura são freqüentemente encontrados e diagnosticados erroneamente como metastáticos. Este foi o único trabalho que fez estas medidas descrito até então, segundo os autores, pois a maioria dos trabalhos medem o maior diâmetro do linfonodo e este critério tem sido suficiente para predizer a metástase. Porém, estes autores verificaram um aumento na sensibilidade (76,1%) e especificidade (79,7%) da TC quando a área do linfonodo

## *Linfocintilografia*

### **REVISÃO DE LITERATURA**

foi medida. Os autores concluem ser a TC mais válida que o exame clínico para avaliar micrometástases em linfonodos cervicais.

## 4 - PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 Pacientes

Este estudo baseia-se em quarenta e oito pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Os pacientes foram admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital do Câncer Antônio Cândido de Camargo da Fundação Antônio Prudente, em São Paulo, de março de 1994 a dezembro de 1997. A avaliação clínica destes pacientes foi feita por uma equipe médica de 6 examinadores, porém não necessariamente, o mesmo paciente foi examinado por todos da equipe.

#### 4.1.1 Critérios de elegibilidade para o estudo

Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão de casos no estudo:

- pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma espinocelular primário de boca e orofaringe;
- pacientes não tratados previamente;
- pacientes submetidos a cirurgia com finalidade curativa, incluindo esvaziamento cervical;
- pacientes que aceitaram voluntariamente a realização da linfocintilografia;
- pacientes que não apresentavam outros tumores primários.

#### **4.1.2 Dados demográficos**

Com relação ao sexo, 42 (87,5%) eram do sexo masculino e 6 (12,5%) do sexo feminino. De acordo com a idade, os pacientes foram divididos em dois grupos: 56,2% tinham idade que variava de 30 a 60 anos e 43,8% tinham idade acima de 61 anos (média de 55,7 anos e a mediana 57 anos). Quanto ao grupo étnico, 42 (87,5%) eram brancos e 6 (12,5%) não brancos. Neste último grupo incluíram-se os pacientes de raça negra e amarela. A distribuição dos dados demográficos é apresentada na TAB. 1.

TABELA 1

Distribuição dos casos analisados quanto a variável demográfica.

Variável	Categoria	Número de casos	%
Faixa etária	30 – 60	27	56,2
	> 61	21	43,8
Sexo	Masculino	42	87,5
	Feminino	6	12,5
Raça	Branca	42	87,5
	Não-branca	6	12,5

#### **4.1.3 Dados clínicos**

##### **4.1.3.1 História clínica**

Os dados clínicos foram registrados em fichas, cujo modelo encontra-se em anexo. O tempo decorrido entre a percepção dos sintomas e a admissão do paciente variou de 1 a 24 meses.

#### **4.1.3.2 Localização, macroscopia e extensão do tumor primário**

Em 9 casos (18,8%) as lesões originavam-se na borda lateral da língua, em 6 (12,4%) no rebordo alveolar inferior, em 10 (20,8%) na região anterior do soalho bucal, em 5 (10,4%) na região lateral do soalho bucal, em 2 (4,2%) na mucosa jugal, em 8 (16,7%) na área retromolar e em 8 (16,7%) na fossa amigdaliana.

Quanto ao tipo macroscópico das lesões, elas foram classificadas como úlcero-infiltrativas em 37 casos (77,1%) e úlcero-vegetantes em 11 casos (22,9%) (FIG. 5).

O tumor extendia-se para áreas adjacentes (variando de 1 a 4 áreas) em 37 casos (77,1%) e não havia extensão da lesão para áreas adjacentes em 11 casos (22,9%).

O diâmetro da lesão primária variou de 1,5 cm a 6 cm (média de 3,8 cm).

O limite medial das lesões conforme a relação delas com a linha média apresentou a seguinte distribuição:

- dista mais de 1cm: 16 casos (33,3%);
- dista menos de 1 cm: 16 casos (33,3%);
- chega na linha mediana sem ultrapassar: 5 casos (10,4%);
- ultrapassa a linha mediana menos de 1 cm: 2 casos (4,2%);
- ultrapassa a linha mediana mais de 1 cm: 9 casos (18,8%).

A distribuição dos dados acima referidos estão na TAB. 2.

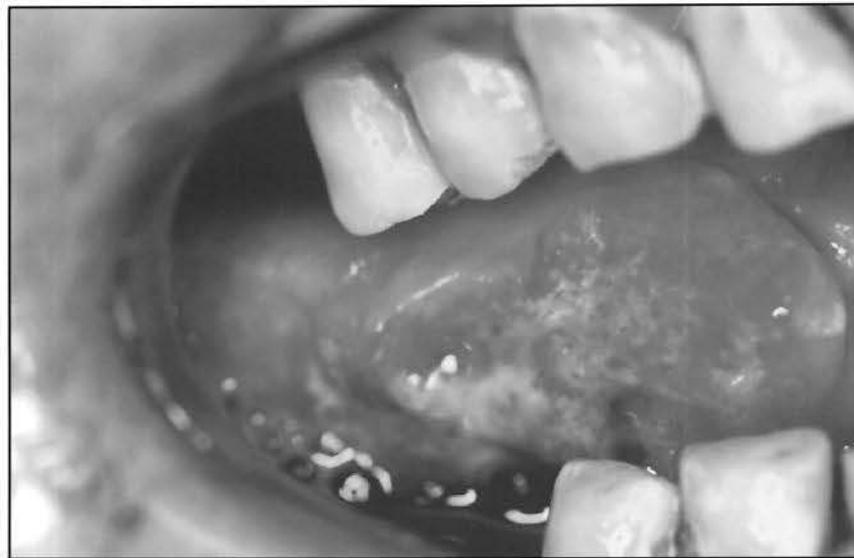


FIGURA 5 - Aspecto úlcero-infiltrativo do carcinoma espinocelular de borda da língua.

TABELA 2

Distribuição dos casos quanto à localização e extensão do tumor primário.

Variáveis	Categorias	Número de casos e %
Local do Tumor	Borda da língua	9 (18,8%)
	Rebordo alveolar inferior	6 (12,4%)
	Soalho bucal anterior	10 (20,8%)
	Soalho bucal lateral	5 (10,4%)
	Mucosa jugal	2 (4,2 %)
	Área retromolar	8 (16,7%)
	Fossa amigdaliana	8 (16,7%)
Tamanho do tumor Primário	1,5 – 2,4 cm	1 (2,1 %)
	2,5 – 3,5 cm	19 (39,6%)
	> 3,5 cm	28 (58,3%)
Relação a linha média	Dista > 1cm	16 (33,3%)
	Dista < 1cm	16 (33,3%)
	Chega sem ultrapassar	5 (10,4%)
	Ultrapassa < 1cm	2 (4,2 %)
	Ultrapassa > 1cm	9 (18,8%)
Extensão à áreas adjacentes	Não havia extensão	11 (22,9%)
	Extensão para 1 área	17 (35,3%)
	Extensão para 2 áreas	9 (18,8%)
	Extensão para 3 áreas	9 (18,8%)
	Extensão para 4 áreas	2 (4,2 %)

#### 4.1.3.3 Distribuição e dimensões das metástases cervicais

Vinte e sete casos apresentavam linfonodos cervicais clinicamente metastáticos (56,2%). O diâmetro do maior linfonodo palpável de cada caso com linfonodo positivo variou de 0,5 a 8cm. Em 4 casos foram palpados linfonodos clinicamente metastáticos contralaterais ao tumor primário (8,4%), com diâmetro variando de 0,5 a 3 cm. Em 22 casos (45,8%) verificaram-se linfonodos móveis, 3 casos (6,3%) verificou-se diminuição da mobilidade, em 2 casos (4,2%) havia fixação dos linfonodos em relação aos planos adjacentes e em 21 casos (43,8%) linfonodos não foram palpáveis.

Quanto à localização dos linfonodos considerados clinicamente com metástase, a maioria situavam-se nos níveis I e II, homolaterais ou contralaterais (TAB. 3).

TABELA 3

Distribuição dos casos de carcinoma espinocelular de acordo com os níveis de linfonodos homolaterais e contralaterais considerados clinicamente comprometidos.

Níveis de linfonodos comprometidos	Linfonodos homolaterais Número de casos (%)	Linfonodos contralaterais Número de casos (%)
Não	21 (43,8%)	44 (91,6%)
I	6 (12,4%)	1 (2,1 %)
II	12 (25 %)	3 (6,3 %)
I+II	5 (10,4%)	-
II+III	3 (6,3 %)	-
I+II+III	1 (2,1 %)	-

#### 4.1.3.4 Estadiamento clínico

Com base no sistema de estadiamento clínico proposto pelo “American Joint Committee on Cancer” (AJC) e pelo “TNM Committee of the International Union Against Cancer” (UICC) (BEAHRs *et al.*, 1997), os 48 pacientes foram assim classificados: 1 (2,1%), estágio I; 11 (22,9%), estágio II; 15 (31,3%), estágio III; 21 (43,8%), estágio IV. A distribuição segundo os estádios T e N é apresentada na TAB. 4.

TABELA 4

Distribuição dos casos quanto aos estádios T e N conforme o sistema TNM, proposto pelo “American Joint Committee on Cancer” e pelo “TNM Committee of the International Union Against Cancer” (UICC) (BEAHRs *et al.*, 1997).

Estádio T/N	N0	N1	N2a+N2b+N2c	N3	Total
T1 e T2	9	4	-	-	13
T3	7	2	4	1	14
T4	5	5	8	3	21
Total	21	11	12	4	48

#### 4.1.3.5. Dados anatomopatológicos

Quanto ao grau de diferenciação histológica dos tumores, verificou-se 30 casos (62,5%) de carcinoma espinocelular bem diferenciados (grau I), 15 casos (31,2%) moderadamente diferenciados e 3 (6,3%) pouco diferenciados (grau III).

Identificaram-se de 15 a 93 linfonodos em 32 peças de esvaziamentos cervicais homolaterais. Entre os 16 casos submetidos a esvaziamentos cervicais contralaterais simultâneos, foram identificados de 9 a 67 linfonodos.

Os linfonodos identificados foram seccionados ao nível do hilo e fixados em formol. Rotineiramente um ou dois cortes foram obtidos de cada linfonodo de cada parte. Inicialmente foram identificados 25 casos histologicamente com metástase. Dos 23 casos descritos inicialmente como pN0, foram revistas as lâminas e nessa nova avaliação foram detectadas metástases em 2 casos que inicialmente eram histologicamente negativos. Portanto foram diagnosticadas microscopicamente metástases cervicais em 27 dos 48 casos submetidos a esvaziamentos cervicais unilaterais ou bilaterais inicialmente (56,2%). Metástases contralaterais foram encontradas em 6 casos (todas com metástases homolaterais). Nos linfonodos, foi observada transposição capsular em 19 casos (39,6%).

#### **4.1.3.6 Recorrências e tumores primários múltiplos**

No período de seguimento de 1 a 72 meses (média de 30 meses e mediana de 29 meses), 22 pacientes apresentaram recidivas e/ou metástases, sendo:

- somente recidiva local – 15 casos (31,3%);
- somente recidiva ou metástase cervical homolateral – 3 casos (6,3%);
- somente metástase à distância – 2 casos (4,2%), sendo 1 caso de metástase em fígado e outro em pulmão e coluna vertebral;
- recidiva local e metástase cervical homolateral – 1 caso (2,1%);
- recidiva local e metástase cervical contralateral – 1 caso (2,1%).

#### **4.1.3.7 Tumores primários múltiplos**

Durante o período de seguimento de até 6 anos (72 meses) diagnosticou-se 4 casos (8.4%) de tumores primários múltiplos. Dois casos em palato mole (4,2%); 1 caso em fossa amigdaliana (2,1%) e 1 caso na glote (2,1%).

#### **4.1.4 Exames de imagem**

O exame radiográfico panorâmico foi feito em 19 casos (39,5%), quando havia suspeita de envolvimento ósseo, sendo que em 11 casos (57,8%) não encontrou-se nenhuma extensão da lesão para tecido ósseo e em 8 casos (42,2%) havia destruição óssea irregular da mandíbula (FIG. 6). Geralmente estes tumores estavam localizados em rebordo alveolar inferior ou soalho de boca.

A linfocintilografia e a tomografia computadorizada foram feitos em todos os casos.

## **4.2 Métodos**

Os dados utilizados para análise neste estudo foram coletados retrospectivamente nas fichas clínicas dos pacientes. O instrumento de coleta de informações consistiu num formulário padronizado contendo os seguintes dados:

- demográficos (idade, sexo, grupo étnico e local de residência);
- história clínica (duração das queixas, biópsia prévia);

- exame loco-regional (local, extensão e dimensões do tumor primário; local, dimensões e mobilidade dos linfonodos cervicais considerados clinicamente metastáticos);
- estadiamento clínico;
- tratamento cirúrgico (tipos de cirurgia e esvaziamentos cervicais);
- radioterapia pós-operatória (campos, doses);
- exame anatomopatológico da peça operatória (grau de diferenciação histológica, transposição capsular, número e localização de linfonodos metastáticos);
- seguimento (local e data do registro de recorrências tumorais e de tumores primários múltiplos, tratamento das recidivas cervicais, situação e data da última informação objetiva de seguimento).

#### **4.2.1 Avaliação clínica do pescoço**

Na avaliação clínica dos linfonodos cervicais, a palpação de todos os grupos de linfonodos foi bilateral. Nas fichas clínicas, as características dos linfonodos foram descritas quanto à sua localização, mobilidade, superfície, consistência e dimensões. Foram considerados clinicamente metastáticos os linfonodos situados nas áreas de drenagem regional, apresentando consistência endurecida e superfície irregular, com ou sem diminuição de mobilidade em relação aos planos adjacentes e com diâmetro geralmente superior a 1 cm. Para efeito da descrição dos níveis de comprometimento linfonodal, adotou-se a classi-



a



b

FIGURA 6 - Destrução óssea da mandíbula causada por carcinoma espinocelular. Em a, destruição óssea superficial do rebordo alveolar inferior (lado esquerdo), mostrando uma imagem radiolúcida de limites irregulares que geralmente corresponde ao padrão inicial de invasão óssea do carcinoma espinocelular. Em b, a destruição óssea é mais intensa correspondendo aos casos avançados destes tumores. O aspecto de "dentes flutuantes" e "roído de traça" são bem evidentes.

ficação utilizada no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (SHAH *et al.*, 1990) (FIG. 7):

- nível I – grupos submental e submandibular;
- nível II – grupo jugular alto (situado acima do nível do osso hióide ou correspondendo à metade da distância entre a extremidade superior da peça operatória do esvaziamento cervical e o cruzamento do músculo omo-hióideo com a veia jugular interna) e linfonodos altos do grupo do nervo acessório (entre a borda inferior do ventre posterior do músculo digástrico e a borda posterior do músculo esternocleidomastóideo);
- nível III – grupo jugular médio (entre o limite inferior do nível 2 e o cruzamento do músculo omo-hióideo com a veia jugular interna);
- nível IV – grupos jugular baixo (entre o limite inferior do nível 3 e a extremidade inferior da peça operatória) e pré-escalênico;
- nível V – fossa supraclavicular (linfonodos médios e baixos do nervo acessório e cervicais transversos).

#### **4.2.2 Tomografia Computadorizada (TC)**

Os exames foram feitos em aparelho de TC com cortes axiais contíguos de 5mm (5mm de espessura e 5mm de intervalo) da base do crânio até a fúrcula esternal. O tomógrafo utilizado foi não helicoidal CT / PACE (GE). Todos os exames foram analisados sempre pelos mesmos 2 radiologistas do serviço de radiologia do hospital, embora cada exame fosse analisado por apenas um deles.

Todos os exames foram feitos com injeção de contraste endovenoso da marca IOPAMIRON® 300, fabricante SCHERING do Brasil. Injetou-se manualmente 1 ml / Kg com injeção em bolo.

