

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

WAGNER GUIARD THAUMATURGO JUNIOR

**ANÁLISE PROGNÓSTICA DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES COM
CARCINOMA ESPINOCELULAR EM CAVIDADE ORAL SUBMETIDOS A
ESVAZIAMENTO CERVICAL**

**CAMPINAS
2025**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

WAGNER GUIARD THAUMATURGO JUNIOR

**ANÁLISE PROGNÓSTICA DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES COM
CARCINOMA ESPINOCELULAR EM CAVIDADE ORAL SUBMETIDOS A
ESVAZIAMENTO CERVICAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Escola de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas como exigência para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Luís Braga de Aquino

Co-orientadora: Profa. Dra. Vania Aparecida
Leandro Merhi

**CAMPINAS
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI
Gerador de fichas catalográficas da Universidade PUC-Campinas
Dados fornecidos pelo(a) autor(a).

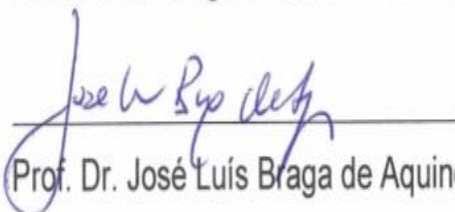
J95a	<p>Guisard Thaumaturgo Junior, Wagner</p> <p>ANÁLISE PROGNÓSTICA DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES COM CARCINOMA ESPINOCELULAR EM CAVIDADE ORAL SUBMETIDOS A ESVAZIAMENTO CERVICAL / Wagner Guisard Thaumaturgo Junior. - Campinas: PUC-Campinas, 2025.</p> <p>55 f.</p> <p>Orientador: José Luís Braga de Aquino. Coorientador: Vania Aparecida Leandro Merhi</p> <p>Tese (Mestrado em Ciências da saúde- Cirurgia de Cabeça e Pescoço) - Programa de Pós- Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde , Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2025. Inclui bibliografia.</p> <p>1. Câncer de cavidade oral. 2. Densidade linfonodal. 3. Esvaziamento cervical. I. Braga de Aquino, José Luís . II. Aparecida Leandro Merhi, Vania III. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. Programa de Pós- Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde . IV. Título.</p>
------	--

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
NOME COMPLETO DO AUTOR
TÍTULO E SUBTÍTULO COMPLETOS

Dissertação defendida e aprovada em 26 de Junho de 2025
pela Comissão Examinadora.

ANÁLISE PROGNÓSTICA DA DENSIDADE LINFONODAL DE
PACIENTES COM
CARCINOMA ESPINOCELULAR EM CAVIDADE ORAL
SUBMETIDOS A ESVAZIAMENTO CERVICAL

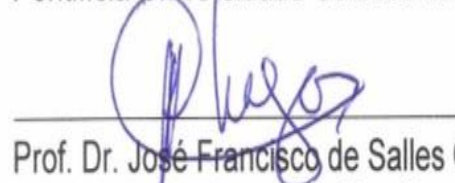
Mestrando: Wagner Guisard Thaumaturgo Júnior



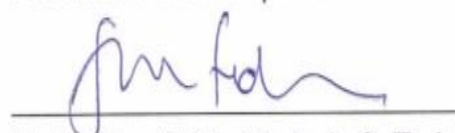
Prof. Dr. José Luís Braga de Aquino

Orientador(a) da Dissertação e Presidente da Comissão
Examinadora

Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dr. José Francisco de Salles Chagas
Faculdade São Leopoldo Mandic



Profa. Dra. Glória Maria A. S. Tedrus
Pontifícia Universidade Católica de Campinas

AGRADECIMENTOS

A Deus, criador de tudo, que me concedeu a honra de chegar até este momento.

À minha família, em especial à minha esposa, Juliana, e ao meu filho, Miguel, que, além de todo apoio durante minha formação acadêmica e profissional, são minha motivação para continuar estudando, me aprimorando e me dedicando ao aprendizado na ciência e na vida, estando sempre ao meu lado nos momentos mais desafiadores e me estimulando sempre a buscar o meu melhor. São eles o meu suporte e alicerce para tudo o que eu faço e por causa deles cada dia me sinto mais motivado.

À minha mãe, Sandra, uma mulher de força e honra, que me ensinou desde o ventre a importância do aprendizado, da educação e do respeito ao próximo. Mesmo tendo vindo de uma família simples, ela foi a primeira pessoa da nossa família a se graduar em uma universidade – não apenas uma, mas duas vezes durante sua vida -, me ensinando que mudanças de rumo e formação profissional não têm limite de idade, gênero ou classe social.

Ao meu pai, Wagner, talvez aquele que mais me aconselhou e estimulou a estudar; que, mesmo na vigência de enormes dificuldades, se propôs a se desfazer dos seus sonhos para que eu concluísse minha formação profissional e que mesmo após eu ter concluído a graduação, continuou me estimulando para que eu seguisse estudando e me preparando.

Ao meu falecido avô Walter, aquele de quem herdei o amor pela docência e que durante a vida foi reitor da universidade na qual me formei. Ver, desde criança, suas fotos lecionando despertou em mim o desejo de ser aquele que estuda e repassa o conhecimento ao próximo.

Dentre os muitos professores que tive, alguns se destacaram de maneira ímpar. Agradeço à Dra. Gabriella Mendes, que me ensinou muito além dos livros e das técnicas cirúrgicas; também a amar, respeitar e acolher os meus pacientes, sendo um exemplo de médica, professora, cirurgiã e mãe.

Ao meu professor, orientador e guia na Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Prof. Dr. José Luiz Braga de Aquino, que me ensinou a maior parte do que sei na área e em pesquisa científica; um homem de paixão inigualável pela cirurgia, referência para diversos profissionais do país, e de quem tive a honra de permanecer como pupilo nos últimos quatro anos. Professor, o senhor é meu exemplo de dedicação profissional pelo cirurgião e educador dedicado que é.

À Profa. Dra. Vania, minha coorientadora, por sua dedicação e auxílio na escrita desta tese, me ajudando a atingir minhas metas e me estimulando na produção científica.

A todos os professores e amigos do serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da PUC-Campinas que fizeram parte da minha formação, Dr. Douglas Alexandre, Dr. Felipe Raule, Dr. João Paulo Zenun, Dr. Luís Brandi Filho, Dr. Marcelo Said, Dr. Wellington Arruda e Dra. Thalita Ruba. Sou grato a todos por cada momento que vivemos juntos.

RESUMO

Introdução: Usualmente, utiliza-se o estadiamento TNM para avaliar, direcionar e conduzir o prognóstico de pacientes com carcinoma espinocelular em cavidade oral. No entanto, análises mais aprofundadas das características tumorais e linfonodais se fazem necessárias para adequar os tratamentos visando otimiza lós. Nos últimos anos, o conceito de densidade linfonodal tem sido estudado como possível variável independente com relação direta na sobrevida do paciente, sendo esse um fator isolado de pior prognóstico de acordo com pesquisas já realizadas. **Objetivo:** Analisar a relação entre densidade linfonodal e sobrevida de pacientes com carcinoma espinocelular em cavidade oral. **Métodos:** Trata se de um estudo longitudinal e retrospectivo a partir da análise dos prontuários de pacientes atendidos no serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital PUC-Campinas entre os anos de 2016 e 2024 que foram submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular em cavidade oral. Sendo avaliados 250 prontuários e selecionados 31 destes para o estudo, devido aos critérios de inclusão e exclusão. Dados relacionados ao paciente e ao tumor primário, como: idade, sexo, cor, tabagismo, etilismo, características anatomopatológicas e status linfonodal, foram correlacionados com o tempo de sobrevida global. **Resultados:** Verificou-se que 96,8% dos pacientes participantes desta pesquisa eram do sexo masculino. A média de idade observada foi de 57,87 anos, sendo a maioria dos pacientes brancos, tabagistas e etilistas. Foi encontrada relevância entre a cor da pele e um pior prognóstico dos pacientes. A taxa de mortalidade deste estudo foi de 35,5% e a sobrevida global média dos pacientes foi de 1,25 anos, e não foi encontrada relevância estatística sobre esse fator. Identificou-se que 64,5% dos pacientes apresentavam tumores em estágio T avançado. Foi verificada ainda uma significância entre o tipo de esvaziamento realizado e o número total de linfonodos ressecados, sendo que a margem estava exígua ou comprometida em 42% dos pacientes. **Conclusão:** A densidade linfonodal apresenta, na literatura, relevância estatística que sustenta sua importância na sobrevida global e no prognóstico dos pacientes. Neste estudo não foi encontrado tal relevância. **Palavras-chave:** Câncer de cavidade oral. Densidade linfonodal. Esvaziamento cervical.