Os critérios de imagem para linfonodos metastáticos foram os seguintes:

- tamanho: linfonodos maiores que 1,5 cm de diâmetro máximo próximo ao ângulo da mandíbula ou maior que 1 cm nos outros níveis do pescoço foram considerados contendo metástase;
- necrose central: apesar do tamanho do linfonodo ser relevante para a determinação de metástase, o achado mais confiável para considerar metástase é a presença de necrose no linfonodo, sendo que a imagem do linfonodo é hiperdensa com uma área hipodensa no centro do linfonodo.

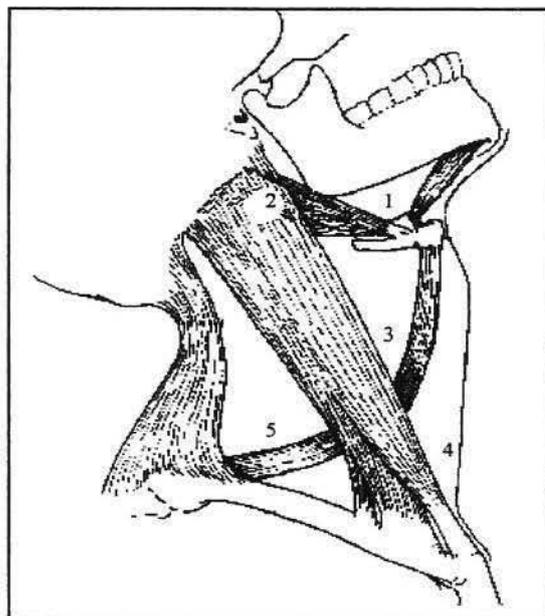


FIGURA 7 - Classificação dos níveis dos linfonodos cervicais utilizada no Memorial Sloan-Kettering Cancer.

### **4.2.3 Linfocintilografia**

O radiofármaco usado foi o  $^{99m}\text{Tc}$ - Dextran-500. Cada frasco é composto de 100mg de Dextran 500 e 1,5 mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (cloreto estanoso). O frasco foi retirado do refrigerador para atingir a temperatura ambiente, e colocado numa blindagem de chumbo. Adicionou-se 3 mCi ( $1,1 \times 10^8$  Bq) de pertecnetato de sódio –  $^{99m}\text{Tc}$  eluído esterilmente do gerador, ao soro fisiológico a 0,9% até obter-se um volume de 3ml. Marcou-se o Dextran-500 com esta solução. Após agitação para homogeneizar, foi deixado à temperatura ambiente por 10 minutos para a reação (FIG. 8). A injeção no paciente foi feita com auxílio de seringa de insulina (FIG. 9). Inicialmente a região foi examinada e delimitado os locais de injeção seguindo alguns critérios:

- 4 pontos cardeais com margem da borda da lesão, em submucosa;
- exclusão de exéreses recentes, não cicatrizadas ou infectadas / edemaciadas;
- volume máximo de 0,1ml a 0,2ml por sítio de injeção.

Após 45 a 60 minutos da injeção do material, o paciente foi levado para o equipamento de aquisição de imagens (FIG.10). O equipamento utilizado foi um Gama câmara (marca GE STARCAM modelo 600 XR/T) com colimador de alta resolução e baixa energia acoplado a um computador da marca GE modelo 4000. A janela é de 15% com energia de 140 Kev. As imagens obtidas foram nas projeções anterior e laterais direita e esquerda, sendo as mesmas obtidas de crânio e região cervical. A matriz utilizada foi de tamanho 256 x 256 (modo word) com duração de 300 seg para cada imagem (anterior e laterais) obtida no exame.

As imagens foram armazenadas em discos flexíveis de 3,5 polegadas e registradas em filme branco e preto ( Kodak Ektascan M EM-1, tamanho 20X25 cm) com escala linear. O processamento foi automático em processadora da marca Kodak modelo X-OMAT 270 RA.

#### **4.2.4 Estádio clínico**

A classificação em estádios clínicos define a extensão da doença a partir de três componentes:

- tumor primário, designado pela letra T e caracterizado pela extensão da neoplasia no sítio primário e pelo envolvimento de estruturas adjacentes;
- linfonodos regionais, designados pela letra N;
- metástases à distância, designados pela letra M.

Os estádios clínicos constantes neste estudo resultam de revisão dos dados registrados nas fichas clínicas. Para estabelecer o grupo específico levou-se em consideração as informações registradas sobre o exame loco-regional, radiografia panorâmica (quando realizada), tomografia computadorizada e radiografia de tórax.



FIGURA 8a - Retirada de 3 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$  sob a forma de pertecnetato de sódio.

FIGURA 8b - Complementação com soro fisiológico para um volume de 3ml.



FIGURA 8c - marcação do Dextran-500

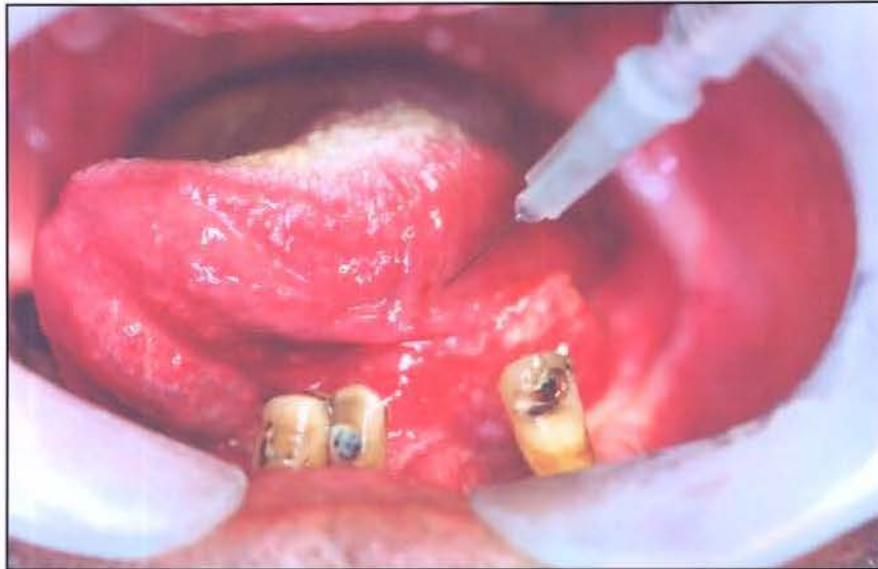


FIGURA 9 - Injeção peritumoral de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 em carcinoma espinocelular de soalho bucal, com extensão à face ventral da língua.

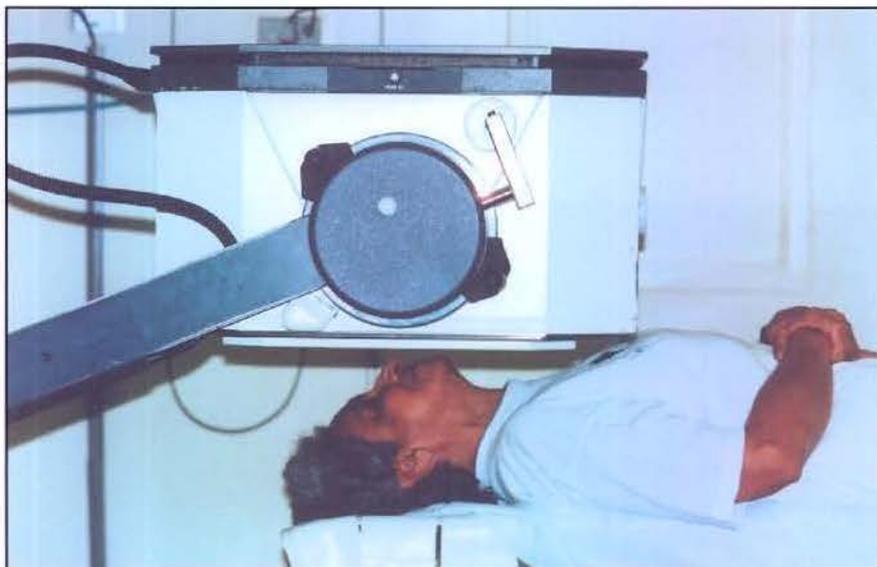


FIGURA 10 - Posicionamento do paciente para aquisição das imagens cintilográficas.

#### **4.2.5 Tratamento**

Em 17 casos (35,4%) a cirurgia foi o único tratamento adotado e em 31 (64,6%) foi indicado tratamento adjuvante pós-operatório. Em 24 casos (77,4%) o tratamento adjuvante foi a radioterapia e em 7 (22,6%) o tratamento consistiu da associação da radioterapia e quimioterapia.

##### **4.2.5.1 Tratamento do tumor primário**

Nas cirurgias para ressecção do tumor primário (com margens tridimensionais), foram realizadas as seguintes intervenções:

- 1 glossectomia parcial (2,1%);
- 9 pelvectomias (18,8%);
- 15 pelveglossomandibulectomias (31,3%);
- 8 operações retromolares (16,7%);
- 7 bucofaringectomias (14,3%);
- 4 glossectomias subtotais (8,3%);
- 4 outras (8,3%).

##### **4.2.5.2 Tratamento cirúrgico dos linfonodos regionais**

Todos os 48 pacientes foram submetidos a esvaziamentos cervicais. A indicação dos esvaziamentos cervicais foi eletiva (na ausência de linfonodos

metastáticos clinicamente evidentes) ou terapêutica (na presença de linfonodos regionais clinicamente considerados metastáticos), sendo:

- 18 esvaziamentos radicais unilaterais (37,5%);
- 4 esvaziamentos radicais bilaterais (8,3%);
- 14 esvaziamentos supra-omo-hióideos unilaterais (29,2%);
- 5 esvaziamentos supra-omo-hióideos bilaterais (10,4%);
- 7 esvaziamentos supra-omo-hióideos + esvaziamentos radicais (14,6%).

#### **4.2.5.3 Radioterapia pós-operatória**

As indicações de radioterapia pós-operatória variaram devido as características do tumor primário (margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas e presença de embolização vascular neoplásica ou infiltração perineural) ou à presença de metástases em linfonodos regionais (homolaterais, contralaterais ou bilaterais, independentemente do número de linfonodos comprometidos ou da sua localização).

As doses de irradiação variaram de 59,4 Gy a 72 Gy no tumor primário (média = 41,2 Gy; mediana = 60,4 Gy), de 36 a 60,4 Gy nos campos cervicais (média = 32,2 Gy; mediana = 50,4 Gy).

#### **4.2.6 Estudo anatomopatológico**

As peças cirúrgicas foram dissecadas a fresco na maioria dos casos. Em seguida, fragmentos do tumor primário e todos os linfonodos dissecados foram

classificados segundo a padronização estabelecida por TORLONI (1957). Os linfonodos foram seccionados longitudinalmente, passando pelo hilo. O processamento histológico dos tecidos constou das seguintes etapas:

1. fixação em Formol a 10 % ;
2. envio do material ao laboratório e seu registro, juntamente com dados clínicos;
3. macroscopia: o tecido foi descrito macroscopicamente quanto ao tipo, tamanho, quantidade de peças, forma, tipo de superfície e coloração. De acordo com o tecido, este foi cortado para sua melhor inclusão (aproximadamente 1 mm de espessura );

Os tecidos calcificados (dentes, osso, massas calcificadas, sialólitos) foram descalcificados em ácido nítrico a 8% por 24 horas.

4. Inclusão em parafina. Histotécnico
5. Microtomia. Após a confecção dos blocos, obteve-se cortes de 4 $\mu$ m de espessura.
6. Coloração. Os cortes foram corados com HEMATOXILINA-EOSINA (AFIP/USA).

#### **4.2.7 Grau de diferenciação histológica**

Os graus de diferenciação histológica foram determinados com base nos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (WAHI *et al.*, 1971).

#### **4.2.7.1 Transposição capsular**

Com a invasão de células tumorais nos linfonodos e extensão para os tecidos circundantes verificou-se transposição capsular em 19 (39,6%) dos 48 casos analisados. Esta invasão pode variar desde atingir tecidos gordurosos adjacentes até a invasão arterial.

#### **4.2.8 Recorrências da neoplasia e tumores primários múltiplos**

Neste estudo, considerou-se recidivas locais aquelas que ocorreram nos tecidos imediatamente adjacentes à região da lesão primária ressecada. As recidivas em casos de esvaziamento cervical prévio foram apenas homolaterais. As metástases à distância foram consideradas aquelas que ocorreram em vísceras, ossos, tegumentos, partes moles ou linfonodos não-regionais. As neoplasias primárias múltiplas foram consideradas de acordo com os critérios propostos por WARREN & GATES (1932):

- cada tumor deve apresentar características de malignidade definidas;
- cada tumor deve ser distinto;
- excluir a possibilidade de que um tumor seja metástase do outro.

#### **4.2.9 Seguimento dos casos e critérios de avaliação dos resultados**

As informações sobre o seguimento dos casos foram obtidas através das anotações que constavam dos prontuários ou por meio de carta ou contato

telefônico com os pacientes ou familiares que deixaram de comparecer às consultas no período marcado. No período de seguimento do total de casos, foram considerados:

- paciente assintomático (ausência de sinais de recorrência da neoplasia);
- paciente vivo com recorrência neoplásica;
- óbito pelo câncer (recorrência) ou por complicações do tratamento;
- óbito sem câncer (causas não relacionadas diretamente à neoplasia ou ao tratamento, podendo incluir óbitos por segundo tumor primário);
- morte pós-operatória;
- perda de seguimento (não comparecimento às consultas e impossibilidade de se obterem informações por carta ou telefone).

O acompanhamento dos pacientes foi realizado em consultas ambulatoriais, geralmente mensais no primeiro semestre após a cirurgia e bimestrais no segundo semestre. Do segundo ao terceiro ano, as consultas passaram a ser trimestrais; do quarto ao quinto ano, semestrais; após o quinto ano, anualmente.

Nessas consultas os pacientes foram avaliados clinicamente através da oroscopia, laringoscopia indireta e palpação do pescoço. Anualmente é feita radiografia de tórax para todos os casos.

#### **4.2.10 Análise Estatística**

Foram calculadas a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo entre o diagnóstico da presença de metástases em linfonodos

para os exames clínico e tomografia computadorizada, tendo como padrão ouro o resultado do exame histopatológico da peça obtida no esvaziamento cervical (FLETCHER *et al.*, 1996).

## 5 – RESULTADOS

### 5.1. Eficácia dos exames clínico e tomografia computadorizada

Os 48 pacientes que participaram deste estudo foram submetidos a esvaziamentos cervicais, sendo homolaterais em 32 e bilaterais em 16 casos.

No exame clínico não foram encontrados linfonodos suspeitos de metástase em 21 casos (43,8%), sendo estadiados como pescoço clínico N0. Nos restantes 27 casos (56,2%) foram palpados linfonodos cervicais classificados como metastáticos. Com o auxílio da TC diagnosticou-se 20 casos (41,7%) com linfonodos classificados como metastáticos, seguindo-se os critérios de tamanho e imagem hipodensa central sugestiva de necrose (FIG. 11). No exame histopatológico constatou-se 27 casos (56,2%) positivos para metástase em linfonodos, sendo 21 casos (43,8%) em linfonodos cervicais exclusivamente homolaterais e 6 casos (12,4%) em bilaterais. Vinte e um casos (43,8%) foram diagnosticados como histologicamente negativos para metástase. A FIG.12 mostra aspecto microscópico de metástase linfonodal.

As sensibilidades do exame clínico e tomografia computadorizada para o lado homolateral do pescoço foram respectivamente 77% e 55%, enquanto que as especificidades do respectivos exames foram 71% e 76% (TAB. 5).

Dos 16 casos submetidos a esvaziamento cervical bilateral, diagnosticou-se microscopicamente metástases contralaterais em 6 (37,5%). A sensibilidade do exame clínico e tomografia computadorizada para metástases contralaterais foram

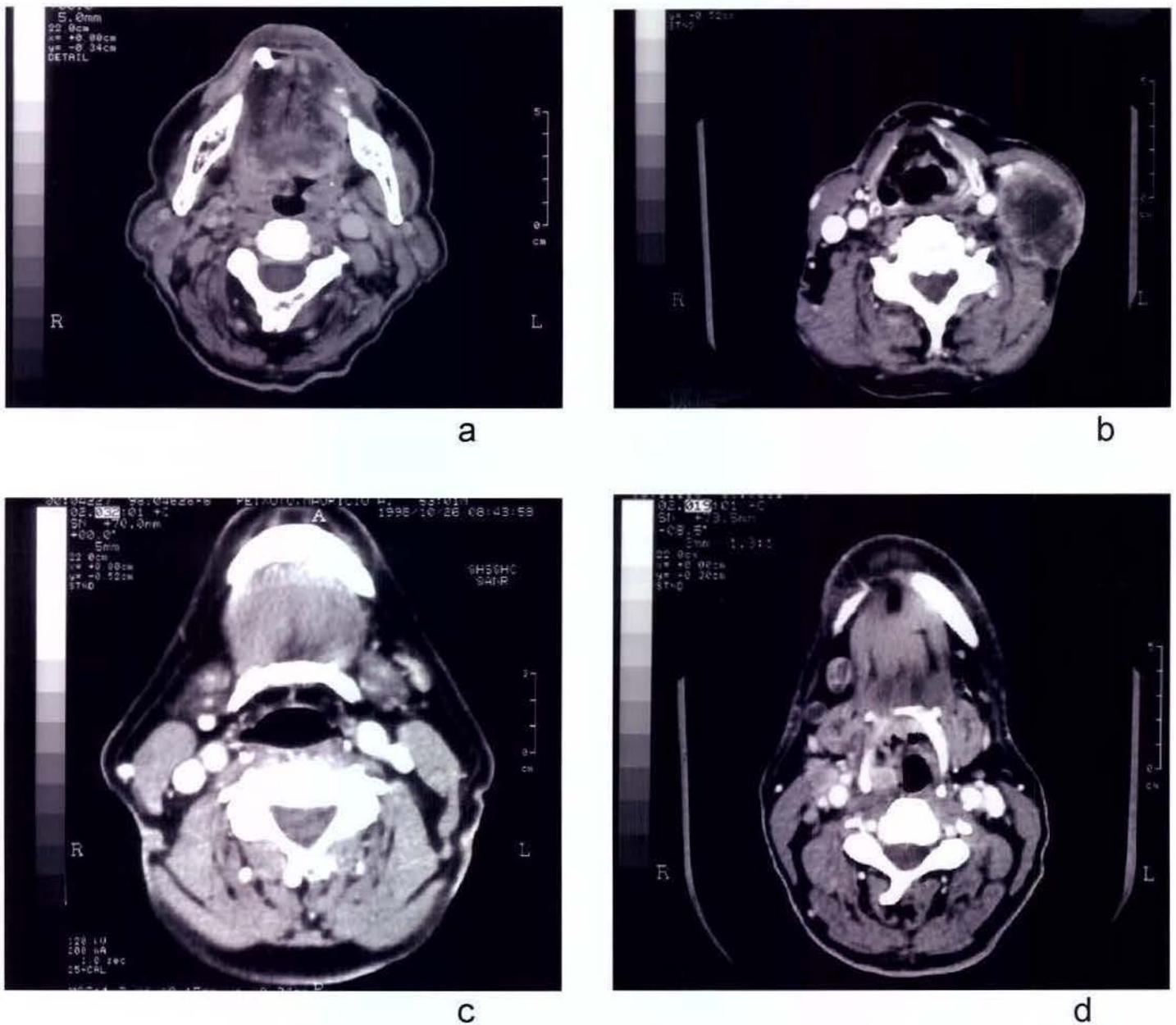


FIGURA 11 - Tomografia computadorizada de orofaringe e pescoço com cortes axiais: a) lesão densa e heterogênea localizada em base de língua a direita, deformando a coluna aérea nesta região, b) corte jùgulo-carotídeo médio com presença de um linfonodo contendo metástase, medindo 5cm, com imagem hipodensa central e realce de bordas, c) corte ao nível do osso hióide sem linfonodos visíveis; d) corte ao nível do osso hióide com presença de dois linfonodos submandibulares de tamanhos 0.8cm e 1.4cm. O menor provavelmente não seria palpável clinicamente porém apresenta-se com área hipodensa central bastante sugestiva de necrose.

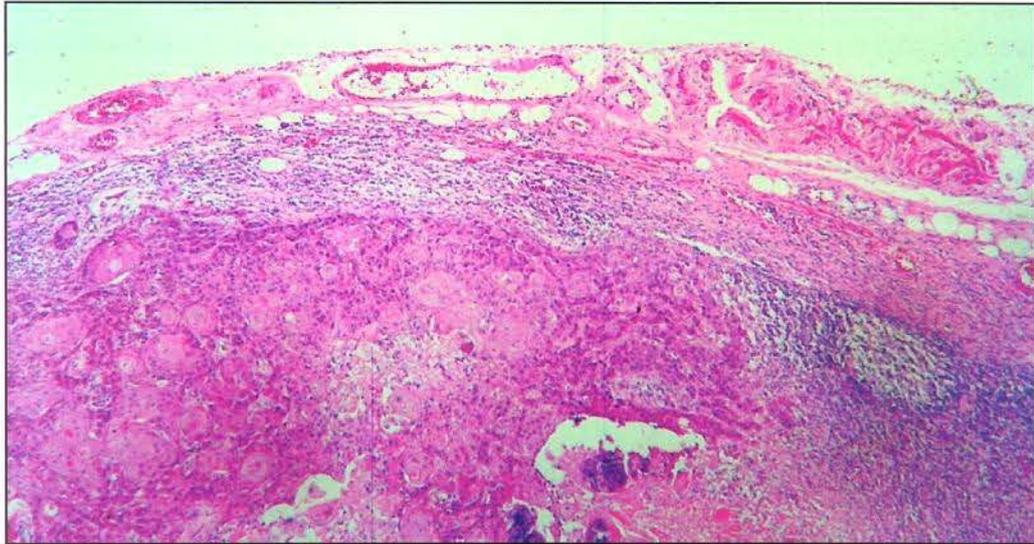


FIGURA 12 – Metástase em linfonodo cervical de carcinoma espinocelular de boca, corado em H&E. 40 X.

respectivamente 66% e 16%. As especificidades do exames clínico, tomografia computadorizada (contralateral) foram respectivamente 100% e 90% (TAB. 5).

Analisando-se somente os casos de pescoço clínico N0 (21 casos), a sensibilidade da tomografia computadorizada foi 16% e a especificidade 73%. Para o lado contralateral em pacientes com pescoço clínico negativo (12 casos) a sensibilidade da tomografia computadorizada foi 0% e a especificidade 90% (TAB. 6).

TABELA 5

Distribuição da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e eficiência global do teste para o exame clínico e tomografia computadorizada nos 48 casos avaliados. A avaliação dos exames clínico e tomografia computadorizada foi feita considerando-se o histopatológico como "gold standard".

Exame	Categoria	AP		Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	Valor Preditivo Positivo (95% IC)	Valor Preditivo Negativo (95% IC)	Eficiência
		pN-	pN+					
Homolateral:								
Clínico	N+	6	21	77% (57-91)	71%(47-88)	77%(57-91)	71%(47-88)	0.52
	N-	15	6					
TC	N+	5	15	55%(35-74)	76%(52-91)	75%(50-91)	57%(37-75)	0.50
	N-	16	12					
Contralateral:								
Clínico	N+	0	4	66%(22-95)	100%(69-100)	100%(39-100)	83%(51-97)	0.50
	N-	10	2					
TC	N+	1	1	16%(0-64)	90%(55-99)	50%(0-98)	64%(35-87)	0.50
	N-	9	5					

AP – anatomopatológico; TC – tomografia computadorizada; IC – intervalo de confiança. Os valores entre parênteses correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

TABELA 6

Distribuição da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e eficiência global do teste para tomografia computadorizada nos casos de pescoço clínico negativo homolateral e contralateral.

Exame	Categoria	AP		Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	Valor Preditivo Positivo (95% IC)	Valor Preditivo Negativo (95% IC)	Eficiência
		pN-	pN+					
Homolateral:								
TC	N+	4	1	16%(0-64)	73%(44-92)	20%(0-71)	68%(41-88)	0.47
	N-	11	5					
Contralateral								
TC	N+	1	0	0%(0-100)	90%(55-99)	0%(0-100)	81%(48-97)	0.50
	N-	9	2					

AP – anatomopatológico; TC – tomografia computadorizada; IC – intervalo de confiança. Os valores entre parênteses correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

## 5.2. Eficácia da linfocintilografia no registro da drenagem linfática

Dos 48 casos estudados, constatou-se a migração do radiofármaco em 31 (64,6%), e a não migração em 17 (35,4%). Os padrões de migração estão ilustrados na FIG. 13. As TAB. 7 e 8 mostram as correlações entre os padrões de migração encontrados na linfocintilografia e os fatores avaliados que poderiam influir na migração do radiofármaco, como local do tumor, tamanho do tumor, estágio T e N e presença de metástase no anatomopatológico.

Considerando-se a localização, em tumores de região retromolar, não foi observada migração em 62,5% seguido de 44,4% dos tumores localizados em

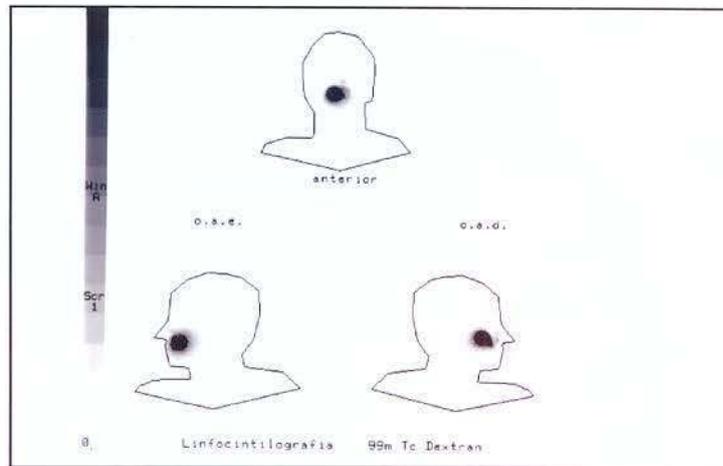
borda da língua. Embora 50% dos casos de mucosa jugal também não tenham demonstrado migração do radiofármaco, deve-se considerar que o pequeno número da amostra (n = 2) não permite avaliação adequada. Apenas 15% dos casos de soalho bucal não mostraram migração.

Em 31,6% dos tumores que mediam de 2,5 a 3,5cm, o radiofármaco não mostrou a drenagem linfática, aumentando esta porcentagem para 39,3% quando estes tumores mediam mais que 3,5cm. No único caso de tumor menor que 2,5cm, houve migração do radiofármaco.

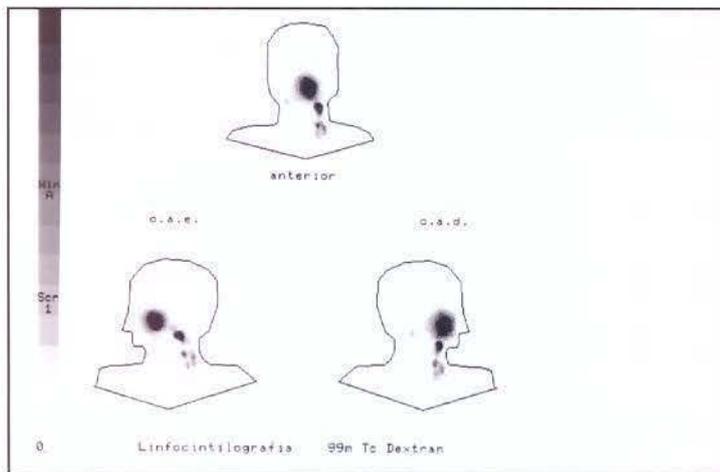
Quanto ao estadiamento T, não mostraram migração 4 (31%) dos tumores classificados em T1 ou T2. Observou-se leve tendência a aumentar esta porcentagem nos casos T3 e T4, apresentando respectivamente 35,7% e 38,1%.

Nos 21 casos clinicamente N0, 23,8% não mostraram evidência de migração do radiofármaco, alcançando-se 36,3% quando os casos eram estadiados em N1 e representaram 50% dos casos N2 ou N3. Dos 5 casos N0 que não migraram, 4 eram também histologicamente N0, sendo 1 caso falso-negativo. Houve portanto relação entre estadiamento N e não migração.

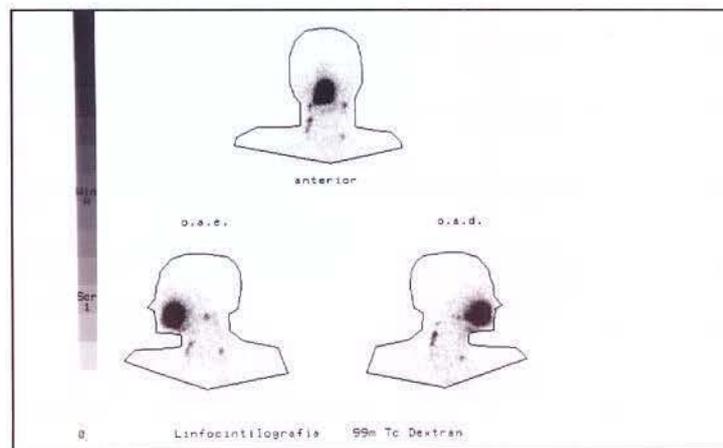
Observou-se que 40,7% (11) dos casos positivos histologicamente para metástase, não mostraram evidência de migração do radiofármaco. Destes 11 casos, 2 apresentavam metástase também contralateralmente. Esta porcentagem caiu para 28,6%, quando os linfonodos não apresentavam metástase. Portanto, houve tendência para não migração do radiofármaco nos casos em que haviam linfonodos confirmados com metástase microscopicamente.



a



b



c

FIGURA13 - Padrões de migração do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 na linfocintilografia: a) não migração; b) migração homolateral; c) migração bilateral.

Em 31 (64,6%) dos 48 casos estudados, observou-se migração do radiofármaco, sendo 21 (67,7%) homolateral e 10 (32,3%) bilateral. Não ocorreu nenhum caso com migração contralateral exclusiva. Com relação à localização, não ocorreu migração bilateral em tumores de borda da língua, rebordo alveolar inferior, mucosa jugal e região retromolar. Observou-se uma predominância de migração bilateral em tumores de soalho bucal, sendo 60% de região anterior e 40% de região lateral.

A migração bilateral foi vista em 15,8% dos 19 casos de tumores que mediam de 2,5 a 3,5cm. Dos 28 casos em que os tumores mediam mais que 3,5cm, migração bilateral ocorreu em 25%.

Quanto ao estadiamento T mostraram migração bilateral tumores T1 ou T2 em 23% dos 13 casos, T3 em 35,7% dos 14 casos e para os 21 casos T4 a migração bilateral foi demonstrada em 9,5%.

Analisando de acordo com o estadiamento N, a migração bilateral ocorreu em 5 (23,8%) casos N0, diminuindo para 18,3% nos casos N1, mantendo valores semelhantes para os casos N2 ou N3 (18,7%). Dos 5 casos clinicamente N0 que migraram bilateral, tivemos 2 casos (40%) de falsos-negativos. Assim, 40% dos casos de migração bilateral com estadiamento clínico N0 tinham metástases microscópicas.

Quando os linfonodos apresentaram metástases microscopicamente, 22,2% (6) drenaram bilateralmente. Destes 6, apenas 2 (33,3%) tinham linfonodos contralaterais com metástases microscopicamente, ou seja, a maioria dos tumores

que drenaram bilateralmente e tinham metástase, estas não estavam presentes nos linfonodos contralaterais. Uma porcentagem um pouco menor (19%) de drenagem bilateral foi vista nos casos de ausência da doença metastática em linfonodos.

Considerando os casos que mostraram apenas drenagem linfática homolateral ao tumor primário, os tumores de rebordo alveolar inferior foram os que mais apresentaram drenagem homolateral (66,7%), seguidos dos tumores de borda da língua correspondendo a 55,6% dos casos. A pequena amostra de tumores de mucosa jugal (n = 2) levou a uma porcentagem alta (50%) de drenagem homolateral, que prejudicou a avaliação desta. Nas demais regiões houve migração homolateral em cerca de 35% dos casos. Portanto, os dados indicam que a drenagem homolateral ocorreu principalmente nos casos de rebordo alveolar inferior e borda da língua.