ABSTRACT

Introduction: The TNM staging system is commonly used to assess, guide, and determine the prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. However, more in-depth analyses of tumor and lymph node characteristics are necessary to optimize treatment strategies. In recent years, the concept of lymph node density has been studied as a potential independent variable directly associated with patient survival, being considered an isolated factor of poor prognosis according to previous research. **Objective:** To analyze the relationship between lymph node density and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Methods:** This is a longitudinal and retrospective study based on the analysis of medical records from patients treated at the Head and Neck Surgery Department of PUC-Campinas Hospital between 2016 and 2024, who underwent neck dissection surgery due to squamous cell carcinoma of the oral cavity. A total of 250 medical records were reviewed, and 31 were selected for the study based on inclusion and exclusion criteria. Data related to the patient and the primary tumor—such as age, sex, skin color, smoking, alcohol consumption, histopathological characteristics, and lymph node status—were correlated with overall survival time. **Results:** It was found that 96.8% of the patients included in this study were male. The mean age was 57.87 years, with most patients being white, smokers, and alcohol consumers. A statistically significant correlation was found between skin color and poorer patient prognosis. The mortality rate in this study was 35.5%, and the mean overall survival was 1.25 years, with no statistically significant association found for this variable. A total of 64.5% of patients had tumors at an advanced T stage. A significant relationship was also observed between the type of neck dissection performed and the total number of lymph nodes resected. Surgical margins were narrow or compromised in 42% of the patients. **Conclusion:** Lymph node density has shown statistical significance in the literature, supporting its importance in overall survival and prognosis of patients. However, this study did not find such significance.

Keywords: Oral cavity cancer. Lymph node density. Neck dissection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração do cálculo da densidade linfonodal	26
Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global	33

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 –	Estadiamento de carcinoma de cavidade oral	25
Tabela 1 –	Características gerais da população estudada	28
Tabela 2 –	Características do exame anatomopatológico	29
Tabela 3A –	Análise descritiva e comparações das variáveis entre pacientes que evoluíram para óbito ou não	31
Tabela 3B –	Análise descritiva e comparações das variáveis entre pacientes que evoluíram para óbito ou não: características do exame anatomopatológico	32
Tabela 4 –	Resultados das regressões de Cox para estudo dos fatores associados ao óbito	33
Tabela 5 –	Análise descritiva e comparações entre tipo de esvaziamento	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CEC	Carcinoma Espinocelular
CECO	Carcinoma Espinocelular Cavidade Oral
ECRM	Esvaziamento Cervical Modificado
ECS	Esvaziamento Cervical Seletivo
ECSOH	Esvaziamento Cervical Supra Omohioideo
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	Índice de Densidade Linfonodal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRPC	Proteína Prion Celular
PUC-CAMPINAS	Pontifícia Universidade Católica de Campinas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral	21
3.2 Objetivos específicos	21
4 MÉTODOS	22
4.1 Descrição e caracterização do estudo e dos participantes da pesquisa	22
4.2 Critérios de inclusão	22
4.3 Critérios de exclusão.....	22
4.4 Coleta de dados	23
4.5 Procedimentos metodológicos	23
4.5.1 Variáveis relacionadas aos pacientes	23
4.5.2 Variáveis relacionadas ao CECO	24
4.5.3 Variáveis relacionadas à cirurgia	25
4.6 Análise estatística.....	25
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	48
ANEXO 1 – Comitê de Ética.....	48
ANEXO 2 –Recibo Digital Turnitin	49

1 INTRODUÇÃO

Anualmente, cerca de 500 mil novos casos de Carcinoma Espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço são revelados em todo o mundo, representando uma incidência de aproximadamente 3% em relação a todos os tipos de câncer (Marur; Forastiere, 2015). Dentre as neoplasias dessa região, cerca de 40% ocorrem na cavidade oral, seguidas por aquelas localizadas na orofaringe e na laringe (Casati *et al.*, 2012).

No Brasil, em 2020 foram registrados 4.767 óbitos de homens e 1.425 de mulheres por câncer da cavidade oral, totalizando 6.192 mortes - aproximadamente 5% do total das mortes ocorridas devido a algum tipo de câncer naquele ano (Marur; Forastiere, 2015; Ramos *et al.*, 2022).

Essa incidência elevada faz com que o Brasil tenha quase metade do número de indivíduos diagnosticados com Carcinoma Espinocelular de Cavidade Oral (CECO) em comparação com os demais países da América Latina e com o Caribe (Kowalski *et al.*, 2020). Para o triênio de 2023 a 2025, o Instituto Nacional do Câncer (Inca) prevê 15.100 novos casos de câncer da cavidade oral, sendo 10.900 em homens e 4.200 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,3 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição entre os tipos de câncer mais incidentes em homens e a décima terceira entre aqueles que ocorrem com mais frequência nas mulheres (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que em 2050 sejam diagnosticados mais de 20 mil casos de CECO no Brasil, porém os números e as projeções realizadas pelo Inca superaram as da OMS (Ferlay *et al.*, 2020) para o mesmo ano. Os tipos de câncer mais frequentes em homens, à exceção do câncer de pele não melanoma, são próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%) (American Cancer Society, c2018). Conforme dados do *Global Cancer Observatory* (Globocan), no ano de 2022 foram identificados 11.029 casos de câncer de cavidade oral no Brasil, o que representa cerca de 71% dos casos da América do Sul (Sung *et al.*, 2021). Em 2022 foram diagnosticados aproximadamente 389 mil novos casos no mundo, sendo 2,8% deles no Brasil, com cerca de 4.700 mortes – o que coloca o país na sexta posição entre aqueles com maior incidência da doença (Sung *et al.*, 2021).

Os carcinomas espinocelulares são tumores oriundos de células do epitélio de revestimento e representam cerca de 90% de todas as neoplasias malignas envolvendo a cavidade oral (Ferlay *et al.*, 2020). Uma dessas neoplasias é o CECO, que afeta diversas regiões

da cavidade oral, abrangendo a mucosa bucal, o assoalho da boca, a língua anterior, as cristas alveolares, o trígono retromolar, o palato duro e a parte interna dos lábios (Chamoli *et al.*, 2021).

A OMS estima que no ano de 2040 serão identificados cerca de 16.200 novos casos de CECO no Brasil, enquanto no resto do mundo serão 553 mil novos casos (Ferlay *et al.*, 2020). O CEC de cavidade oral é mais frequente em homens, numa proporção de 2,5:1, e atinge principalmente indivíduos entre a 5ª e a 7ª década de vida, embora um aumento na incidência de CECO entre adultos jovens tenha sido evidenciado (Hussein *et al.*, 2017; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2023; Marur; Forastiere, 2015).

O CEC de cavidade oral é matéria de estudo recorrente entre especialistas, que sempre que possível tentam encontrar novos consensos e *guidelines* através de revisões sistemáticas de novos trabalhos e de dados publicados sobre a patologia para aprimorar o tratamento da doença (Matos *et al.*, 2024). Em 2024 foi lançado um inédito consenso latino-americano que orienta sobre alguns temas que ainda não eram considerados consenso no tratamento do CECO como avaliação da margem, esvaziamento cervical e adjuvância (Matos *et al.*, 2024).

A avaliação das margens tumorais é considerada a estratégia mais eficaz para reduzir o risco de recorrência local, tendo ganhado maior aceitação na prática atual. Margens superiores a 5 mm devem ser classificadas como negativas para tumores orais; entre 1 mm e 5 mm são categorizadas como próximas ou exíguas, enquanto aquelas medindo menos de 1 mm são classificadas como margens positivas (Matos *et al.*, 2024).

Os CECO são comumente precedidos por lesões pré-malignas que englobam condições como: leucoplasia, eritroplasia, fibrose submucosa e líquen plano. São alterações da mucosa clinicamente suspeitas, mas a maioria não evolui para câncer (Phulari; Dave, 2020). A detecção precoce e o tratamento são cruciais para melhorar a sobrevivência e reduzir a mortalidade (Abati *et al.*, 2020; Phulari; Dave, 2020).

O processo de diagnóstico tem início com o exame clínico oral, que inclui inspeção visual e palpação digital da cavidade oral, através do qual é possível detectar até 99% dos cânceres orais (Abati *et al.*, 2020).

Os principais fatores de risco para CECO são o tabagismo e o etilismo, e, quando associados, aumentam em até 35 vezes o risco de carcinogênese. O HPV também tem sido visto como um fator de risco para CECO (Boing; Antunes, 2011; Silva *et al.*, 2021). No entanto, o papel do HPV no carcinoma espinocelular oral é controverso, tendo sido relatado em 5,9% a 6% dos casos de CECO (Rezaei *et al.*, 2021).