Quanto ao tamanho do tumor, tivemos apenas 1 caso que media 1,5cm com migração homolateral. Mostraram drenagem linfática homolateral 52,6% dos tumores que mediam entre 2,5 a 3,5cm. Tumores maiores que 3,5cm observou-se migração homolateral em 35,7% dos casos. Estes dados enfatizam que tumores grandes favorecem a migração bilateral.

Quanto ao estadiamento T, tumores T1 e T2 mostraram migração homolateral em 46% dos casos, diminuindo para 28,6% em casos T3. Observou-se porém nos tumores T4, porcentagem próxima aos casos T1 e T2, de 52,4%. O estadiamento T não mostrou correlação com a migração homolateral.

Os casos clinicamente N0 mostraram migração homolateral em 52,4%, com diminuição progressiva desta porcentagem para os casos clinicamente estadiados como N1 ou N2 ou N3. Dos 11 casos clinicamente negativos que migraram homolateral, 3 (27,3%) eram histologicamente positivos para metástase, sendo 2 com metástases bilaterais. Também a presença microscópica de metástase em linfonodos, diminuiu a porcentagem de casos com drenagem homolateral.

Em resumo, a não migração do radiofármaco foi favorecida em tumores localizados na região retromolar, estágio N avançado e presença microscópica de metástase. Já a migração bilateral foi favorecida pela presença do tumor em soalho bucal e linha média, e a migração homolateral exclusiva ocorreu principalmente nos casos localizados em rebordo alveolar inferior e borda da língua, tumores com tamanhos entre 1,5 e 3,5cm, estadiados clínica e microscopicamente sem metástases.

TABELA 7

Distribuição dos 48 casos de carcinoma espinocelular quanto às características do tumor com o padrão de migração do radiofármaco.

Variável	Categoria	Não migrou	Homolateral	Bilateral
		N = 17 (35,4%)	N = 21 (67,7%)	N = 10 (32,3%)
Local do tumor	Borda da língua (n=9)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	-
	Rebordo alveolar inferior (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	-
	Soalho bucal anterior (n=10)	1 (10 %)	3 (30 %)	6 (60%)
	Soalho bucal lateral (n=5)	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40%)
	Mucosa jugal (n=2)	1 (50 %)	1 (50 %)	-
	Área retromolar (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-
	Fossa amigdaliana (n=8)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)
Tamanho tumor primário (cm)	1,5 – 2,4 (n=1)	-	1 (100%)	-
	2,5 – 3,5 (n=19)	6 (31,6%)	10 (52,6%)	3 (15,8%)
	> 3,5 (n=28)	11 (39,3%)	10 (35,7%)	7 (25 %)
Estadiamento T	T1 ou T2 (n=13)	4 (31 %)	6 (46 %)	3 (23 %)
	T3 (n=14)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	5 (35,7%)
	T4 (n=21)	8 (38,1%)	11 (52,4%)	2 (9,5 %)
Estadiamento N	N0 (n=21)	5 (23,8%)	11 (52,4%)	5 (23,8%)
	N1 (n=11)	4 (36,3%)	5 (45,4%)	2 (18,3%)
	N2A+N2B+N2C+N3 (n=16)	8 (50 %)	5 (31,3%)	3 (18,7%)
Anatomo-patológico	Positivo (n=27)	11 (40,7%)	10 (37,1%)	6 (22,2%)
	Negativo (n= 21)	6 (28,6%)	11 (52,4%)	4 (19 %)

TABELA 8

Relação do exame clínico e histopatológico com a migração e a não migração do radiofármaco.

Clinico	Histopatológico	Não Migrou	Migração	
			Migrou homolateral	Migrou bilateral
Homolateral				
N0	pN0	4	8	3
	pN+	1	3	2
N+	pN0	2	3	1
	pN+	10	7	4
Contralateral				
N0	pN0	2	6	2
	pN+	0	2	0
N+	pN0	0	0	0
	pN+	2	0	2

## 6 – DISCUSSÃO

O estadiamento clínico do carcinoma espinocelular de boca e orofaringe baseia-se fundamentalmente na extensão anatômica do tumor, em geral definida pelo exame clínico. Avaliar a extensão da doença para os linfonodos cervicais é de fundamental importância no prognóstico, sobrevida dos pacientes e tipo de tratamento cirúrgico a ser realizado. A incidência de metástases em linfonodos cervicais homolaterais fica em torno de 50%, quando se consideram todos os estádios clínicos. Metástases bilaterais ou apenas contralaterais ao tumor primário são menos freqüentes, ocorrendo no máximo em 35% dos casos (KOWALSKI *et al.*, 1993a, b e 1999; FAVA, 1994; BYERS *et al.*, 1998 e ZITSCH *et al.*, 1999).

A avaliação da eficácia de um teste baseia-se na sua relação com algum meio de saber se a doença está ou não realmente presente – um indicador mais fiel da verdade, geralmente referido como “padrão-ouro” (“gold standard”) (FLETCHER *et al.*, 1996). Na nossa metodologia o “padrão-ouro” utilizado foi o exame histopatológico corado com Hematoxilina & Eosina (H&E). Porém alguns trabalhos mostram que nem mesmo este método tem fidelidade de 100%, podendo ter eventualmente resultados falsos-negativos. Vários fatores influenciam na falha em identificar as micrometástases em linfonodos. WILKINSON & HAUSE (1974) citaram que a detecção de micrometástases é dependente da fixação do material, técnica de seccionamento, tamanho do linfonodo e da metástase e número de cortes feitos no material. Concluíram que a técnica dos cortes seriados

pode aumentar a probabilidade de identificar metástases dentro dos linfonodos. Achados semelhantes quanto a identificação de micrometástases em linfonodos cervicais pela técnica das secções seriadas também foram descritos por outros autores (DURKIN, 1980; VAN DEN BREKEL *et al.*, 1990 e 1992; AUGUST & NGUYEN, 1994 e AMBROSCH *et al.*, 1995). Por outro lado, WOOLGAR (1999) descreveu que na prática, a dissecação seriada de linfonodos negativos ou contendo apenas micrometástases raramente revela outros depósitos metastáticos, sendo a técnica de rotina utilizada tão sensível quanto a seriada não justificando o uso desta última considerando que os custos e o tempo gasto são maiores.

Marcadores tumorais aumentam significativamente a sensibilidade e a especificidade dos convencionais exames histopatológicos. Atualmente estes exames permitem identificar uma única célula maligna em uma população de 10.000 células. Dentre os marcadores tumorais para carcinoma espinocelular existentes, o p53 tem-se mostrado sensível na identificação precoce de micrometástases em linfonodos detectando-as antes dos exames clínico, TC e histopatológico corado por H&E (ZARIWALA *et al.*, 1994 e TJEJBES *et al.*, 1999). Alteração deste gene, localizado no cromossomo 17, mostra-se como mutação ou super-expressão. A significância clínica desta alteração está relacionada com metástases em linfonodos, recorrência e grau histológico do tumor primário (OGDEN *et al.*, 1992; GASPARINI *et al.*, 1993; BOURHIS *et al.*, 1994; BRENNAN *et al.*, 1995; NAGAI *et al.*, 1995; CRUZ *et al.*, 1998 e SCULLY *et al.*, 2000).

Em relação à imunohistoquímica, as citoqueratinas mostram resultados satisfatórios quando se trata em detectar micrometástases em linfonodos cervicais, com taxas de até 9% superiores ao H&E. A imunocitoquímica também é empregada na detecção precoce de alterações epiteliais que predizem a transformação maligna de lesões na boca, além de predizerem a origem dos carcinomas que apresentam metástases em linfonodos cervicais quando o tumor primário é oculto (AMBROSCH & BRINCK, 1996; VAIDYA *et al.*, 1996 e 1998; BALM *et al.*, 1996; McDONALD *et al.*, 1998; HAMAKAWA *et al.*, 1998 e CAPACCIO *et al.*, 2000). Já para outros autores, o método de imunocitoquímica não mostrou-se superior ao convencional H&E na detecção de micrometástases (AMBROSCH *et al.*, 1995).

Diante destes dados optamos como o “padrão ouro” para detecção de metástases em linfonodos, a técnica do H&E, com cortes não seriados e justificamos o seu uso por ser um método eficiente e viável, considerando-se o grande volume de material processado neste trabalho.

## **6.1 - Avaliação da eficácia do exame clínico**

Com relação à avaliação dos linfonodos cervicais, verifica-se na literatura discrepância significativa entre os dados clínicos e anatomopatológicos. A frequência de exames falsos-negativos, ou seja, a taxa de metástase oculta varia de 8% a 45% (MOREAU *et al.*, 1990; HO *et al.*, 1992; KOWALSKI *et al.*, 1993b;

WOOLGAR *et al.*, 1994; RASSEKH *et al.*, 1995 e BEENKEN *et al.*, 1999). Autores como STEVENS *et al.* (1985), GRANDI *et al.* (1985), FEINMESSER *et al.* (1987), FRIEDMAN *et al.* (1990), KOWALSKI *et al.* (1993b) WOOLGAR & SCOTT (1995) têm relatado variadas taxas de falsos-negativos, com sensibilidade do exame clínico de 70%, 71%, 61%, 72%, 50,6% e 41%, respectivamente. Em nosso estudo a sensibilidade do exame clínico (palpação) foi de 77% para o lado homolateral e 66% para o contralateral. Os valores preditivos negativos homolateral e contralateral foram 71% e 83%, respectivamente. O exame clínico mostrou-se muito sensível para o lado homolateral com valor preditivo negativo de 71% o que confirma a alta sensibilidade do exame, pois valores preditivos negativos altos demonstram que nos casos de ausência clínica da doença linfonodal as chances de o paciente não ter realmente a doença são altas. Como o exame clínico não foi 100% sensível na detecção de metástases em linfonodos cervicais tivemos uma taxa de falsos-negativos atribuída principalmente à presença de micrometástases, que não causam alterações no linfonodo como aumento no tamanho, perda da mobilidade e endurecimento. De fato, a maioria dos estudos atribuem as taxas de falsos-negativos para o exame clínico às micrometástases (BERGMAN *et al.*, 1994; AMBROSCH *et al.*, 1995; BYERS *et al.*, 1998; BEENKEN *et al.*, 1999 e WOOLGAR, 1999). BYERS *et al.* (1998) encontraram uma taxa de falsos-negativos de 45% no exame clínico, mostrando uma sensibilidade baixa para o exame, fato que não ocorreu em nosso estudo, cujo valor foi de 77%. Também BERGMAN *et al.* (1994) encontraram baixa

sensibilidade do exame clínico e justificaram que a técnica de cortes seriados utilizada pelo patologista aumentou a detecção de micrometástases, levando a uma diminuição da sensibilidade, pois estes linfonodos não são palpáveis clinicamente.

Outro fator contribuidor das taxas de falsos-negativos foi a dificuldade de palpação dos níveis I e II do pescoço. Vários trabalhos mostram que estes níveis são os mais acometidos nos tumores de boca (ARTHUR & FARR, 1972; KOWALSKI, 1991; HO *et al.*, 1992; FAVA, 1994; KOWALSKI *et al.*, 1993a e 2000; HOUCK & MEDINA, 1995 e MAGRIN & KOWALSKI, 1996). Por serem os níveis mais comprometidos e também difíceis de serem palpados é de se esperar taxas de falsos-negativos. Em nosso estudo, em ambos os lados do pescoço as metástases predominaram no nível II seguidas do nível I, e o menos acometido foi o nível III. KOWALSKI *et al.* (1993b) atribuíram a dificuldade de palpação dos níveis I e II do pescoço, quando comparados com o nível III, como uma das razões dos seus resultados falsos-negativos. Estes autores encontraram uma taxa de falso-negativo de 20,5%, supostamente relacionada com a presença dos linfonodos comprometidos nos níveis I e II. Não encontramos metástases nos níveis IV e V. Estes achados confirmam a raridade de comprometimento linfonodal destes níveis já descrita em carcinoma espinocelular de boca e orofaringe (SHAH *et al.*, 1990; FAVA, 1994; WOOLGAR *et al.*, 1994 e ZITSCH *et al.*, 1999). SHAH *et al.* (1990) encontraram uma taxa alta (34%) de metástases ocultas em seus pacientes estadiados clinicamente como N0, sendo a sensibilidade de metástases

no nível V foi de apenas 20%, o que contribuiu para uma acurácia de apenas 68% do exame clínico. Também GRANDI *et al.* (1985) atribuem a baixa sensibilidade para o exame clínico à dificuldade de palpação de algumas regiões do pescoço como o nível V que podem apresentar particularmente um risco de metástase oculta para tumores de língua e laringe. SOM (1992) relatou que linfonodos retrofaringeos não são palpáveis clinicamente aumentando a taxa de falso-negativo para o exame clínico, sendo só visualizados em TC.

Metástases contralaterais de carcinoma espinocelular confirmadas pelo exame anatomopatológico são raramente descritas na literatura. A frequência é baixa apesar de algumas discrepâncias. FAVA (1994) e KOWALSKI *et al.* (1993b e 2000) encontraram taxas que variaram de 1 a 3%. ZITSCH *et al.* (1999) encontraram metástases contralaterais em carcinoma espinocelular de lábio inferior em 10% dos casos analisados. Já em 1999, KOWALSKI *et al.* relataram uma frequência de 35,7% de metástases contralaterais para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço obtidas por esvaziamento cervical bilateral. Os resultados falsos-negativos para o exame clínico de palpação contralateral que encontramos neste estudo podem ser justificados pela presença de micrometástases, que já foi dada como fator que aumenta a frequência de metástases ocultas. Analisando os fatores de risco descritos na literatura para metástases contralaterais, a ultrapassagem da linha média foi relatada por KOWALSKI *et al.* (1999) como fator de risco para metástase contralateral. Também ZITSCH *et al.* (1999) encontraram aumento da ocorrência de metástases

bilaterais de 6% para 23% quando os tumores atingiam a linha média. Em nosso estudo, 23% (11) dos casos o tumor ultrapassava a linha média. Este aspecto pode ter influenciado na avaliação clínica, já que em tumores que não ultrapassam a linha média as probabilidades de envolvimento do lado contralateral são menores, e este fator induziria o examinador a não considerar significativos os linfonodos palpáveis. Também a ausência de linfonodos homolaterais palpáveis clinicamente em aproximadamente 43% dos casos pode ter induzido a resultados falsos-negativos do lado contralateral, visto que linfonodos comprometidos homolateral é fator preditivo de metástase contralateral (KOWALSKI *et al.*, 1999)

A especificidade do exame clínico encontrada neste estudo foi de 71% para o lado homolateral e 100% contralateral. Os valores preditivos positivos encontrados foram de 77% para o lado homolateral e 100% para o contralateral. Quanto mais específico é o teste, melhor o seu valor preditivo positivo, pois quando tivermos um resultado positivo para presença de metástase provavelmente o diagnóstico é verdadeiro. Da amostra de 48 casos analisados encontramos 6 casos falsos-positivos homolaterais. Relatos de taxas de falsos-positivos têm sido descritos na literatura, variando de 4% a 40% (MANCUSO *et al.*, 1983; GRANDI *et al.*, 1985; STEVENS *et al.*, 1985; DHAWAN *et al.*, 1993; KOWALSKI *et al.*, 1993b e 2000; BERGMAN *et al.*, 1994 e WOOLGAR *et al.*, 1994). As principais causas citadas como responsáveis pelos resultados falsos-positivos são as hiperplasias linfonodais causadas por infecções secundárias do tumor, expansão da glândula submandibular devido a presença de sialoadenite

crônica, linfonodos calcificados ou invasão direta do tumor primário. Neste estudo, também atribuímos esta taxa de falsos-positivos aos mesmos fatores citados na literatura, principalmente às hiperplasias linfonodais causadas por infecções secundárias do tumor. Do lado contralateral o exame clínico foi específico em 100% o que indica uma taxa 0% de falso-positivo.