Alterações moleculares no gene TP53 são vistas na maioria dos carcinomas espinocelulares invasivos da cavidade oral (Kinane *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2024). A presença

de mutações no TP53 em múltiplos sistemas orgânicos tem sido associada a um curso clínico mais agressivo da doença, sendo avaliada por meio de marcadores nucleares com exame de imunohistoquímica. Os pacientes com CECO que possuem TP53 com mais mutações apresentam um risco maior de metástase. A imunohistoquímica para p16 e a hibridização *in situ* de RNA de HPV de alto risco foram usadas para confirmar o status do HPV nos casos de cânceres com avaliação nuclear que apresentam alto risco de metástases. Foi demonstrado que o padrão p53 anormal foi um fator de risco independente associado a linfonodos positivos com uma razão de chances de 8,12 (IC de 95%, 2,10 - 53,78; $p = 0,008$) (Kinane *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2024).

Pierre Denoix desenvolveu na França, entre 1943 e 1952, a classificação TNM com o intuito de unificar a linguagem entre os oncologistas (Virissimo, 2019). O estadiamento clínico de um tumor reflete não apenas seu tamanho e sua taxa de crescimento, como também o tipo da doença e sua relação com o paciente (Silva *et al.*, 2021). A classificação por esse sistema se dá a partir de três características: o tamanho do tumor, representado pela letra T, em centímetros; o acometimento dos linfonodos e sua extensão, representados pela letra N, e a presença ou não de metástases, representada pela letra M. Quanto maior a classificação do estadiamento, pior o prognóstico (Amin *et al.*, 2017).

O prognóstico dos pacientes com CECO está relacionado à disseminação tumoral linfática e ao diagnóstico precoce. A metástase linfática no pescoço está diretamente ligada ao estágio tumoral, à profundidade da invasão e à espessura do tumor no CECO (Abati *et al.*, 2020). Esse tipo de câncer tem um prognóstico desfavorável, com taxas de sobrevivência em cinco anos tão baixas quanto 40%. No entanto, se a doença for diagnosticada nos estágios iniciais (I e II), as taxas de sobrevivência podem ultrapassar 80% (Abati *et al.*, 2020; Warnakulasuriya; Kerr, 2021).

Cerca de metade dos casos de CECO são diagnosticados em estágios avançados (estágios III e IV) devido à falta de sintomas nos estágios iniciais e ao atraso na busca por ajuda médica, que geralmente acontece após o surgimento de sintomas como dor, sangramento ou presença de massa na cavidade oral ou no pescoço. Quando o diagnóstico é feito com atraso de mais de um mês após o início dos sintomas, o risco de ter um câncer oral em estágio avançado aumenta significativamente (Abati *et al.*, 2020; Warnakulasuriya; Kerr, 2021).

No CECO, a incidência de metástase oculta (sem evidência clínica e radiológica) em linfonodos cervicais após o tratamento inicial varia de 23,1% a 45% (Faustino *et al.*, 2021). Esses números elevados constituem um forte argumento a favor do esvaziamento cervical eletivo de língua e assoalho bucal em estágios iniciais da doença (estágios clínicos I e II) (Oh

et al., 2020). Por outro lado, o esvaziamento cervical é um procedimento invasivo desnecessário em pacientes sem doença linfonodal de fato. Portanto, é importante identificar os fatores prognósticos que influenciam a ocorrência de metástase linfonodal regional em CECO em estágio inicial. Saber quais pacientes estão em risco e instituir o tratamento adequado no início do curso da doença deve reduzir a incidência de metástase oculta e melhorar as taxas de sobrevivência (Faustino *et al.*, 2021).

Em muitos casos o atraso no diagnóstico do CECO é atribuído ao paciente, mas também pode ser resultado de uma falha na suspeita e no diagnóstico imediato por parte dos profissionais de saúde. O estágio clínico e patológico no momento do diagnóstico é crucial para o prognóstico, influenciando diretamente as taxas de sobrevivência e na morbidade do tratamento. A detecção precoce e o diagnóstico antecipado de malignidades orais são essenciais para melhorar o prognóstico, aumentar as taxas de sobrevivência e reduzir complicações durante o tratamento (Abati *et al.*, 2020; Warnakulasuriya; Kerr, 2021).

A prevenção primária do CECO envolve educar as pessoas sobre a redução dos fatores de risco comportamentais, desencorajar o uso de tabaco e álcool e considerar a vacinação contra o HPV (embora a eficácia da vacina nesse caso não esteja tão bem definida como na prevenção do câncer genital (Chow, 2020; Matos *et al.*, 2024) Para a prevenção secundária, o foco não é o rastreamento, mas o tratamento precoce de lesões pré-malignas e de cânceres em estágio inicial. Embora haja maior conscientização sobre o CECO atualmente, a proporção de pacientes que buscam tratamento precoce não aumentou significativamente nas últimas décadas (Chow, 2020; Warnakulasuriya; Kerr, 2021).

A biópsia, embora seja o padrão-ouro no diagnóstico de lesões malignas e pré-malignas da cavidade oral, apresenta uma série de desvantagens que desencorajam os pacientes, como medo, estresse, dor, possíveis danos a tecidos saudáveis, risco de infecção, desconforto, incapacidade temporária e preocupações estéticas (Abati *et al.*, 2020, Rezaei *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a coloração com azul de toluidina surge como uma alternativa simples, barata e não invasiva para auxiliar no diagnóstico, ao corar áreas do epitélio displásico e torná-las azuis. Essa técnica oferece uma abordagem fácil, rápida e eficaz para a detecção de lesões suspeitas, complementando as opções de diagnóstico não invasivo - como a imagem de autofluorescência e os biomarcadores salivares para testes no local de atendimento (Abati *et al.*, 2020, Li *et al.*, 2018).

Em estudo recente foi demonstrado que os biomarcadores do gene da proteína príon humana (PRNP), incluindo o mRNA e os príons salivares e séricos, apresentam superexpressão em casos de CECO em comparação com lesões pré-malignas e com indivíduos saudáveis (Hsu

et al., 2019; Zheng *et al.*, 2024). A avaliação ressaltou a importância de confirmar o papel diagnóstico da Proteína Prion Celular (PRPC) no soro e na saliva nos casos de CECO, com dados apontando para um alto valor diagnóstico de PRNP, mRNA e PRPC nos casos de CECO em comparação com o grupo controle. Esses resultados são promissores para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico precoce baseados em biomarcadores, o que pode contribuir para melhorar a detecção e o tratamento precoce do câncer de boca, aumentando a sobrevivência global dos pacientes (Zheng *et al.*, 2024).

No que se refere ao estadiamento e à condução oncológica desses pacientes, o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* determina a definição e a classificação do TNM nos casos de CECO (Amin *et al.*, 2017). Os pacientes que possuem CECO T1/T2 (tumores menores que 4 cm) têm de 10% a 50% de possibilidade de apresentarem metástases linfonodal oculta (Amin *et al.*, 2017).

Mesmo que as lesões linfonodais macroscópicas possam ser identificadas até certo ponto através de exames de imagens e de exame físico, a probabilidade de existirem metástases cervicais ocultas permanece alta, variando entre 20% e 50%, sendo que os níveis de I a III do pescoço são particularmente mais acometidos. No momento, existe um consenso internacionalmente aceito de que o esvaziamento cervical é recomendado quando o risco de metástase oculta for superior a 15%. Um estudo demonstrou que a profundidade da invasão do tumor influencia diretamente o risco de metástases ocultas (Doll *et al.*, 2022).

Um total de 18 linfonodos ressecados é uma medida de qualidade em pacientes submetidos a esvaziamento cervical eletivo. Não apenas a técnica cirúrgica pode afetar significativamente a quantidade de linfonodos avaliados, mas também é possível melhorar essa avaliação com a aplicação de um processamento de espécimes mais rigoroso pela equipe de patologia (Matos *et al.*, 2024). A presença de dois ou mais linfonodos acometidos por tumor é uma indicação para terapia adjuvante pós-operatória, e se verificados fatores como invasão perineural ou perivascular e o envolvimento de múltiplos linfonodos e de linfonodos em níveis cervicais baixos, casos selecionados e após discussão multidisciplinar podem ser considerados para terapia adjuvante (Matos *et al.*, 2024).

Nos casos em que não há indicação direta de esvaziamento cervical e com baixo risco de metástase oculta é possível realizar a vigilância com exames de imagens periódicos; porém, naqueles com risco moderado de metástases ocultas pode ser utilizada a técnica de biópsia do linfonodo sentinela, cuja aplicação demonstrou ser menos invasiva que o esvaziamento e mais segura que o seguimento exclusivo para esse grupo de pacientes (Doll *et al.*, 2021; Doll *et al.*, 2022).

A discussão sobre o manejo cervical para pacientes com CECO T1/T2 e N0 era polarizada entre Esvaziamento Cervical Seletivo (ECS) e vigilância ativa (seguimento rigoroso da evolução do paciente), reservando-se o esvaziamento cervical radical apenas para aqueles pacientes que desenvolviam doença metastática linfonodal durante o seguimento (Amin *et al.*, 2017). Os cirurgiões que defendem o esvaziamento cervical seletivo baseiam seus argumentos nos desfechos oncológicos aparentemente melhores, porém novas técnicas, como a do linfonodo sentinela e da vigilância ativa, têm se apresentado úteis para o manejo cervical (Amin *et al.*, 2017; Doll *et al.*, 2021; Seferin *et al.*, 2022).