As taxas de falsos-positivos e falsos-negativos deste estudo também podem estar relacionadas a variáveis inter-examinadores como a experiência clínica e habilidade na palpação do pescoço de cada profissional e os critérios utilizados para predizer se o linfonodo é metastático ou não.

## **6.2 - Avaliação da eficácia da tomografia computadorizada**

A tomografia computadorizada pode melhorar a eficiência da avaliação de metástases cervicais previamente à realização do tratamento, reduzindo o número de falsos-negativos para 0% a 15% (MANCUSO *et al.*, 1980; STEVENS *et al.*, 1985; SOM, 1987; LDYDIATT *et al.*, 1989 e MOREAU *et al.*, 1990). No nosso estudo, para os 48 casos avaliados pela TC encontramos uma sensibilidade de 55% para o lado homolateral e 16% para o contralateral. Dos 27 casos diagnosticados histologicamente como positivos para metástase homolateral, em 12 a TC estadiou como pescoço negativo. Do lado contralateral o resultado foi pior, pois de 6 casos histologicamente positivos para metástase, apenas 1 caso a TC confirmou o resultado histológico. Esta taxa de falsos-negativos, muito alta,

pode estar relacionada principalmente à não detecção pela tomografia computadorizada de linfonodos com micrometástases pois estes não apresentam aumento de volume nem alteração de forma e podem não apresentar áreas de necrose. Outro fator a ser considerado é o baixo número de linfonodos da amostra contendo necrose. Esta imagem por ser a mais acurada para metástases, aumentaria a sensibilidade do exame. Resultados semelhantes aos que encontramos neste estudo, onde é baixa a sensibilidade da TC em avaliar linfonodos metastáticos, foram descritos por FEINMESSER *et al.* (1987 e 1992). A taxa de sensibilidade para a TC foi de 59%. A justificativa dos autores para estes resultados foi que a TC não identificou linfonodos com micrometástases. Nossos resultados também são semelhantes aos de BERGMAN *et al.* (1994), que encontraram uma sensibilidade de 55% para TC. DON *et al.* (1995) também não encontraram resultados significativos no estadiamento de pescoços com TC e RM. Esta discrepância encontrada na literatura em relação à sensibilidade da TC pode também ser atribuída a fatores como critérios de classificação de metástase em linfonodo entre os examinadores (critérios que estabelecem como metastáticos linfonodos maiores tendem a aumentar a especificidade e diminuir a sensibilidade do exame e vice-versa), heterogeneidade da amostra (como por exemplo a obesidade ou indivíduos muito magros), pouco contraste na injeção em bolo, espessura do corte e tipo de aparelho de tomografia utilizado (CLOSE *et al.*, 1989 e BERGMAN *et al.*, 1994)

Também MANCUSO *et al.* (1983) não detectaram na TC linfonodos com tumores microscópicos pois estes não apresentavam aumento de tamanho nem alteração na forma. MADISON *et al.* (1994) também ressaltaram como sinal de metástase em TC o formato esférico do linfonodo e centro necrosado. Contrariamente aos nossos resultados altas taxas de sensibilidade para TC foram relatadas por vários autores (CLOSE *et al.*, 1989; MOREAU *et al.*, 1990; FRIEDMAN *et al.*, 1990; VAN DEN BREKEL *et al.*, 1990; HILLSAMER *et al.*, 1990 e HOUCK & MEDINA, 1995). No trabalho de MOREAU *et al.* (1990) numa amostra de 63 pacientes, 26 tinham linfonodos com necrose central à TC. Como o critério de necrose é bem definido como praticamente patognomônico de metástase, a sensibilidade alta para a TC neste trabalho pode estar relacionada também a uma amostra com alta porcentagem de linfonodos necrosados que são facilmente identificados pela TC. CLOSE *et al.* (1989) reestadiaram corretamente pescoços clinicamente N0, com metástases ocultas em 67% dos casos. Neste trabalho os autores reuniram 4 critérios de malignidade; tamanho, forma, linfonodos múltiplos e necrose central, que pode estar associado a alta taxa de sensibilidade encontrada (86,5%).

Em 21 casos da nossa amostra em que os pescoços foram estadiados clinicamente N0, nossos resultados mostraram uma sensibilidade ainda menor da TC (16% para o lado homolateral e 0% para o contralateral). Dos 21 casos clinicamente N0, apenas 1 caso foi verdadeiro-positivo pela TC para o lado homolateral. Neste caso a TC contribuiu para o reestadiamento do paciente de N0

para N1, visto que, clinicamente não havia presença de metástase, mas havia histologicamente e a TC diagnosticou este caso devido a presença de necrose no linfonodo que media 0,8cm. Por outro lado tivemos 5 casos falsos-negativos da TC homolateral. Do lado contralateral o exame não contribuiu em nada no reestadiamento de pescoços N0 clinicamente (sensibilidade 0%), sendo os 2 casos histologicamente positivos e dados como N0 clinicamente também foram estadiados pela TC como negativos para metástase. Esta deficiência da TC em estadiar corretamente pescoços estadiados clinicamente como N0 é esperada, pois a maioria dos linfonodos N0 clinicamente contém apenas micrometástases, normalmente medem menos de 1cm de diâmetro, podem não apresentar necrose e não têm alteração na sua morfologia, sendo assim dificilmente identificados em TC, salvo quando há presença de necrose (SOM, 1987; STERN *et al.*, 1990; WOOLGAR *et al.*, 1994; AUGUST & NGUYEN, 1994 e HOUCK & MEDINA, 1995). Outro fator que pudemos atribuir a sensibilidade 0% no lado contralateral foi o pequeno número da amostra, com apenas 12 pacientes clinicamente N0 esvaziados bilateralmente. Contrariamente ao nosso estudo, LYDIATT *et al.* (1989) relataram uma sensibilidade de 100% para a TC justificando que este resultado pode ser devido a pequena amostra avaliada (N=15). Nossos resultados também diferem dos de STEVENS *et al.* (1985) que encontraram uma sensibilidade de 93% para a TC. Neste trabalho a TC reestadiou pacientes que eram N0 clinicamente, o que leva a uma mudança no tratamento e influencia sensivelmente na sobrevivência do paciente. Os reestadiamentos foram para N1 e N2.

No exame de TC de um destes pacientes o estadiamento clínico T4 foi confirmado na TC porém haviam linfonodos com 1,5cm de diâmetro com necrose central que não foram palpados clinicamente devido a obesidade do paciente. Também MOREAU *et al.* (1990) na amostra de 32 pacientes clinicamente N0 encontraram uma sensibilidade para a TC de 81% com uma taxa de 6,5% de falsos-negativos. RIGHI *et al.* (1997) em seus 25 pacientes N0 clinicamente encontraram sensibilidade para a TC de 60%. Incluindo os fatores já citados nesta discussão que contribuem para as taxas de falsos-negativos, os autores mencionaram que as restaurações de amálgamas, pelo artefato que produzem, dificultam a visualização de linfonodos do nível I do pescoço. Para estes autores a TC foi mais precisa que o exame clínico na avaliação de micrometástases. STERN *et al.* (1990) encontraram uma sensibilidade de 38% para a TC em avaliar pescoços clinicamente N0. Segundo os autores não existe ainda nenhum método de imagem que identifique depósitos metastáticos pequenos que não alteraram a morfologia nem o tamanho do linfonodo e que não apresentam imagem de necrose central ou realce das bordas. Também WATKINSON *et al.* (1991) em seus casos clinicamente N0 não encontraram vantagem na tomografia computadorizada na avaliação destes pacientes, porém no conjunto de todos os casos analisados a tomografia computadorizada teve uma sensibilidade igual à do exame clínico (71%). AUGUST & NGUYEN (1994) encontraram em pescoços clinicamente N0 uma eficácia para TC de 53% com taxa de falso-negativo de 26% e falso-positivo de 21%.

Em relação à especificidade da TC encontramos, nos 48 casos examinados, uma taxa de 76% homolateral e 90% contralateral. Destes, 16 eram verdadeiramente negativos do lado homolateral (n=48) e 9 do lado contralateral (N=16). Um fator que pode estar relacionado com estes resultados seria o critério de tamanho que utilizamos. Linfonodos únicos, medindo menos de 1,5cm localizados na região submandibular e menos de 1cm nos outros níveis do pescoço e que não apresentavam necrose central, não foram considerados metastáticos pela TC. Estes linfonodos na realidade representavam linfonodos reativos sendo estadiados como tal pela TC. Em relação aos resultados falsos-positivos (5 casos homolaterais, N=48 e 1 caso contralateral, N=16) tratavam-se de linfonodos reativos com mais de 1,5cm de diâmetro que por serem moles a palpação não foram identificados clinicamente e a presença de tecido gorduroso intranodal levou a um diagnóstico incorreto de necrose na TC. Outro fator importante foi o próprio critério de tamanho que utilizamos para classificar um linfonodo como metastático. SOM, em 1992, descreveu que 80% dos linfonodos com 1,5cm ou mais na região submandibular e jugulo-digástrica e 1cm ou mais nos outros níveis do pescoço identificados na TC eram metastáticos. Outros autores encontraram resultados falsos-positivos associados a depósitos gordurosos, linfonodos reacionais ou outras doenças linfonodais benignas (SOM, 1987 e 1992; MOREAU *et al.*, 1990; VAN DEN BREKEL *et al.*, 1990; AUGUST & NGUYEN, 1994; MADISON *et al.* 1994 e HOUCK & MEDINA, 1995). Resultados semelhantes aos nossos, com especificidade alta para a TC, já foram

anteriormente descritos (STEVENS *et al.*, 1985; CLOSE *et al.*, 1989; VAN DEN BREKEL *et al.*, 1990 e WATKINSON *et al.*, 1991). Não encontramos na literatura relatos de baixa especificidade para a TC, pois os critérios para definir linfonodos metastáticos são bem definidos. Para se obter uma especificidade baixa ou uma taxa alta de falsos-positivos para a TC, seria necessário classificar como metastáticos linfonodos menores que 1cm sem necrose central, não diferenciar depósitos gordurosos de necrose, não eliminar histórias de infecções prévias ou doenças infecto-contagiosas que levariam às hiperplasias linfonodais. Estudos de BERGMAN *et al.* (1994) mostraram resultados semelhantes aos que encontramos onde a especificidade do exame foi maior que a sensibilidade, ou seja, a TC foi mais acurada em detectar linfonodos que não continham metástases. Já no trabalho de CLOSE *et al.* (1989) a TC foi mais acurada em detectar linfonodos que continham metástases.

Nos 21 casos de pescoço N0 clinicamente a especificidade da TC foi de 73% homolateral e 90% contralateral. É esperado que linfonodos não palpados clinicamente apresentem na TC tamanhos que variem de 0,3-1cm podendo ou não conter metástases. Em 11 casos a TC estadiou corretamente os 21 pescoços clinicamente N0, não identificando metástase no lado homolateral, eram os verdadeiros-negativos. Quatro casos foram falsos-positivos pela TC. Do lado contralateral tivemos apenas 12 pescoços esvaziados bilateralmente que eram N0 clinicamente. Destes 12, 9 foram verdadeiros-negativos na TC e 1 falso-positivo. Podemos atribuir estes 5 casos de falsos-positivos a depósitos de gordura que

também apresentam-se com imagem hipodensa central. Excluímos aqui o critério de tamanho pois estes linfonodos tinham menos de 1cm visto que não foram palpados clinicamente, porém não podemos descartar a possibilidade de terem sido linfonodos maiores que 1cm e considerados clinicamente benignos pelo exame de palpação. Relato de alta especificidade (81%) para a TC em pescoços clinicamente N0 foram encontrados por STERN *et al.* (1990). Dos 9 casos dados como linfonodos positivos para metástase na TC, 3 eram histologicamente negativos. Estes resultados falsos-positivos foram atribuídos ao tamanho maior que 1,5cm do linfonodo que na realidade eram reacionais e o realce pelo contraste das bordas do linfonodo que muitas vezes eram benignos. RIGHI *et al.* (1997) não encontraram nenhum caso falso-positivo em sua amostra de casos estadiados como N0 clinicamente, o que foi responsável pela especificidade de 100% para a TC.

Diante do que pesquisamos na literatura quanto ao prognóstico de pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, razão primária deste estudo, sabemos que a detecção precoce destes tumores e suas metástases regionais é o principal fator relacionado à sobrevida destes pacientes. No exame clínico as taxas de falsos-positivos levam a um super-tratamento desnecessário ao paciente, enquanto as taxas de falsos-negativos levam a um atraso na identificação das metástases regionais diminuindo a sobrevida destes pacientes. Na TC a identificação de linfonodos hiperplásicos como metastáticos aumenta muitas vezes a taxa de falsos-positivos, pois são linfonodos com mais de 1,5cm de

diâmetro, clinicamente classificados como hiperplásicos por não mostrarem-se endurecidos nem fixados ao tecidos adjacentes e histologicamente também são negativos. Outro fator relacionado ao aumento da taxa de falso-positivo pela TC está em linfonodos hiperplásicos, maiores que 1,5cm e localizados profundamente, portanto não palpados clinicamente e detectados apenas pela TC. Por outro lado, o exame clínico pode dar como metastáticos, linfonodos hiperplásicos e que apresentam-se endurecidos. Nestes casos a TC é mais favorável que o exame clínico, visto que estes linfonodos não mostram critérios tomográficos de malignidade e são histologicamente negativos o que leva a taxas de falsos-positivos para o exame clínico.

Já em relação as taxas de falsos-negativos, o exame clínico não detecta linfonodos menores que 1cm e, no entanto, ao exame de TC são linfonodos com áreas hipodensas centralmente indicativas de necrose o que leva a um reestadiamento correto nestes pacientes que clinicamente eram N0. Por fim existem os casos em que o exame clínico e a TC não detectam linfonodos metastáticos por apresentaram micrometástases e os critérios clínicos e da TC não são capazes de identificá-los. Estes são os falsos-negativos para ambos os exames, que pode levar a uma atraso no tratamento destes pacientes e conseqüentemente a diminuição da taxa de sobrevida.

### **6.3 - Eficácia da linfocintilografia na avaliação da drenagem linfática**

A linfocintilografia é uma técnica usada para estudar a fisiologia da drenagem linfática (EGE, 1977; WATKINSON *et al.*, 1991; O'BRIEN *et al.*, 1995 e SATO *et al.*, 2000). Embora a anatomia da drenagem linfática seja bem conhecida, variações da drenagem inter e intra indivíduos têm sido descritas (MORTON *et al.*, 1993; WELLS *et al.*, 1994; PITMAN *et al.*, 1998 e CHIESA *et al.*, 2000). Este aspecto leva à necessidade de exames que permitam a avaliação individualmente. Apesar de metástases não poderem ser detectadas pela linfocintilografia, este método de imagem funcional pode ajudar a delinear as drenagens linfáticas dos tumores que estiverem sendo estadiados, podendo ser útil na avaliação do linfonodo sentinela.

A ausência de migração foi observada em 62,5% dos tumores primários localizados na região retromolar e nos tumores de borda da língua a não migração ocorreu em 44,4% dos casos. A não migração do radiofármaco injetado na região retromolar pode ser atribuída a dificuldade de acesso a este local. O trismo, comumente presente nestes pacientes, também pode contribuir para dificultar o acesso para a injeção. A grande extensão das lesões nesta região (geralmente com mais de 3cm) também dificultou a injeção nas margens clinicamente livres do tumor, o que pode ter levado a injeção no próprio tumor. Além disso, a drenagem linfática possivelmente estava obstruída nestes locais, causada por células

tumorais que caem na circulação linfática, levando a uma concentração apenas local do radiofármaco. Analisando a não migração em região retromolar podemos justificá-la principalmente pela dificuldade de realização da técnica neste local. Contrariamente ao que encontramos, TERUI *et al.* (1992) relataram que a região retromolar é a mais indicada para injetar radiofármaco em tumores de boca. Os autores relataram que dos 6 casos injetados na região retromolar, apenas 1 não migrou homolateral, sendo apenas visualizada a migração contralateral. Porém neste caso, justificou-se a não migração pela dificuldade de realização da injeção. KLUTMANN *et al.* (1999) relataram baseados em experiência própria que a injeção na mucosa bucal foi muito mais difícil tecnicamente do que a injeção intradérmica para melanomas. Na amostra de 97 pacientes com melanomas de cabeça e pescoço analisada por O'BRIEN *et al.* (1995) apenas em 2 casos não houve migração, o que foi atribuído a maior facilidade da técnica e do registro da drenagem linfática dos melanomas uma vez que ela se dá pelos linfáticos superficiais, enquanto a drenagem linfática dos carcinomas se dá pelos linfáticos profundos do pescoço. PITMAN *et al.* (1998) não obtiveram sucesso no estudo da drenagem linfática do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, e atribuíram-o à diferença na natureza entre os linfáticos da mucosa e da derme.