O CEC de cabeça e pescoço dissemina-se principalmente por via linfática para os linfonodos cervicais, sendo esse o principal fator de mau prognóstico dos tumores em estágio inicial. A controvérsia sobre as melhores técnicas para determinar quais pacientes realmente têm metástases linfáticas cervicais permanece. Nos estágios iniciais T1/T2, o exame clínico e o resultado da aplicação de técnicas radiológicas são relativamente imprecisos, com aproximadamente 30% de falsos negativos na determinação da presença de metástases linfáticas cervicais. O único método preciso para o estadiamento linfonodal ainda é o exame histopatológico (Seferin *et al.*, 2022). A maioria dos pacientes clinicamente N0 com biopsia do linfonodo sentinela pode ser poupada do esvaziamento cervical. Sendo assim, esse método traz a perspectiva de um menor impacto na qualidade de vida sem consequências para o tratamento oncológico (Carvalho *et al.*, 2012; Seferin *et al.*, 2022).

Pacientes com metástases linfonodais ocultas não esvaziadas apresentam risco elevado de mortalidade em comparação com os pacientes esvaziados por princípio. Devido a isso, tem se tornado cada vez mais comum o uso da técnica do linfonodo sentinela nos casos de CECO (McMahon *et al.*, 2022). Foi demonstrado que pacientes submetidos à técnica do linfonodo sentinela não apresentaram mortalidade maior a longo prazo em comparação com pacientes esvaziados por princípio, e, em alguns casos, é possível evitar o procedimento de esvaziamento cervical – que pode trazer morbidades permanentes aos pacientes. Sendo assim, este método tem se mostrado eficaz para a investigação do status linfonodal dos pacientes com CECO (McDonald *et al.*, 2023; McMahon *et al.*, 2022).

Pacientes com CEC inicial da cavidade oral submetidos à biópsia de linfonodo sentinela apresentaram melhores resultados tardios no que diz respeito à qualidade de vida geral quando comparados com pacientes submetidos a esvaziamento cervical seletivo (Seferin *et al.*, 2022). Foi também demonstrado que paciente com metástases ocultas submetidos a esvaziamento cervical supra omohióideo tiveram uma sobrevida igual à dos pacientes que realizaram o esvaziamento cervical clássico, com um impacto muito menor em sequelas como perda de

mobilidade, dor crônica e outras complicações pós-operatórias (Guo *et al.*, 2014; McDonald *et al.*, 2023; Seferin *et al.*, 2022).

O esvaziamento cervical clássico é um procedimento cirúrgico icônico que se tornou um símbolo da cirurgia de cabeça e pescoço. Entretanto, desde a sua descrição, em 1906, por George W. Crile, surgiram propostas para modificações derivadas da cirurgia original. Essas alterações visavam restringir a extensão da ressecção de estruturas linfáticas e não linfáticas com o objetivo de reduzir a mortalidade e a morbidade associadas ao procedimento (Crile, 1906; Gartagani *et al.*, 2022; Shaha, 2005).

A doença linfonodal não diagnosticada aumenta o risco de recorrência e diminui a sobrevida global em cinco anos – de 82% para 53%, aproximadamente (Amin *et al.*, 2027; Seferin *et al.*, 2022). Nos casos de doença linfonodal sabidamente positiva ou de tumores maiores que 4 cm, é indicado o esvaziamento cervical, conforme orientação do *National Comprehensive Cancer Network* ((2012). Nas neoplasias malignas de cabeça e pescoço, a quantidade de linfonodos metastáticos identificados depende principalmente da extensão e da qualidade do esvaziamento cervical, e, secundariamente, de uma minuciosa análise anatomopatológica e da habilidade do setor de patologia (National Comprehensive Cancer Network, 2012; Gartagani *et al.*, 2022).

O esvaziamento cervical determina a necessidade de terapia adjuvante e oferece dados quanto ao prognóstico, dentre os quais o Índice de Densidade Linfonodal (IDL). Esse índice combina a avaliação minuciosa do patologista com o número de linfonodos dissecados pelo cirurgião, e, com isso, representa uma variável potencialmente útil para a estratificação de risco nesses pacientes (Petrarolha, 2019; Shi; Hu; Ji, 2017).

Um estudo avaliou a densidade linfonodal como fator de sobrevida global em casos de câncer de cabeça e pescoço, sem isolar o tipo de neoplasia e o estadiamento do paciente. Como medida exclusiva de avaliação para sobrevida global, demonstrou-se que o IDL pode ser utilizado como fator prognóstico importante. Esse estudo indicou que pacientes com densidade linfonodal maior que 0,2 apresentaram maior falha terapêutica, maior mortalidade e menor sobrevida global. O trabalho em questão desconsiderou pacientes que já tinham sido submetidos à terapia adjuvante, pois essa pode afetar o valor do IDL. Além disso, e juntamente com outros estudos, reforçou a ideia de que o IDL pode ser usado futuramente como fator para indicar adjvância em novos protocolos (Rudra *et al.*, 2023).

Em uma metanálise recente sobre a densidade linfonodal e o prognóstico dos pacientes com CECO, o IDL mostrou-se um fator preditivo importante, estando diretamente associado ao aumento da mortalidade e da recidiva precoce (Gartagani *et al.*, 2022). No entanto, apesar

dos estudos publicados, o IDL ainda não faz parte da rotina clínica do oncologista e do cirurgião, pois os especialistas não chegaram a um consenso de como esse índice vai contribuir para as terapêuticas adjuvantes futuramente (Gartagani *et al.*, 2022; Ramos *et al.*, 2022).

O IDL é definido como o número de linfonodos positivos metastáticos (disseminação linfonodal regional da doença) dividido pelo número total de linfonodos ressecados no esvaziamento cervical e enviados para o patologista e inclui a carga de doença linfonodal, o extravasamento da neoplasia e a extensão do esvaziamento cervical, sendo essa uma ferramenta prática para determinar o status linfonodal do paciente (Petrarolha, 2019). Um IDL elevado indica chances maiores de existirem linfonodos positivos remanescentes nos sítios primários estudados, e, além disso, de esses serem subestadiados, apesar de terem uma classificação N (TNM) similar à dos pacientes com índice de densidade linfonodal baixo (National Comprehensive Cancer Network, 2012; Petrarolha, 2019; Shi; Hu; Ji, 2017).

Atualmente existem estudos que defendem que a densidade linfonodal pode sugerir uma melhor noção de sobrevida global do que a própria classificação TNM, enquanto outros sugerem que esse dado, em alguns casos, pode ser utilizado como ferramenta na indicação de terapias adjuvantes, como quimioterapia ou radioterapia. Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre qual seria o valor de corte ideal que influenciaria a sobrevivência dos indivíduos (Huang; Li; Choi, 2019; Petrarolha, 2019; Ramos *et al.*, 2022).

O IDL tem sido estudado principalmente na literatura internacional. A pesquisa sobre a temática, no entanto, ganhou força apenas nos últimos anos e ainda carece de mais informações sobre o seu impacto na sobrevida global dos pacientes, sendo necessário definir o quanto ele será determinante para indicação de tratamentos adjuvantes (Huang; Li; Choi, 2019; Ramos *et al.*, 2022).

Estudos demonstram que um IDL aumentado está relacionado a uma menor sobrevida global em diversos cânceres de cabeça e pescoço, o que torna a utilidade do índice não restrita apenas a tumores da cavidade oral e orofaringe (Cheraghlou *et al.*, 2018; León *et al.*, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

Apesar de já existirem estudos sobre densidade linfonodal em casos de CECO, a literatura ainda carece de investigações que levem em consideração a população brasileira. Além disso, ainda não existe, nos manuais de condutas de cirurgias oncológicas em cabeça e pescoço nacionais ou internacionais, qualquer definição sobre o papel do IDL, sendo esse um índice que necessita ser melhor avaliado tendo em vista a possibilidade de ele alterar os conceitos de tratamento adjuvante nos casos de CECO.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a densidade linfonodal de pacientes com carcinoma espinocelular na cavidade oral tratados com esvaziamento cervical e correlacionar com sobrevida global destes pacientes.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar vários aspectos relacionados aos pacientes com carcinoma espinocelular em cavidade oral, como: sexo, cor, idade, fatores de risco (como tabagismo e etilismo) e tipo de esvaziamento cervical realizado e correlacionar os achados com o prognóstico e a sobrevida global do paciente.

- Correlacionar o resultado do exame anatomopatológico da cirurgia, analisando número total de linfonodos dissecados, quantidade de linfonodos acometidos, extravasamento linfonodal, presença de margens livres do tumor primário e existência de invasão perineural ou angio linfática e analisar se esses fatores tiveram impacto na sobrevida do paciente.