Nos 44,4% de casos de não migração localizados em borda da língua, os tumores eram ainda maiores que os de região retromolar (a maioria com mais de 4cm de diâmetro). Nesta região o acesso é mais fácil que na região retromolar,

portanto, o fator tamanho do tumor foi o mais importante para impedir a migração do radiofármaco.

A não migração tendeu, a ocorrer em tumores com mais de 3,5cm de tamanho. A hipótese mais provável nestes casos seria da formação de êmbolos nos linfáticos peritumorais que levariam à obstrução da drenagem linfática no local. Em relação ao estadiamento T, 38,1% dos casos que não migraram eram tumores estadiados como T4. Tumores do estágio T4 são profundos, invadem osso, músculo ou pele, o que pode ter levado estes casos a concentrarem o radiofármaco apenas no local injetado.

Em 23,8% dos casos clinicamente N0 não houve migração do radiofármaco e esta tendência chegou a 50% quando os casos foram estadiados clinicamente como N2 ou N3. Quando correlacionamos o estágio N com a presença ou não de metástases microscópicas, encontramos que 2 casos foram falsos-positivos, ou seja, clinicamente tinham linfonodo suspeito de metástase, mas não confirmados histologicamente e 1 caso falso-negativo. Todos os outros casos de linfonodos clinicamente comprometidos o exame histológico confirmou a presença de metástase. Analisando em conjunto estes dois fatores, houve tendência de não migração quando os linfonodos estavam comprometidos clínica e ou histologicamente, provavelmente pela obstrução dos linfáticos por células metastáticas. Esta obstrução tem sido descrita na literatura (KAZEN *et al.*, 1968 e CROLL *et al.*, 1983). KLUTMANN *et al.* (1999) relataram que dos 75 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço em 29,3% apenas o sítio de

injeção foi visualizado na linfocintilografia, sendo 14 histologicamente N0 e 8 histologicamente positivos para metástases, sendo que 6 mostraram metástases homolaterais e 2 bilaterais. A embolização dos linfáticos causada pelas células tumorais foi a explicação dada para estes casos de não migração. Porém a falta de migração não foi justificada nos casos histologicamente N0. Também KOCH *et al.* (1998) dos 5 casos avaliados, encontraram 2 casos de não migração do radiofármaco, sendo um histologicamente negativo para metástase e outro positivo. Uma das justificativas dos autores para a não migração foi a presença do linfonodo sentinela muito próximo do tumor primário o que levou a um mascaramento da migração, pela concentração do radiofármaco no tumor primário. Também reforçaram que a técnica para mucosa é mais difícil que em pele, além da inacessibilidade de algumas regiões da boca que muitas vezes ocorre nos grandes tumores. SATO *et al.* (2000) também não encontraram migração do radiofármaco em alguns dos seus pacientes com metástases em linfonodos. Resultados diferentes foram descritos por TERUI *et al.* (1992) que encontraram em seus 15 pacientes histologicamente positivos para metástase apenas 1 caso de não migração, enquanto nos 6 casos negativos para metástase 50% não migraram. Já O'BRIEN *et al.* (1995) encontraram um número bem mais baixo (2 em 97) de não migração do radiofármaco em pacientes com melanomas de cabeça e pescoço.

Avaliando nossos resultados, concluímos que a não migração do radiofármaco foi influenciada por vários fatores, que atuaram em conjunto

aumentando as chances do radiofármaco não migrar. Assim, região retromolar, tumores maiores que 3,5cm, estágio T4, linfonodos clínica e histologicamente metastáticos foram as características que mais influenciaram para a não migração do radiofármaco em linfáticos do pescoço.

Em 64,6% dos 48 casos estudados houve migração do radiofármaco, sendo que 67,7% destes casos só houve registro da drenagem linfática do lado homolateral do tumor primário e 32,3% bilateral. Quanto à localização, a predominância da migração bilateral foi em tumores de soalho bucal, sendo que 60% deles localizavam em linha mediana. Os outros 40% correspondem a 2 casos que localizavam lateralmente ao soalho bucal, sendo 1 caso distante menos que 1 cm da linha média. Estes resultados confirmam descrições da literatura, onde a drenagem linfática na linha média não tem barreiras, assim os coletores podem dirigir-se para ambos os lados do pescoço (HAAGENSEN *et al.*, 1972; SICHER & DuBRULL, 1977 e TRASERRA *et al.*, 1980). COPELAND (1955) também justificou pela drenagem linfática a ocorrência de metástases contralaterais ou bilaterais em tumores localizados em linha mediana ou que cruzem a mesma. Segundo KOWALSKI (1996) coletores linfáticos da ponta da língua e porção anterior do soalho bucal drenam para linfonodos submentais e estes drenam para os dois lados do pescoço. ZITSCH *et al.* (1999) descreveram em tumores de lábio inferior um aumento de 6% para 23% de metástases bilaterais quando estes tumores localizavam-se em linha média. Também KOWALSKI *et al.* (1999) descreveram como fatores de risco para metástases contralaterais tumores que ultrapassavam

a linha média e envolvimento do soalho bucal. Em 43% dos casos de drenagem bilateral analisados por EBERBACH *et al.* (1987) os tumores se encontravam na linha média. Em relação aos 4 casos que relatamos, de drenagem bilateral dos tumores localizados lateralmente no soalho da boca, O'BRIEN *et al.* (1995) também encontraram resultados semelhantes.

Em 25% dos tumores que mediam mais que 3,5cm a migração bilateral foi visualizada. Deve-se considerar que tumores grandes ocupam maiores áreas, atingindo provavelmente o lado contralateral mais freqüentemente, tendo assim maiores probabilidades de drenarem bilateralmente, porém estes casos não chegam a obstruir a drenagem linfática. Tumores de grandes dimensões também podem obstruir parcialmente o lado homolateral, e uma drenagem contralateral compensatória tenderia a se desenvolver (COPELAND, 1955; CROLL *et al.*, 1983 e KOWALSKI, 1996). Dos 6 casos de injeção do radiofármaco em região retromolar descritos por TERUI *et al.* (1992), 5 (83%) mostraram drenagem bilateral sendo que 1 caso só mostrou migração contralateral, o que reforça a idéia de que tumores podem embolizar completamente o lado homolateral e desenvolver uma drenagem contralateral. No nosso estudo provavelmente não chegou a haver uma obstrução total dos linfáticos peritumorais, visto que não tivemos nenhum caso de drenagem contralateral exclusiva.

Em relação às taxas de migração bilateral para tumores dos estádios T1 e T2 (23%) serem menores que para os de estágio T3 (35,7%) justifica-se por serem T3 tumores com mais de 4cm de diâmetro, sendo que a grande maioria deles

chegavam ou ultrapassavam a linha média aumentando as chances de drenagem bilateral. Por outro lado houve apenas 9,5% de casos estadiados como T4 com migração bilateral. Os resultados que encontramos para os casos de não migração e estágio T4 com taxas de 38,1% são coerentes com taxas menores (9,5%) para migração bilateral, pois vimos que houve uma tendência a prováveis obstruções dos linfáticos em tumores T4 e uma menor porcentagem de casos que obstruíram parcialmente os mesmos, levando ao desenvolvimento de uma drenagem bilateral. Outro fator que pode explicar drenagem bilateral menor em tumores estadiados como T4 do que os estadiados como T3, já que o tamanho entre eles não variou muito, é o fato de que tumores T4 são mais profundos o que pode ter levado a uma concentração do material no local injetado.

Analisando os linfonodos que continham metástases histologicamente, 22,2% deles drenaram bilateralmente contra 19% dos que não tinham metástases. Quando existe obstrução parcial dos linfonodos homolaterais, causada por metástases, há uma tendência para o desenvolvimento de drenagem contralateral (CROLL *et al.*, 1983). SATO *et al.* (2000) relataram que 100% dos casos que drenaram bilateralmente mostraram metástases histologicamente. KLUTMANN *et al.* (1999) encontraram em sua amostra de 75 pacientes, 17 casos em que a drenagem linfática foi contralateral ou bilateral, sendo que 8 eram histologicamente negativos para metástase, 6 mostraram metástases homolaterais e 3 tinham metástases bilaterais. Em um subgrupo de 12 pacientes com metástases histológicas bilaterais, o tumor primário era unilateral. Destes 12, 2

não mostraram drenagem linfática, 7 mostraram drenagem homolateral e 3 mostraram drenagem bilateral, ou seja, 25% das metástases bilaterais foram detectadas pela linfocintilografia, segundo o autor.

Nos casos estadiados clinicamente como N0 houve um pequeno aumento na porcentagem de casos de drenagem bilateral, porém quando analisamos histologicamente os 5 casos clinicamente N0, responsáveis pela porcentagem de 23,8%, observamos que 40% (2) deles eram falsos-negativos, ou seja tinham metástases microscopicamente, que eram homolaterais. Isto reforça ainda mais a teoria de que obstruções linfáticas homolaterais parciais podem levar ao desenvolvimento de drenagem contralateral. Sendo assim, os casos clinicamente N0 que mostraram migração bilateral tiveram 40% de chances de terem metástases em linfonodos o que é uma taxa a ser considerada na justificativa do esvaziamento supra-omo-hióideo. Analisando o lado contralateral, observamos que a migração bilateral ocorreu em 4 casos, sendo 2 sem e 2 com metástase clínica e histologicamente. Porém, os 2 casos sem metástases microscópicas contralaterais, tinham metástases microscópicas homolaterais. Este fator pode ter levado ao desenvolvimento de uma drenagem contralateral pela obstrução parcial dos linfáticos homolaterais. Já os 2 casos que eram positivos bilateralmente para metástase pelo exame clínico e histológico, a drenagem contralateral não foi obstruída pois estes linfonodos continham micrometástases e estas normalmente podem não obstruir os linfáticos. Os fatores que mais contribuíram para a drenagem bilateral foi a localização do tumor no soalho bucal anterior ou lateral.

Nos 21 casos de drenagem linfática apenas homolateral, encontramos em relação a localização que, tumores de rebordo alveolar inferior drenaram em 66,7% homolateralmente ao tumor primário. Dos 4 tumores de rebordo inferior, 3 distavam mais que 1cm da linha mediana. Este pode ser um fator que favoreceu a drenagem homolateral. Em segundo lugar tivemos os tumores de borda da língua com 55,6% dos casos que migraram apenas homolateralmente. Dos 5 casos de borda lateral de língua, 2 eram tumores que mediam até 2,5cm e distavam mais que 1cm da linha média. Nestes casos a migração foi favorecida por serem tumores pequenos e como não ultrapassavam a linha média não drenaram bilateralmente. Nossos achados não são justificados por KOWALSKI (1996) que relatam existir nas regiões de rebordo alveolar inferior drenagem linfática bilateral.

Em relação ao tamanho, houve tendência de não migração homolateral exclusiva em tumores maiores que 3,5cm, enquanto tumores pequenos (entre 2,5cm e 3,5cm) mostraram 52,6% de drenagem homolateral. Isto reforça o que relatamos em relação às altas porcentagens de não migração em tumores grandes ou sua tendência em migrar bilateralmente, quando as obstruções não são totais. Quando consideramos o estágio T, encontramos a mesma correlação descrita para tamanho do tumor, ou seja, tumores dos estádios T1 e T2 mostraram a maior taxa de migração homolateral (46%) quando comparados com tumores estadiados como T3. Porém em tumores de estágio T4, que são lesões normalmente mais profundas, estes números aumentaram para 52,3%. Destes 11 tumores T4 que tiveram migração homolateral do radiofármaco, 1 media 2,5cm e

distava mais que 1cm da linha média, invadia superficialmente o rebordo da mandíbula e não tinha metástase clínica e histologicamente. Todos estes fatores favorecem a migração homolateral. Embora os outros 10 casos não reunissem todos estes fatores que favorecessem a migração homolateral, tivemos um fator que talvez pudesse explicar esta migração em 3 destes 10 casos. Embora os tumores medissem de 3,5 a 4,5cm, ou seja tumores relativamente grandes, os linfonodos eram histologicamente negativos para metástase, não havendo teoricamente células tumorais na circulação linfática que impedissem ou dificultassem a migração. Este pareceu ser um dos mais fortes fatores que favoreceram a drenagem linfática. Nos outros 7 casos do estágio T4 não encontramos uma explicação para a migração homolateral exclusiva, pois eram tumores grandes que atingiam até 6cm e tinham linfonodos com metástase. Além disso, 3 estavam localizados no soalho bucal anterior.

Relacionando estágio N e presença de metástase histologicamente com migração, encontramos uma correlação esperada. Casos clinicamente N0 e sem metástases histologicamente, mostraram maiores porcentagens de drenagem linfática homolateral. KAZEN *et al.* (1968) relataram que a migração do colóide para os linfonodos depende da integridade do mesmo, e da permeabilidade da cadeia linfática. Isto reforça nossos achados de que, linfonodos invadidos por células metastáticas tendem a não concentrar o radiofármaco ou há o desenvolvimento da drenagem contralateral. Dos 10 casos de drenagem homolateral com metástases histologicamente, 2 tinham metástases bilaterais.

Este fato parece não ter influenciado na drenagem homolateral, pois se tratavam de micrometástases. Estes resultados são opostos dos que encontramos quando não houve migração o que reforça nossos achados. WATKINSON *et al.* (1991) relataram migração do radiofármaco em dois casos clinicamente N0 porém histologicamente com metástases. Outros 4 casos os autores consideraram falsos-positivos, pois eram linfonodos histologicamente negativos para metástase e evidenciou-se migração do radionuclídeo, achados estes semelhantes aos deste estudo. ZUN & SCHEER (1965) encontraram acúmulo de colóide em linfonodos inflamatórios. KOCH *et al.* (1998) examinaram histologicamente 3 linfonodos que concentraram radiofármaco na linfocintilografia e todos eram benignos.

Taxas bem superiores das que encontramos neste estudo para os casos de presença microscópica de metástases linfonodais e migração foram descritas por TERUI *et al.* (1992), onde dos 15 casos histologicamente positivos para metástase em 14 a drenagem linfática pôde ser vista. Por outro lado nos seus casos histologicamente negativos, houve migração de 50% dos casos, taxa muito próxima da que encontramos neste estudo. Taxas um pouco mais altas das encontradas neste estudo foram descritas por KOCH *et al.* (1998), onde numa amostra de 5 casos, todos N0 clinicamente encontraram migração do radiofármaco e presença de metástase histopatológicas em 2 casos (40%). CHIESA *et al.* (2000) avaliaram 11 casos clinicamente N0 e em todos o radiofármaco demonstrou a drenagem linfática. Porém destes, apenas 3 (27%) continham metástase.

JANSEN *et al.* (2000) citaram problemas técnicos para a linfocintilografia de cabeça e pescoço como a rápida velocidade do radiofármaco pelos linfáticos levando a marcação de vários linfonodos que não são sentinelas. Linfonodos da cabeça e pescoço são pequenos e localizados algumas vezes em áreas de difícil acesso, como na glândula parótida, além da proximidade do linfonodo com o sítio primário. Este último fator pode causar uma não visualização dos linfonodos sendo casos dados como de não migração. Dos 30 pacientes analisados, 25 mostraram drenagem homolateral; 2 casos em que o tumor primário localizava-se na linha mediana, mostraram drenagem bilateral e em 3 casos não houve migração do radiofármaco, sendo estes histologicamente negativos para metástase. Em 8 pacientes os linfonodos sentinelas foram positivos para metástase.