4 MÉTODOS

4.1 Descrição e caracterização do estudo e dos participantes da pesquisa

Estudo do tipo longitudinal e retrospectivo desenvolvido no Hospital PUC-Campinas juntamente com o serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, sob número 75692323.7.0000.5481 (Anexo 1).

A população total avaliada foi composta por 250 pacientes adultos portadores de carcinoma espinocelular de cavidade oral. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 31 pacientes, todos submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical e à tentativa de ressecção do tumor primário da cavidade oral pela equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital PUC-Campinas no período de 2016 a 2024.

4.2 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis os pacientes maiores de 18 anos, portadores de carcinoma espinocelular de cavidade oral sem metástases à distância e submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical com a presença de linfonodos acometidos por neoplasia, comprovado por análise anatomopatológica. O esvaziamento cervical podia ter sido a cirurgia principal ou estar associado à ressecção do tumor primário da cavidade oral, sendo o esvaziamento cervical realizado simultaneamente ou posteriormente à ressecção do tumor primário

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo os pacientes com ausência de metástases linfonodais, com presença de metástases à distância, que perderam seguimento em menos de 12 meses sem óbito registrado em prontuário, com outras neoplasias malignas em tratamento ou dentro de 12 meses antes ou após a cirurgia e que receberam qualquer tipo de terapia neoadjuvante, conforme registro em prontuário.

4.4 Coleta de dados

Os dados avaliados nesta pesquisa foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes com CECO, tendo sido registrados durante o tratamento desses pacientes na instituição. As informações foram analisadas e armazenadas pelo próprio pesquisador entre agosto e dezembro de 2024 e registradas em tabela virtual conjunta com informações dos pacientes participantes (n = 31). Todos os dados seguem armazenados nos prontuários do Hospital PUC-Campinas. A coleta de dados foi realizada por meio do acesso aos prontuários eletrônicos do Hospital PUC-Campinas.

4.5 Procedimentos metodológicos

4.5.1 Variáveis relacionadas aos pacientes

Para a caracterização dos indivíduos participantes da pesquisa, foram coletadas as informações a seguir: número de registro hospitalar, sexo biológico, cor, idade, se tabagista, se etilista, dados referentes ao resultado do exame anatomopatológico, tipo de procedimento cirúrgico realizado, tempo até óbito registrado em prontuário e tempo de seguimento ambulatorial. A cor dos pacientes foi registrada em prontuário médico conforme autodeclaração. Segundo o Manual Quesito Cor/Raça e Etnia do Senado Federal, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) utiliza os seguintes termos para classificar étnica ou racialmente as pessoas no Brasil: preto, pardo, branco, amarelo e indígena.

4.5.2 Variáveis relacionadas ao CECO

Foi realizada uma avaliação dos resultados do exame anatomopatológico das peças cirúrgicas que englobou dados referentes aos tumores dos pacientes, como: margem cirúrgica da lesão, invasão perineural, invasão angiolinfática, tamanho da lesão e ressecabilidade. No que diz respeito às metástases linfonodais, foram avaliadas características como presença de extravasamento extra-linfonodal, número total de linfonodos ressecados, densidade linfonodal e estadiamento patológico, conforme descrito em prontuário. No Quadro 1 é apresentado o modelo atual de estadiamento do paciente com CECO, estipulado pelo AJCC 9º Edição.

Quadro 1 – Estadiamento de carcinoma de cavidade oral.

Tumor primário (T)	
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm ou qualquer tumor com invasão profunda (DOI > 10 mm)
T4a	Tumor invade estruturas adjacentes, como osso cortical, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele da face
T4b	Tumor invade o espaço mastigatório, placas pterigoides ou base do crânio ou tumor irressecável
Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Sem metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm, sem extensão extranodal
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral > 3 cm, mas ≤ 6 cm; sem extensão extranodal
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm, sem extensão extranodal
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em um linfonodo > 6 cm, sem extensão extranodal
N3b	Metástase em qualquer linfonodo com extensão extranodal
Metástases à distância (M)	
Mx	Sem investigação de metástases à distância
M0	Sem metástases à distância
M1	Presença de metástase à distância

Fonte: American Joint Committee on Cancer (2024).

O estadiamento do paciente (TNM) é utilizado rotineiramente por toda a equipe envolvida no cuidado e no tratamento do paciente com CECO. A densidade linfonodal é calculada como a razão absoluta do número de linfonodos ressecados no esvaziamento cervical e que eram positivos para malignidade dividido pelo número total de linfonodos ressecados na cirurgia, conforme descrito pela equação apresentada na Figura 1. Nesse cálculo, o índice de densidade linfonodal é representado pela sigla IDL; os linfonodos acometidos por doença maligna, pela sigla L+ e o número total de linfonodos ressecados no procedimento cirúrgico é identificado pela sigla L±.

$$IDL = \frac{L+}{L_{\pm}}$$

Figura 1 – Ilustração do cálculo da densidade linfonodal.
Fonte: elaborado pelo autor.

4.5.3 Variáveis relacionadas à cirurgia

Os pacientes participantes desta pesquisa foram submetidos a esvaziamento cervical, que pode ter sido indicado por princípio (devido ao estágio clínico da doença, sem suspeita prévia de acometimento dos linfonodos) ou de forma terapêutica (em caso de suspeita radiológica ou por análise citológica prévia, com acometimento dos linfonodos). Conforme a indicação de cada caso, foi realizado um tipo específico de tratamento para doença cervical, sendo realizados esvaziamentos cervicais radicais modificados unilaterais ou bilaterais e ou esvaziamentos supra omohioideos unilaterais ou bilaterais – representados pelas siglas ECRM e ECSOH, respectivamente.

4.6 Análise estatística

Para descrever as características da amostra, foram feitas tabelas de frequência das variáveis com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e, para as variáveis quantitativas, foram obtidas medidas descritivas (média, desvio padrão e mediana). Para comparação de proporções, foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Para comparação de medidas contínuas entre dois grupos ou mais, foi aplicado o teste de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis. Também foi realizado o teste de Dunn para comparações múltiplas quando necessário. Para avaliação dos fatores associados à sobrevida, foi utilizada a

análise de regressão de Cox univariada. O processo de seleção de variáveis empregado foi o *stepwise* e a distribuição de sobrevida global foi estimada a partir do método Kaplan-Meier (Conover, 1971; Tabachnick; Fidell, 2001). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

5 RESULTADOS

Neste estudo longitudinal foram avaliados prontuários de 250 pacientes com câncer espinocelular de cavidade oral. Após aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e a avaliação da presença adequada de todas as informações propostas a serem estudadas em prontuário foram selecionados 31 pacientes, estes foram submetidos à análise estatística para avaliação de sobrevida global. Foram avaliados fatores de prognóstico e estadiamento e dados do exame anatomopatológico, sendo o principal a densidade linfonodal, além de uma análise comparativa entre os tipos de esvaziamentos verificados e de características gerais da população, como sexo, cor e idade, entre outros.

A Tabela 1 ilustra uma análise descritiva geral dos dados da população estudada, avaliada por meio de frequência absoluta (n) e percentual (%). Para variáveis quantitativas, foram obtidas medidas descritivas. Foram avaliados 31 pacientes, sendo 96,8% (n = 30) homens, dos quais 71% (n = 22) eram brancos e 19,4% (n = 6) eram pardos. A média de idade dos pacientes foi de 57,87 anos. Em relação a fatores de risco como tabagismo e etilismo, 77,4% (n = 24) dos pacientes eram tabagistas e etilistas e 9,7% (n = 3) negavam ambos os fatores. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 2,36 anos. O número médio de linfonodos ressecados foi de 36,65, sendo que a média de linfonodos positivos foi de 4,45. A densidade linfonodal média dos pacientes foi de 0,15.

Tabela 1 – Características gerais da população estudada.

1 de 2	
Característica	Resultado
Idade (média ± DP)	57.87 ± 8.20
Idade (mediana)	57
Número total linfonodos (média ± DP)	36.35 ± 26.41
Número total linfonodos (mediana)	26
Número de linfonodos positivos (média ± DP)	4.45 ± 4.56
Número de linfonodos positivos (mediana)	3
Densidade linfonodal (média ± DP)	0.15 ± 0.13
Densidade linfonodal (mediana)	0.09
Tempo de seguimento (anos)	
Tempo (média ± DP)	2.36 ± 1.97
Tempo (mediana)	1.57
Sexo	

Feminino	1 (3.2%)
Masculino	30 (96.8%)

Tabela 1 – Características gerais da população estudada.

2 de 2

Característica	Resultado
Cor	
Branca	22 (71.0%)
Parda	6 (19.4%)
Preta	3 (9.7%)
Tabagismo/etilismo	
Ambos	24 (77.4%)
Etilismo	2 (6.5%)
Nega	3 (9.7%)
Tabagismo	2 (6.5%)

A Tabela 2 apresenta uma análise descritiva geral dos achados do exame anatomopatológico, onde foi observada uma margem comprometida em 32,3% (n = 10) dos casos. Dezesete pacientes (54,8%) apresentavam invasão perineural; 48,4% (n = 15) apresentavam extravasamento linfonodal e 74,2% (n = 23), invasão angiolímfática. Com relação ao estadiamento, 38,7% dos pacientes (n = 12) estavam com tumores T4; 25,8% (n = 8) com estadiamento T3 e apenas 9,7% dos pacientes (n = 3) apresentavam tumores em fase inicial T1. No que se refere ao estadiamento linfonodal, 67,7% dos pacientes (n = 21) foram classificados como N2 e 12,9% (n = 4), como N1. Em relação ao tipo de esvaziamento cervical realizado, 38,7% dos pacientes (n = 12) foram submetidos a um Esvaziamento Cervical Modificado (ECRM) e a mesma quantidade passou por um ECRM bilateral. No caso de 9,7% dos pacientes (n = 3), o procedimento realizado foi o Esvaziamento Cervical Supra Omohioideo (ECSOH), e em 12,9% (n = 4) dos casos foi realizado o mesmo procedimento, porém bilateralmente.

Tabela 2 – Características do exame anatomopatológico.

1 de 2

Característica	Resultado	
	N	%
T_		
T1	3	9.7
T2	8	25.8
T3	8	25.8
T4	12	38.7
N_		
N1	4	12.9
N2	21	67.7

Tabela 2 – Características do exame anatomopatológico.

2 de 2

Característica	Resultado	
	N	%
N3	6	19.4
Invasão perineural		
Ausente	14	45.2
Presente	17	54.8
Extravasamento linfonodal		
Ausente	16	51.6
Presente	15	48.4
Invasão angiolinfática		
Ausente	8	25.8
Presente	23	74.2
Margem		
Comprometidas	10	32.3
Exígua	3	9.7
Irressecável	2	6.5
Livres	16	51.6
Esvaziamento		
ECSOH*	3	9.7
ECSOH BILATERAL	4	12.9
ECRM**	12	38.7
ECRM BILATERAL	12	38.7

Nota: *Esvaziamento cervical supra omohioideo. **Esvaziamento cervical radical modificado. ECSOH: Esvaziamento Cervical Supra Omohioideo. ECRM: Esvaziamento Cervical Modificado.

As Tabelas 3A e 3B mostram uma análise descritiva e uma comparação das variáveis entre os pacientes que evoluíram para óbito ou não.

A Tabela 3A contém dados referentes a características da população, tendo sido identificada uma associação estatística referente à cor ($p = 0,0227$). Os demais dados da Tabela 3A, como idade, sexo, número total de linfonodos ressecados, quantidade de linfonodos positivos, densidade linfonodal e presença de tabagismo e etilismo não apresentaram associação estatística.

Tabela 3A – Análise descritiva e comparações das variáveis entre pacientes que evoluíram para óbito ou não.

Variável	Categoria	Óbito		Total	p-valor
		Não (n = 20)	Sim (n = 11)		
Idade	Média ± DP	58.00 ± 5.71	57.64 ± 11.81	57.87 ± 8.20	0.8201 ¹
	Mediana (mínimo máximo)	56.50 (49.00-69.00)	58.00 (33.00-76.00)	57.00 (33.00-76.00)	
Número total linfonodos	Média ± DP	33.35 ± 21.90	41.82 ± 33.61	36.35 ± 26.41	0.5630 ¹
	Mediana (mínimo máximo)	23.50 (8.00-76.00)	32.00 (12.00-117.00)	26.00 (8.00-117.00)	
Número de linfonodos positivos	Média ± DP	4.70 ± 5.25	4.00 ± 3.10	4.45 ± 4.56	0.8337 ¹
	Mediana (mínimo máximo)	3.00 (1.00-22.00)	3.00 (1.00-11.00)	3.00 (1.00-22.00)	
Densidade linfonodal	Média ± DP	0.15 ± 0.12	0.16 ± 0.16	0.15 ± 0.13	0.6645 ¹
	Mediana (mínimo máximo)	0.10 (0.01-0.44)	0.06 (0.01-0.50)	0.09 (0.01-0.50)	
Sexo	Feminino	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	–
	Masculino	19 (95.0%)	11 (100.0%)	30 (96.8%)	
Cor	Branca	17 (85.0%)	5 (45.5%)	22 (71.0%)	0.0227 ²
	Parda	1 (5.0%)	5 (45.5%)	6 (19.4%)	
	Preta	2 (10.0%)	1 (9.1%)	3 (9.7%)	
Tabagismo/ etilismo	Ambos	16 (80.0%)	8 (72.7%)	24 (77.4%)	–
	Etilismo	2 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	
	Nega	1 (5.0%)	1 (9.1%)	2 (6.5%)	
	Tabagismo	1 (5.0%)	2 (18.2%)	3 (9.7%)	

Nota: ¹Baseado no teste de Mann-Whitney. ²Baseado no teste qui-quadrado. –: Não calculado, baixa frequência. DP: Desvio Padrão.

Na Tabela 3B são apresentados dados relacionados ao exame anatomopatológico. Foi identificada uma associação estatística com relação ao tamanho tumoral ($p = 0,046$). No que

diz respeito às demais variantes, como T, N, invasão perineural, invasão angiolinfática, extravasamento linfonodal, margem tumoral e tipo de esvaziamento, não foram encontradas associações significativas.

Tabela 3B – Análise descritiva e comparações das variáveis entre pacientes que evoluíram para óbito ou não: características do exame anatomopatológico.

Variável	Categoria	Óbito		Total	p-valor
		Não (n = 20)	Sim (n = 11)		
T	T1	2 (10.0%)	1 (9.1%)	3 (9.7%)	0.0467 ³
	T2	8 (40.0%)	0 (0.0%)	8 (25.8%)	
	T3	5 (25.0%)	3 (27.3%)	8 (25.8%)	
	T4	5 (25.0%)	7 (63.6%)	12 (38.7%)	
N	N1	4 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (12.9%)	0.3756 ³
	N2	12 (60.0%)	9 (81.8%)	21 (67.7%)	
	N3	4 (20.0%)	2 (18.2%)	6 (19.4%)	
Invasão perineural	Ausente	11 (55.0%)	3 (27.3%)	14 (45.2%)	0.2580 ³
	Presente	9 (45.0%)	8 (72.7%)	17 (54.8%)	
Extravasamento linfonodal	Ausente	11 (55.0%)	5 (45.5%)	16 (51.6%)	0.6109 ²
	Presente	9 (45.0%)	6 (54.5%)	15 (48.4%)	
Invasão angiolinfática	Ausente	6 (30.0%)	2 (18.2%)	8 (25.8%)	0.6757 ³
	Presente	14 (70.0%)	9 (81.8%)	23 (74.2%)	
Margem tumoral	Comprometida	9 (45.0%)	4 (44.4%)	13 (44.8%)	1.0000 ³
	Livre	11 (55.0%)	5 (55.6%)	16 (55.2%)	
Esvaziamento	ECSHO	3 (15.0%)	0 (0.0%)	3 (9.7%)	0.6407 ³
	ECM	8 (40.0%)	4 (36.4%)	12 (38.7%)	
	ECRM BI	7 (35.0%)	5 (45.5%)	12 (38.7%)	
	ECSOH BI	2 (10.0%)	2 (18.2%)	4 (12.9%)	

Nota: ²baseado no teste qui-quadrado. ³baseado no teste exato de Fisher. ECSOH: Esvaziamento Cervical Supra Omohioideo. ECRM: Esvaziamento Cervical Modificado. ECM: esvaziamento cervical modificado.