Numa análise geral dos casos de migração homolateral exclusiva, os tumores de rebordo alveolar inferior e borda da língua, com tamanhos de 1,5 a 3,5cm, estadiados em T1 ou T2, com linfonodos clinicamente N0 e histologicamente negativos foram fatores que favoreceram a drenagem linfática homolateral exclusiva ao tumor primário.

A partir deste estudo cujo objetivo foi avaliar a migração de radiofármacos para linfonodos do pescoço, está sendo desenvolvido um trabalho para avaliação de linfonodos sentinelas em carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Os resultados para melanomas cutâneos e câncer de mama tem sido bem promissores (EGE, 1977; PIJPERS *et al.*, 1997; BOSTICK *et al.*, 1997; ESSNER, 1997 e JANSEN *et al.*, 2000). Deve-se considerar entretanto que a linfocintilografia

não é procedimento simples, e que a drenagem linfática da cabeça e pescoço é muito complexa dificultando a interpretação do resultado e a aplicação da técnica como procedimento de rotina em cirurgias de câncer de cabeça e pescoço. A metodologia usada diferiu da deste trabalho nos seguintes aspectos: neste exame será marcado na pele do paciente, com tinta para tatuagem, o local correspondente à localização do linfonodo sentinela (utilizando-se de uma fonte pontual externa). Após a linfocintilografia e marcação, o paciente é encaminhado ao centro cirúrgico onde será submetido a um esvaziamento supra-omo-hióideo (níveis cervicais I,II,III). O gama probe será utilizado para localização intra operatória do linfonodo sentinela. Após feito o esvaziamento serão conferidos com o probe, a peça e o leito cirúrgico quanto ao grau de emissão de radiação, este último para certificar da remoção de todos os linfonodos que emitiam radiação. Se não for observada captação anormal nos níveis IV e V, o tratamento cirúrgico será concluído. Por outro lado, nos casos em que se constatar captação de radiação naqueles níveis, os linfonodos serão removidos e examinados histologicamente.



## 7 – CONCLUSÃO

Nas condições em que foi realizado este trabalho podemos concluir que:

- 1 - O exame clínico foi o mais eficaz na detecção de metástases em linfonodos cervicais;
- 2 – A tomografia computadorizada, realizada em tomógrafo não helicoidal, não aumentou significativamente a eficácia do exame clínico na detecção de metástases em linfonodos cervicais;
- 3 – Quanto à linfocintilografia, houve identificação de drenagem linfática em 64,6% dos casos. Os fatores que favoreceram a drenagem homolateral foram: localização do tumor em rebordo alveolar inferior e borda da língua, distância maior que 1cm da linha mediana, tumores menores que 3,5cm, tumores de estágio T1 e T2, estágio clinicamente N0 e ausência histológica de metástases em linfonodos;
- 4 – Os fatores que mais influenciaram a drenagem bilateral foram a presença do tumor próximo ou na linha mediana e localização em soalho bucal;
- 5 – A linfocintilografia não registrou a drenagem em 35,4% dos casos. A localização retromolar, tumores maiores que 3,5cm, tumores de estágio T3 e T4, linfonodos clínicos e histologicamente metastáticos foram os fatores que mais favoreceram a não migração do radiofármaco.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

1. ADAMS, S. *et al.* Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. ***Eur J Nucl Med***, Berlin, v.25, n.9, p.1255-1260, 1998.
2. AGHA, N.H. *et al.* Technetium <sup>99m</sup> Dextran kit: formulation and biological behaviour. ***J Radioanalytical Nucl Chem***, Lousanne, v.132, n.1, p.77-84, 1989.
3. ALEX, J.C. *et al.* Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. ***Arch Otolaryngol Head Neck Surg***, Chicago, v.124, p.135-140, 1998.
4. AMBROSCH, P., BRINCK, U. Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. ***Oncology***, Basel, v.10, n.8, p.1221-1229, 1996.
5. \_\_\_\_\_ *et al.* Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. ***Head Neck***, New York, v.17, p.473-479, 1995.
6. ARAKI, K. *et al.* Computed tomography fo carcinoma of the upper gingiva and hard palate: correlation with the surgical and histopathological findings. ***Dentomaxillofac Radiol***, Goteborg, v.26, n.3, p.177-82, 1997.

---

\* De acordo com a NBR-6023 de 1989, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviaturas de periódicos de conformidade com a Base de Dados MEDLINE.

7. ARTHUR, K., FARR, H.W. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. **Am J Surg**, New York, v.124, p.489-492, 1972.
8. AUGUST, M., NGUYEN, M. Evaluation of metastatic neck disease by computed tomography. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v.23, n.5, p.290-293, 1994.
9. BALM, A.J. *et al.* Cytokeratin 18 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, Berlin, v.252, n.4/5, p.227-233, 1996.
10. BARBÉRIO, J.C. Produção de radionuclídeos. *In*: ROCHA, A.F.G., HARBERT, J.C. **Medicina nuclear** : bases. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1979. Cap.9, p.122-144.
11. BARBOSA, J.F. Cancer of the retromolar area: a study of twenty-eight cases with the presentation of a new surgical technique for their treatment. **Arch Otolaryngol**, Chicago, v.69, p.19-30, 1959.
12. BEAHR, O.H. *et al.* **Handbook for staging of cancer**. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, 1997. p.45-50.
13. BEENKEN, S.W. *et al.* T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. **Head Neck**, New York, v.21, n.2, p.124-130, 1999.
14. BELDER, A.N. Dextran. *In*: THE MERCK INDEX : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. New Jersey : Merck, 1990. p.449-454.

15. BERGMAN, S.A. *et al.* Accuracy of clinical examination versus computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v.52, n.12, p.1236-1239, 1994.
16. BERGQVIST, L., STRAND, S., PERSSON, B.R.R. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. **Semin Nucl Med**, Orlando, v.8, n.1, p.9-19, 1983.
17. BOSTICK, P. *et al.* Intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma of the head and neck. **Am J Surg**, New York, v.174, n.5, p.536-539, 1997.
18. BOURHIS, J. Correlation between p53 gene expression and tumor-cell proliferation in oropharyngeal cancer. **Int J Cancer**, New York, v.57, p.458-462, 1994.
19. BRENNAN, J.A. *et al.* Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, Waltham, v.332, p.712-717, 1995.
20. BYERS, R.M. *et al.* Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? **Head Neck**, New York, v.20, p.138-144, 1998.
21. \_\_\_\_\_. *et al.* Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. **Head Neck**, New York, v.19, n.1, p.14-19, 1997.

22. CAPACCIO, P. *et al.* Cyclin D1 expression is predictive of occult metastases in head and neck cancer patients with clinically negative cervical lymph nodes. **Head Neck**, New York, v.22, n.3, p.234-240, 2000.
23. CARTER, R.L. *et al.* Radical neck dissections for squamous cell carcinomas: pathological findings and their clinical implications with particular reference to transcapsular spread. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, New York, v.13, p.825-832, 1987.
24. \_\_\_\_\_. *et al.* Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. **Am J Surg**, New York, v.150, p.495-499, 1985.
25. CARVALHO, A.L. *et al.* Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.126, p.410-412, 2000.
26. CERIANI, J. *et al.* El dextrano X 500. <sup>99m</sup>Tc en linfocintilografia abdominal. **Acta Bioquim Clin Latinoam**, La Plata, v.18, n.2, p.345-351, 1984.
27. CHIESA, F. *et al.* Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? **Surgery**, Saint Louis, v.128, n.1, p.16-21, 2000.
28. CLOSE, L.G. *et al.* Computed tomographic evaluation of regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and oropharynx. **Head Neck**, New York, v.11, n.4, p.309-317, 1989.
29. COPELAND, M.M. An evaluation of neck dissection associated with other radical procedures for the treatment of cancer in the head and neck. **Ann Surg**, Philadelphia, v.141, p.910-939, 1955.

30. CROLL, M.N., BRADY, L.W., DADPARVAR, S. Implications of lymphoscintigraphy in oncologic practice: principles and differences Vis-a-Vis other imaging modalities. **Semin Nucl Med**, Orlando, v.8, n.1, p.4-8, 1983.
31. CRUZ, I.B. *et al.* P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. **J Pathol**, Sussex, v.184, n.4, p.360-368, 1998.
32. CURTIN, H.D. *et al.* Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. **Radiology**, Oak Brook, v.207, n.1, p.123-130, 1998.
33. DHAWAN, I.K. *et al.* Carcinoma of buccal mucosa: incidence of regional lymph node involvement. **Indian J Cancer**, Bombay, v.30, p.176-180, 1993.
34. DiNARDO, L.J. Lymphatics of the submandibular space: an anatomic, clinical, and pathologic study with applications to floor-of-mouth carcinoma. **Laryngoscope**, Saint Louis, v.108, n.2, p.206-216, 1998.
35. DON, D.M. *et al.* Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Laryngoscope**, Saint Louis, v.105, p.669-674, 1995.
36. DOOMS, G.C. *et al.* Magnetic resonance imaging of the lymph nodes: comparison with CT. **Radiology**, Oak Brook, v.153, n.3, p.719-728, 1984.
37. DURKIN, K.H. An improved technique for the study of lymph nodes in surgical specimens. **Ann Surg**, Philadelphia, v.191, p.419-429, 1980.

38. EBERBACH, M.A. *et al.* Utility of lymphoscintigraphy in directing surgical therapy for melanomas of head, neck, and upper thorax. ***Surgery***, Saint Louis, v.102, p.433-442, 1987.
39. EGE, G. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients. ***Int J Radiat Oncol Biol Phys***, New York, v.2, p.755-761, 1977.
40. ESHIMA, E. *et al.* Technetium-99m-Sulfur Colloid for lymphoscintigraphy; effects of preparation parameters. ***J Nucl Med***, New York, v.37, p.1575-1578, 1996.
41. ESSNER, R. The role of lymphoscintigraphy and sentinel node mapping in assessing patient risk in melanoma. ***Semin Oncol***, Orlando, v.24, n.1, p.8-10, 1997.
42. FAVA, A.S. ***Fatores clínicos e histopatológicos que contribuem para a metástase cervical do carcinoma epidermóide de língua e soalho bucal: estudo de 133 casos.*** São Paulo, 1994. 93p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
43. FEINMESSER, R. *et al.* Metastatic neck disease; a clinical/radiographic/pathologic correlative study. ***Arch Otolaryngol Head Neck Surg***, Chicago, v.113, p.1307-1310, 1987.
44. \_\_\_\_\_. *et al.* Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection. ***Head Neck***, New York, v.14, p.173-176, 1992.
45. FLETCHER, R.H., FLETCHER, S.W., WAGNER, E.H. Diagnóstico. In: \_\_\_\_\_, SUZANNE, W., WAGNER, E.H. ***Epidemiologia clínica : elementos essenciais.*** 3.ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 1996. Cap.3, p.52-83.

46. FRIEDMAN, M. *et al.* Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. **Laryngoscope**, Saint Louis, v.103, p.854-856, 1993.
47. FRIEDMAN, M. *et al.* Rationale for elective neck dissection in 1990. **Laryngoscope**, Saint Louis, v.100, p.54-59, 1990.
48. GASPARINI, G. *et al.* Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastasis in head and neck squamous cells carcinoma. **Int J Cancer**, New York, v.55, p.739-744, 1993.
49. GRANDI, C. *et al.* Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. **Head Neck Surg**, New York, v.8, p.67-73, 1985.
50. GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Tratado de fisiologia média**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap. 16: A microcirculação e o sistema linfático: trocas de líquido intersticial e fluxo da linfa. p.167-179.
51. HAAGENSEN, C.D. *et al.* **The lymphatics in cancer**. Philadelphia : Saunders, 1972.
52. HADDADIN, K.J. *et al.* Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. **Head Neck**, New York, v.21, n.6, p.517-525, 1999.
53. HAMAKAWA, H. *et al.* Cytokeratin expression in squamous cell carcinoma of the lung and oral cavity. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Saint Louis, v.85, n.4, p.438-443, 1998.

54. HENZE, E. *et al.* Tc-99m Dextran: a new blood-pool-labeling agent for radionuclide angiocardiology. **J Nucl Med**, New York, v.23, p.348-353, 1982.
55. HERRERIAS, R. *et al.* <sup>99m</sup>Tc-Dextran-70. Preparation and quality control. **J Nucl Med**, New York, v.24, n.1, p.394-396, 1993.
56. HEYDEN, A. *et al.* Cytokeratins as epithelial differentiation markers in premalignant and malignant oral lesions. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v.21, p.7-11, 1992.
57. HILLSAMER, P.J. *et al.* Improving diagnostic accuracy of cervical metastases with computed tomography and magnetic resonance imaging **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.116, p.1297-1301, 1990.
58. HO, C.M. *et al.* Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. **Head Neck**, New York, v.14, n.5, p.359-363, 1992.
59. HOUCK, J.R., MEDINA, J.E. Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of the head and neck. **Semin Surg Oncol**, New York, v.11, p.228-239, 1995.
60. JANSEN, L. *et al.* Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. **Head Neck**, New York, v.22, p.27-33, 2000.
61. KAZEM, I. *et al.* Clinical evaluation of lymph node scanning utilizing colloidal gold-198. **Radiology**, Oak Brook, v.90, p.905-911, 1968.
62. KLUTMANN, S. *et al.* Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. **J Nucl Med**, New York, v.40, n.5, p.766-782, 1999.

63. KOCH, W.M. *et al.* Gamma Probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. ***Arch Otolaryngol Head Neck Surg***, Chicago, v.124, p.455-459, 1998.
64. KOWALSKI, L.P. Câncer de cabeça e pescoço: estado atual e perspectivas futuras. ***Ambito Hosp***, São Paulo, v.2, p.13-25, 1994.
65. \_\_\_\_\_. Carcinoma da boca: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. ***Acta AWHO***, São Paulo, v.10, n.3, p.128-134, 1991.
66. \_\_\_\_\_. ***Importância prognóstica e terapêutica dos padrões de distribuição da metástase linfonodal no carcinoma espinocelular do andar inferior da boca.*** São Paulo, 1996. 369p. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
67. \_\_\_\_\_, MEDINA, J.E. Nodal Metastases: predictive factors. ***Otolaryngol Clin North Am***, Philadelphia, v.31, n.4, p.621-637, 1998.
68. \_\_\_\_\_, HASHIMOTO, I., MAGRIN, J. End results of 114 extended “commando” operations for retromolar trigone carcinoma. ***Am J Surg***, New York, v.166, p.374-379, 1993a.
69. \_\_\_\_\_. *et al.* Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. ***Head Neck***, New York, v.21, p.104-110, 1999.
70. \_\_\_\_\_. *et al.* Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. ***Head Neck***, New York, v.22, p.207-214, 2000.
71. \_\_\_\_\_. *et al.* Squamous cell carcinoma of the tongue: a review of 629 patients treated at a single institution. ***South Am J Cancer***, v.1, n.4, p.245-254, 1997.

72. KOWALSKI, L.P. *et al.* Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors: survival results in 212 cases. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.119, p.958-963, 1993b.
73. LAWRENCE, K.B., MURRAY, J.E., FRIEDMAN, P. Influence of cervical lymph node metastases on therapy and prognosis of lingual cancer. **Am J Surg**, New York, v.108, p.461-464, 1964.
74. LEEMANS, C.R. *et al.* Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. **Cancer**, Philadelphia, v.73, n.1, p.187-190, 1994.
75. LIMA, E., TREVISAN, S. Medicina nuclear em oncologia. *In*: BRENTANI, M.M. *et al.* **Bases da oncologia**. São Paulo: Lemar, 1998. Cap.16, p.313-350.
76. LYDIATT, D.D. *et al.* Computed tomography and magnetic resonance imaging of cervical metastasis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Rochester, v.101, n.4, p.422-425, 1989.
77. MADISON, M.T. *et al.* Radiologic diagnosis and staging of head and neck squamous cell carcinoma. **Radiol Clin North Am**, Philadelphia, v.32, n.1, p.163-181, 1994.
78. MAGRIN, J., KOWALSKI, L.P. Complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a esvaziamento cervical radical bilateral simultâneo. **Acta Oncol Bras**, São Paulo, v.16, n.1, p.3-11, 1996.
79. MANCUSO, A.A. *et al.* Computed tomography of cervical and retropharyngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. **Radiology**, Oak Brook, v.148, p.715-723, 1983.