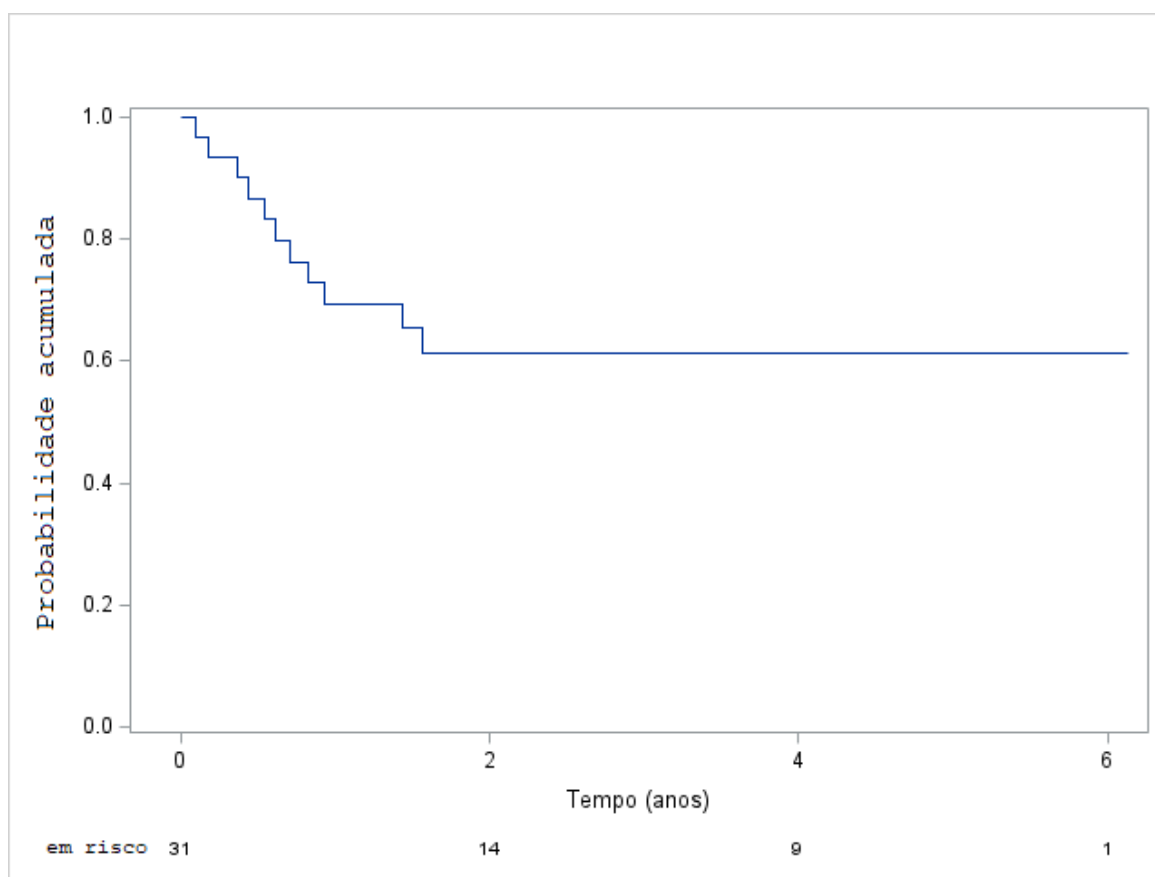
A Tabela 4 ilustra o estudo dos fatores associados ao óbito realizado através da análise de regressão de Cox pelo método simples. Observou-se que nenhuma variável estudada mostrou significância estatística ao nível de 5%, não sendo possível compor o modelo múltiplo. A densidade linfonodal foi considerada uma variável contínua para a avaliação.

Tabela 4 – Resultados das regressões de Cox para estudo dos fatores associados ao óbito.

Variável	Categorias	valor- <i>p</i>	HR	IC 95%
Densidade linfonodal	Variável contínua	0.814	1.737	0.017;172.520
T ₁	T3 x T1+T2	0.246	3.822	0.397;36.766
T ₂	T4 x T1+T2	0.052	8.153	0.983;67.627
Extravasamento linfonodal	presente x ausente	0.687	1.277	0.389;4.188
Invasão perineural	presente x ausente	0.104	3.024	0.797;11.471
Invasão angiolinfática	presente x ausente	0.395	1.948	0.420;9.042
Margem tumoral	comprometidas x livres	0.960	1.034	0.277;3.861

Nota: HR: *Hazard Ratio*.

A Figura 2 ilustra a sobrevida global dos pacientes pela curva de Kaplan-Meier. Foi verificada uma sobrevida global média de 1,25 anos, não sendo identificados óbitos após dois anos de seguimento.

**Figura 2** – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global.

A Tabela 5 apresenta uma análise descritiva e uma comparação entre os tipos de esvaziamento cervical. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o número total de linfonodos ressecados e os tipos de esvaziamento cervical ($p = 0,0189$).

Observou-se ainda, pelo teste de Dunn para comparações múltiplas, que o tipo de esvaziamento ECRM difere do ECRM bilateral no número total de linfonodos ressecados, sendo que o ECRM apresentou média de 23,08 linfonodos ressecados enquanto o ECRM bilateral apresentou média de 49,50 linfonodos ressecados.

Tabela 5 – Análise descritiva e comparações entre tipo de esvaziamento.

Variável	Esvaziamento				p-valor
	ECSOH (n = 3)	ECSOH BI (n = 4)	ECRM (n = 12)	ECRM BI (n = 12)	
Número total linfonodos (média ± DP)	20.33 ± 18.8	48.75 ± 26.0	23.08 ± 17.5	49.50 ± 28.9	0.0189 ^{1#}
(mediana)	11.00	49.50	19.00	42.00	
Número de linfonodos positivos (média ± DP)	1.67 ± 1.15	3.25 ± 3.86	3.83 ± 3.19	6.17 ± 6.00	0.1779 ¹
(mediana)	1.00	1.50	3.00	3.50	
Densidade (média ± DP)	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.06	0.20 ± 0.16	0.14 ± 0.12	0.3034 ¹
(mediana)	0.09	0.05	0.15	0.09	

Nota: #Diferença entre (teste de Dunn): ECRM e ECRMBI. ¹ Baseado no teste de Kruskal-Wallis

ECSOH: Esvaziamento Cervical Supra Omohioideo. ECRM: Esvaziamento Cervical Modificado.

6 DISCUSSÃO

Os pacientes portadores de CECO, assim como os demais pacientes com neoplasias malignas, têm necessidades complexas desde o diagnóstico até o tratamento e devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar que avalie o paciente como um todo, considerando suas necessidades físicas, psicológicas e socioeconômicas. Essa atenção global deve ser especialmente direcionada aos pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, que normalmente apresentam uma condição socioeconômica vulnerável. Esse tipo de doença está associado a vícios como alcoolismo e tabagismo, que, além de causarem a própria neoplasia, prejudicam a saúde global do paciente e, muitas vezes, suas relações familiares. Devido à grande discrepância socioeconômica existente no Brasil, os pacientes atendidos no Hospital PUC-Campinas apresentam dificuldades relacionadas a necessidades básicas para realizarem um tratamento adequado, como, por exemplo, para conseguirem transporte até as consultas ou para serem atendidos por equipes multidisciplinares, com psicólogos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e nutricionistas, além de fazerem o acompanhamento com a equipe médica – o que normalmente só acontece em grandes centros hospitalares, muitas vezes distantes do município onde o paciente reside. Essas condições sociais e a falta de centros de alta complexibilidade para tratamento de câncer tornam o tratamento desses pacientes mais difícil e desafiador, especialmente pela adesão ao tratamento com equipe multidisciplinar. Muitas vezes o paciente só procura auxílio médico quando apresenta dor intensa, e a demora para obter um diagnóstico piora significativamente o prognóstico do paciente (Ramos *et al.*, 2022).

Este estudo foi realizado num centro de alta complexibilidade para tratamento de câncer cuja equipe conta com nutricionista e fonoaudióloga desde a consulta ambulatorial, acompanhamento multidisciplinar que se estende conforme a necessidade de cada paciente. Não é infrequente encontrar pacientes de municípios distantes ou até mesmo de outros estados, que aguardam muito tempo para o início de uma investigação oncológica, sendo atendidos nesse serviço. A maioria dos pacientes estudados neste trabalho já apresentava tumores avançados, o que condiz com a literatura brasileira (Nemoto *et al.*, 2015).

Os pacientes deste estudo apresentaram média de idade de 57,87 anos – semelhante à idade encontrada na literatura, sendo a média 60,9 anos (Louredo *et al.*, 2022). Nesta pesquisa, 96,8% dos pacientes eram homens – um valor superior ao encontrado na literatura, onde os pacientes do sexo masculino representam 77,4% do total de pacientes avaliados (Louredo *et al.*, 2022). Com relação à cor, 71% dos pacientes desta amostra eram brancos e 19,4% eram pardos

– contrastando com a literatura, que mostra uma média de 50% de pacientes brancos (Lisboa *et al.*, 2022).

Já no que diz respeito aos vícios, 77,4% dos pacientes eram tabagistas e etilistas, sendo que 83,9% deles tinham tabagismo como fator de risco – valor próximo ao encontrado na literatura, que é de 90% (Leite *et al.*, 2021).

O tempo médio de seguimento dos pacientes nesta investigação foi de 2,36 anos (28 meses), enquanto a literatura apresenta um tempo médio de seguimento de 3,74 anos (44,9 meses). Essa discrepância pode ter relação com o fato dos participantes desta pesquisa já apresentarem a doença em estágio avançado no início do acompanhamento (Köhler; Kowalsk, 2012). Neste estudo foi encontrada uma média de 36,35 linfonodos ressecados nos procedimentos de esvaziamento cervical dos pacientes - um valor superior ao encontrado na literatura, que descreve uma média de 27 linfonodos ressecados (Amar *et al.*, 2012). A densidade linfonodal média encontrada neste trabalho foi de 0,15, enquanto a literatura apresenta uma média de 0,143 em casos de CECO (Lieng *et al.*, 2016).