80. MANCUSO, A.A. *et al.* CT of cervical lymph node cancer. **AJR Am J Roentgenol**, Springfield, v.136, p.381-385, 1980.
81. McDONALD, L.A., WALKER, D.M., GIBBINS, J.R. Cervical lymph node involvement in head and neck cancer detectable as expression of a spliced transcript of type II keratin K5. **Oral Oncol**, Oxford, v.34, p.276-283, 1998.
82. McLAUGHLIN, M.P. *et al.* Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Head Neck**, New York, v.17, p.190-198, 1995.
83. MOREAU, P., GOFFART, Y., COLLIGNON, J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes: a clinical, computed tomographic, pathologic correlative study. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.116, p.1190-1193, 1990.
84. MORTON, D.L. *et al.* Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. **J Clin Oncol**, New York, v.11, n.9, p.1751-1756, 1993.
85. MUKHERJI, S.K. *et al.* Squamous cell carcinomas that arise in the oral cavity and tongue base: can CT help predict perineural or vascular invasion? **Radiology**, Oak Brook, v.198, n.1, p.157-162, 1996.
86. NAGAI, M.A. *et al.* TP53 mutations in upper aerodigestive squamous cell carcinomas from a group of Brazilian patients. **Am J Surg**, New York, v.170, p.492-494, 1995.

87. NAKAYAMA, E. *et al.* Detection of bone invasion by gingival carcinoma of the mandible: a comparison of intraoral and panoramic radiography and computed tomography. ***Dentomaxillofac Radiol***, Goteborg, v.28, n.6, p.351-356, 1999.
88. NGUYEN, C. *et al.* Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. ***Head Neck***, New York, v.16, n.1, p.58-63, 1994.
89. O'BRIEN, C.J. *et al.* Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. ***Am J Surg***, New York, v.170, p.461-466, 1995.
90. \_\_\_\_\_, *et al.* The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. ***Arch Otolaryngol Head Neck Surg***, Chicago, v.126, p.360-365, 2000.
91. OGDEN, G.R. *et al.* Assessment of p53 protein expression in normal, benign and malignant oral mucosa. ***J Pathol***, Sussex, v.166, n.4, p.389-394, 1992.
92. OGURA, I., AMAGASA, T., MIYAKURA, T. Correlation between tumor consistency and cervical metastasis in tongue carcinoma. ***Head Neck***, New York, v.22, n.3, p.229-233, 2000.
93. OKAMOTO, M. *et al.* Cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. ***J Craniomaxillofac Surg***, Stuttgart, v.16, n.1, p.31-34, 1988.

94. PARISE JR., O. *et al.* Ácido dimercaptosuccínico pentavalente – DMSA (V) – e hexakis metoxiisobutilnitrile – MIBI – na detecção do câncer de cabeça e pescoço. **Acta Oncol Bras**, São Paulo, v.15, p.184-189, 1995.
95. PIJPERS, R. *et al.* Impact of lymphoscintigraphy on Sentinel Node identification with Technetium-99m-Colloidal Albumin in breast cancer. **J Nucl Med**, New York, v.38, n.3, p.366-368, 1997.
96. PITMAN, K.T. *et al.* Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.124, p.790-793, 1998.
97. RASSEKH, C.H., JOHNSON, J.T., MYERS, E.N. Accuracy of intraoperative staging of the N0 neck in squamous cell carcinoma. **Laryngoscope**, Saint Louis, v.105, p.1334-1336, 1995.
98. RIGHI, P.D. *et al.* Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. **Head Neck**, New York, v.19, n.7, p.604-610, 1997.
99. ROUVIÈRE, H. **Anatomic des lymphatiques de l'homme**. Paris : Masson, 1932.
100. SANTOS, L.R.M. *et al.* Squamous-cell carcinoma of the lower lip: a retrospective study of 58 patients. **Rev Paul Med**, São Paulo, v.114, n.2, p.1117-1126, 1996.
101. SATO, T. *et al.* Clinical evaluation of lymphoscintigraphy with a new technetium compound for metastatic cervical lymphadenopathy. **Dentomaxillofacial Radiol**, Goteborg, v.29, p.230-237, 2000.

102. SCHAEFER, S. *et al.* Computed tomographic assessment of squamous cell carcinoma of oral and pharyngeal cavities. **Arch Otolaryngol**, Chicago, v.108, n.11, p.688-692, 1982.
103. SCHWARTZ, G.J. *et al.* Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Head Neck**, New York, v.22, n.1, p.34-41, 2000.
104. SCULLY, C. *et al.* Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications. **Oral Oncol**, Oxford, v.36, p.404-413, 2000.
105. SHAFER, W.G., HINE, M.K., LEVY, B.M. Tumores benignos e malignos da cavidade oral. *In:* \_\_\_\_\_. **Patologia bucal**. 4ed. Rio de Janeiro : Interamericana, 1987. Cap.2, p.70-183.
106. SHAH, J.P., CANDELA, F.C., PODDAR, A.K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. **Cancer**, Philadelphia, v.66, p.109-113, 1990.
107. SHERMAN, A.I., TER-POGOSSIAN, M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. **Cancer**, Philadelphia, v.6, p.1238-1240, 1953.
108. SICHER, H., Du BRUL, E.L. Sistema linfático. *In:* \_\_\_\_\_. **Anatomia bucal**. Rio de Janeiro : Guanabara, 1977. p.346-355.
109. SIGAL, R. *et al.* CT and MR imaging of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. **Radiographics**, Easton, v.16, n.4, p.787-810, 1996.

110. SOM, P.M. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. **AJR Am J Roentgenol**, Springfield, v.158, n.5, p.961-969, 1992.
111. \_\_\_\_\_. Lymph nodes of the neck. **Radiology**, Oak Brook, v.165, p.593-600, 1987.
112. STERN, W.B.R. *et al.* Computed tomography of the clinically negative neck. **Head Neck**, New York, v.12, p.109-113, 1990.
113. STEVENS, M.H. *et al.* Computed tomography of cervical lymph nodes: staging and management of head and neck cancer. **Arch Otolaryngol**, Chicago, v.111, p.735-739, 1985.
114. TERUI, S. *et al.* Lymphoscintigraphy of head-and-neck cancer. **Angiology**, Baltimore, p.925-932, nov. 1992.
115. TESTUT, L., LATARJET, A. **Tratado de Anatomia Humana**. Barcelona: Salvat, 1988. v.2. Cap.3: Linfáticos y grupos ganglionares. p.531-564.
116. TORLONI, H. Registro dos exames de peças cirúrgicas: esvaziamento cervical. **Rev Paul Med**, São Paulo, v.51, p.387-391, 1957.
117. TRASERRA, J. *et al.* Adenopatias cervicales metastasicas. *In*: REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y PATOLOGÍA CERVICO-FACIAL, 23., Madrid, 1980. Madrid : Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cerrvico-Facial, 1980.

118. TYEBBES, G.W.A. *et al.* P53 tumor suppressor gene as a clonal marker in head and neck squamous cell carcinoma: P53 mutations in primary tumor and matched lymph node metastases. ***Oral Oncol***, Oxford, v.35, p.384-389, 1999.
119. UMEDA, M. *et al.* Criteria for diagnosing lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a study of the relationship between computed tomographic and histologic findings and outcome. ***J Oral Maxillofac Surg***, Philadelphia, v.56, n.5, p.585-595, 1998.
120. VAIDYA, M.M. *et al.* Cytokeratin expression in precancerous lesions of the human oral cavity. ***Oral Oncol***, Oxford, v.34, n.4, p.276-283, 1998.
121. \_\_\_\_\_. *et al.* Cytokeratin expression in squamous cell carcinomas of the tongue and alveolar mucosa. ***Eur J Cancer B Oral Oncol***, New York, v.32B, n.5, p.333-336, 1996.
122. VALDÉS, R.A. *et al.* Correlative <sup>201</sup>Tl SPECT, MRI and ex vivo <sup>201</sup>Tl uptake in detecting and characterizing cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma. ***J Nucl Med***, New York, v.40, n.9, p.1414-1419, 1999.
123. VAN DEN BREKEL, M.W.M., CASTELIJNS, J.A., SNOW, G.B. The role of modern imaging studies in staging and therapy of head and neck neoplasms. ***Semin Oncol***, Orlando, v.21, p.340-348, 1994.
124. \_\_\_\_\_. *et al.* Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. ***Radiology***, Oak Brook, v.177, p.379-384, 1990.
125. \_\_\_\_\_. *et al.* Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. ***Eur Arch Otorhinolaryngol***, Berlin, v.249, n.6, p.349-353, 1992.

126. VIRAG, M.M., BUNAREVIÉ, A., ALJINOVIÉ, N. Recurrences of oral cancer due to discontinuous periosteal involvement. ***Am J Surg***, New York, v.162, p.388-392, 1991.
127. WAHI, P.N. *et al.* ***Histological typing of oral and oropharyngeal tumours***. Geneva : World Health Organization, 1971.
128. WANEBO, H.J., HARPOLE, D., TEATES, D. Radionuclide Lymphoscintigraphy with technetium 99m antimony sulfide colloid to identify lymphatic drainage of cutaneous melanoma at ambiguous sites in the head and neck and trunk. ***Cancer***, Philadelphia, v.55, p.1403-1413, 1985.
129. WARREN, S., GATES, O. Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. ***Am J Cancer***, New York, v.16, p.1358-1414, 1932.
130. WATKINSON, J.C. *et al.* Metastatic squamous carcinoma in the neck: an anatomical and physiological study using CT and SPECT  $^{99}\text{Tc}^m$  (V) DMSA. ***Br J Radiol***, London, v.64, n.766, p.909-914, 1991.
131. WELLS, K.E. *et al.* The use of lymphoscintigraphy in melanoma of the head and neck. ***Plast Reconstr Surg***, Baltimore, v.93, n.4, p.757-761, 1994.
132. WILKINSON, E.J., HAUSE, L. Probatility in lymph node sectioning. ***Cancer***, Philadelphia, v.33, n.5, p.1269-1274, 1974.
133. WOODS, J.E., FREEDMAN, A.M., BROWN, M.L. Lymphoscintigraphy as a guide to treatment in malignant melanoma. ***Ann Plast Surg***, Boston, v.22, n.2, p.150-155, 1989.

134. WOOLGAR, J.A. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence histopathological features and clinical implications. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v.37, n.3, p.181-186, 1999.
135. \_\_\_\_\_, SCOTT, J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. **Head Neck**, New York, v.17, p.463-472, 1995.
136. WOOLGAR, J.A. *et al.* Pathological findings in clinically false-negative and false-positive neck dissections for oral carcinoma. **Ann R Coll Surg Engl**, London, v.76, p.237-244, 1994.
137. YANG, K.A. *et al.* Quality control of <sup>99m</sup>Tc-labeled dextran for lymphoscintigraphy. **Eur J Nucl Med**, Berlin, v.25, p.21-23, 1989.
138. YOUSEM, D.M. *et al.* Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. **Radiology**, Oak Brook, v.182, n.3, p.753-759, 1992.
139. ZARIWALA, M. *et al.* P53 gene mutations in oropharyngeal carcinomas: a comparison of solitary and multiple primary tumours and lymph-node metastases. **Int J Cancer**, New York, v.56, p.807-811, 1994.
140. ZITSCH, R.P. *et al.* Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. **Head Neck**, New York, v.21, n.5, p.447-453, 1999.
141. ZUN, W.K., SCHEER, K.E. Scintigraphic and dynamic studies of the lymphatic system with radio-colloids. **Minerva Nucl**, Torino, v.9, p.390-398, 1965.

## ANEXO

### FICHA CLÍNICA

1. RGH

2. SEXO (1) MAS. (2) FEM.

3. IDADE

4. TEMPO DE HISTÓRIA (MESES)

5. (0) NÃO TAB./ Ñ ET. (1) TABAGISTA (2) ETILISTA

6. LOCALIZAÇÃO DO TUMOR (C.I.D.- O)

7. EXTENSÃO DO TUMOR

(0) NÃO (1) LÍNGUA (2) SOALHO (3) GENGIVA INF. (4) GENGIVA SUP.

(5) RETROMOLAR (6) BOCHECHA (7) PALATO MOLE (8) AMIGDALA

(9) OUTROS

8. TAMANHO DO TUMOR EM CM

9. RELAÇÃO A LINHA MÉDIA

(1) DISTA > 1CM (2) DISTA < 1CM (3) CHEGA SEM ULTRAPASSAR

(4) ULT<1CM (5) ULT> 1CM

10. TUMOR (T) (1) T1 (2) T2 (3)T3 (4)T4

11. PESCOÇO CLÍNICO

(0) NO (1)N1 (2)N2A (3)N2B (4)N2C (5)N3

12. NÍVEIS ACOMETIDOS CLINICAMENTE HOMOLATERAL

(0) 0 (1) UM (2) DOIS (3) TRES (4)QUATRO (5) CINCO (6) SEIS

13. NÍVEIS ACOMETIDOS CLINICAMENTE CONTRA-LATERAL

(0) 0 (1) UM (2) DOIS (3) TRES (4)QUATRO (5) CINCO (6) SEIS

14. DIÂMETRO DO MAIOR LINFONODO HOMOLATERAL (EM CM)

15. DIÂMETRO DO MAIOR LINFONODO CONTRA-LATERAL (EM CM)

16. ESTADIAMENTO CLÍNICO

(1) ECI (2) EC2 (3) EC3 (4) EC4

17. DATA DA CIRURGIA

18. TIPO DE CIRURGIA

(1) GLOS. PARCIAL (2) PG. (3)PGM (4) RETROM. (5) BUCOFAR.

(6) GLOS. SUBTOTAL / TOTAL (7) RESS. OROF. VIA MAND. MED. (8) OUTRA

19. TIPO DE ESVAZIAMENTO

(0) Ñ ESV. (1) E.R.UNIL. (2) E.R.BIL. (3) E.S.H.UNIL. (4) E.S.H.BIL.

(5) E.S.H. + E.C. (6) E.J.C. UNIL. (7) E.J.C.BIL.

20. NÚMERO DE LINFONODOS DISSECADOS HOMOLATERAL

21. NÚMERO DE LINFONODOS DISSECADOS CONTRA-LATERAL

22. NÚMERO DE LINFONODOS COMPROMETIDOS HOMOLATERAL

23. NÚMERO DE LINFONODOS COMPROMETIDOS CONTRA-LATERAL

24. TRASPOSIÇÃO CAPSULAR

25. TRATAMENTO ADJUVANTE

(0) NÃO (1) RADIOTERAPIA (2) QUIIMIOTERAPIA

26. DOSE DA RADIOTERAPIA NO PRIMÁRIO

27. DOSE DA RADIOTERAPIA NA REGIÃO CERVICAL

28. LINFOCINTILOGRAFIA

(0) NÃO MIGROU (1) MIGROU HOMOLATERAL (2) MIGROU CONTRA-LATERAL

29. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

(0) NÃO EVIDENCIOU (1) HOMOLATERAL (2) CONTRA-LATERAL

30. NÍVEIS ACOMETIDOS VIZUALIZADOS PELA TC HOMOLATERAL

(1) N1 (2) N2 (3) N3 (4) N4 (5) N5 (6) N6

31. NÍVEIS ACOMETIDOS VIZUALIZADOS PELA TC CONTRA-LATERAL

(1) N1 (2) N2 (3) N3 (4) N4 (5) N5 (6) N6

32. DATA DO SEGUNDO PRIMÁRIO

33. LOCAL DO SEGUNDO PRIMÁRIO (C.I.D.O)

34. RECORRÊNCIA

(0) NÃO TEVE (1) LOCAL (2) PESCOÇO HOMOLATERAL (3) PESCOÇO CONTRA-LATERAL (4) DISTÂNCIA

35. DATA DA RECORRÊNCIA

36. DATA DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

37. STATUS

(1) VIVO ASSINTOMÁTICO (2) VIVO COM DOENÇA (3) MORTE PÓS OPERATÓRIA (4) MORTE PELO CÂNCER (5) MORTE POR OUTRAS CAUSAS (6) PERDIDO DE VISTA