O estadiamento tumoral é o principal fator de prognóstico para os pacientes com câncer, e a classificação desses tumores através do TNM pela AJCC é utilizada amplamente pelas mais diversas áreas relacionadas à oncologia. Neste trabalho foram usados dados coletados entre 2016 e 2024, e, nesse período, a classificação do TNM sofreu algumas mudanças, tendo sido lançadas três atualizações sobre o estadiamento. Estão em uso atualmente a 7^a, a 8^a e a 9^a versão. Os dados coletados referentes ao estadiamento foram considerados exatamente conforme descritos no prontuário, podendo haver discrepâncias entre o estadiamento definido no documento à época e atualmente. No entanto, devido à carência de informações para atualização e padronização adequada, optou-se por manter a classificação conforme o prontuário e apontar essa questão na discussão no trabalho, assim como alguma discordância entre o resultado do exame anatomopatológico e a classificação atual pela 9^a versão do AJCC. Neste estudo foi identificado que 64,5% dos pacientes participantes tinham tumores localmente avançados (classificação T), sendo que 38,7% deles foram classificados como T4. Um estudo de Lisboa *et al.* (2022) demonstrou uma classificação T avançada em 57% dos casos avaliados, sendo que 36,1% deles eram de T4 – o que mostra que os casos avaliados neste trabalho estavam mais avançados localmente.

No que se referente à classificação linfonodal (classificação N), 87,1% dos pacientes avaliados neste estudo apresentaram comprometimento linfonodal avançado, sendo que 67,7% foram classificados como N2 e 19,4%, como N3. Foram encontrados dados na literatura referentes a um comprometimento avançado em 32,4% dos casos estudados, sendo 20,9%

identificados como N2 e 11,5%, como N3 (Lisboa *et al.*, 2022). Essa diferença pode ser justificada devido à exclusão de todos os casos N0 deste trabalho, o que também pode explicar a mortalidade precoce verificada nesta pesquisa (Lisboa *et al.*, 2022). Outra situação observada durante a análise estatística foi a divergência entre o número de pacientes N3 e o achado de extravasamento linfonodal, identificado em 48,4% dos casos. Se a quantidade de pacientes com extravasamento linfonodal fosse considerada em relação à classificação atual do TNM, o número mínimo de pacientes N3 aumentaria significativamente. Esse viés pode ser justificado pelas atualizações do TNM ou por um eventual erro na classificação TNM dos pacientes avaliados.

Outros fatores relevantes para sobrevida global dos pacientes são a presença de invasão angiolinfática e perineural. Neste estudo foi identificada invasão perineural em 54,8% dos casos e angiolinfática em 74,2% dos pacientes. Comparativamente, foram encontrados na literatura dados nacionais que identificam 22,5% dos pacientes de uma amostra com CECO com invasão perineural positiva e 63,2% com invasão angiolinfática. A elevada porcentagem de casos de invasão perineural e angiolinfática neste trabalho corrobora com a ideia de que esta amostra de pacientes estava com a doença mais avançada no momento da cirurgia (D'Alessandro *et al.*, 2015).

No que se refere à margem tumoral, este estudo apresentou 32,3% de margens comprometidas e 51,6% de margens livres. Evidencia-se que nos trabalhos avaliados foram observadas 57,75% de margens livres e 15,49% de margens comprometidas. Os pacientes desta pesquisa apresentaram uma taxa maior de comprometimento de margem, o que pode ser justificado pelo fato dos tumores dos participantes deste trabalho se encontrarem em estágio mais avançado (Ramos *et al.*, 2022). Nesta investigação foram verificados dois tipos de esvaziamento distintos, o cervical supra omohioideo e o cervical radical modificado, sendo que em ambos os casos o procedimento poderia ser unilateral ou bilateral. Em 38,7% dos casos foi realizado o ECRM unilateral; em 9,7%, o ECSOH unilateral; em 38,7% dos casos os pacientes foram submetidos ao ECRM bilateral e em 12,9%, ao ECSOH bilateral. Foram encontrados na literatura dados divergentes sobre o tipo de esvaziamento realizado no tratamento de pacientes com CECO, o que provavelmente está relacionado à intrínseca dependência entre o status oncológico do paciente e a escolha do tratamento e associado às diferenças de escolha terapêutica de cada serviço conforme sua rotina. Apesar das indicações cirúrgicas serem orientadas pelas sociedades de cabeça e pescoço dos mais diversos países, o consenso de sobre qual procedimento realizar e a realidade da indicação depende das peculiaridades de cada serviço, como as tecnologias existentes em cada um, os exames de imagem, o uso de linfonodo

sentinela e qual protocolo é utilizado para definição de tratamento (Amar *et al.*, 2012; de Bree *et al.*, 2019; Guo *et al.*, 2014).

Com relação à análise de sobrevida global dos pacientes considerando as múltiplas variáveis estudadas, foi encontrada relevância estatística referente à cor do paciente nos casos de paciente brancos, com um valor de $p = 0,0227$. Na literatura não foram identificados dados que suportem a ideia de que a cor da pele tem relação com um pior prognóstico nos casos de CECO. Em contrapartida, foi detectado um trabalho direcionado para essa avaliação, que concluiu que não há relevância estatística da cor da pele do paciente sobre o prognóstico (Souza Santos *et al.*, 2018). Essa discrepância entre o achado deste trabalho e a literatura pode ter relação com a amostragem pequena desta avaliação e a predominância de participantes da cor branca, tendo os demais casos de outras etnias um diagnóstico mais precoce. Verificou-se também uma relevância estatística sobre a sobrevida global com relação à variável T, com valor de $p = 0,0467$. Comparativamente, na literatura é bem fundamentado que a classificação T do TNM tem relação direta com a sobrevida dos pacientes, tendo sido verificados valores que demonstram uma sobrevida global de 59,65% para pacientes com T2; de 41,64% para os com T3 e de 23,93% para os com T4, representando um importante fator na redução da sobrevida global do paciente.

Este estudo não encontrou relevância estatística para a variável densidade linfonodal, que apresentou um valor de $p = 0,6645$. Na literatura foram identificados diversos trabalhos que suportam a ideia de que a densidade linfonodal tem relação direta com o aumento da mortalidade, incluindo uma metanálise (Huang, Li, Choi, 2019; Petrarolha *et al.*, 2019; Ramos *et al.*, 2022). Essa discrepância entre a literatura e os dados encontrados aqui pode ter relação direta com dois fatores: esta pesquisa teve, inicialmente, um grupo amostral inferior aos das pesquisas avaliadas, que apresentou um valor médio de 15% para densidade linfonodal – valor superior à nota de corte para o pior prognóstico na maioria da literatura encontrada (Petrarolha *et al.*, 2019; Huang, Li, Choi, 2019). Após avaliação da literatura, fica expressa a importância da densidade linfonodal e de sua eventual utilização para definição de condutas adjuvantes na terapia do paciente com CECO. Apesar de este estudo não ter encontrado relevância estática, foi observado um valor médio elevado para IDL juntamente com uma mortalidade precoce dos pacientes. O grupo de pacientes estudados também apresentava outros fatores de pior prognóstico devido ao estadiamento avançado presente na maior parte dos pacientes no início do tratamento. Novos trabalhos envolvendo a avaliação da densidade linfonodal devem ser realizados com a população brasileira com a finalidade de definir a real relevância desse fator

sobre a sobrevida global e um valor de corte que identifique de fato o pior prognóstico do paciente.

Outros fatores avaliados, como idade, sexo, número total de linfonodos ressecados, tabagismo, etilismo, invasão perineural, invasão angiolinfática, comprometimento das margens, estadiamento N e tipo de esvaziamento cervical não apresentaram relevância estatística no estudo com variável simples e múltipla. Apesar deste trabalho não apresentar relevância estatística para esses fatores, alguns deles têm relação direta com a sobrevida global do paciente, conforme levantado em literatura – como a presença dos fatores de risco tabagismo e etilismo e de condições relacionadas ao status oncológico do paciente, como estadiamento N, comprometimento das margens, invasões perineurais e angiolinfática. Esses fatores são utilizados rotineiramente na prática clínica e mudam a indicação de terapia adjuvante dos pacientes conforme os diversos *guidelines* de tratamento, além de já possuírem relevância dentro da prática clínica. A discrepância observada entre a análise estatística desta pesquisa e os dados da literatura pode ser explicada pelo grupo amostral pequeno e pelo fato de os pacientes se encontrarem em estágios mais avançados da doença, o que explica inclusive a taxa de óbito encontrada, de 35,5%, tendo a maioria dos óbitos acontecido precocemente. Todos esses fatores devem continuar sendo utilizados na prática clínica como preditores de mal prognóstico e merecem que sejam conduzidos estudos voltados especificamente para a avaliação do impacto deles na sobrevida global do paciente (Daher; Pereira; Oliveira, 2008; Gartagani *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2023; Purohit *et al.*, 2023; Ramos *et al.*, 2022; Szewczyk *et al.*, 2024).

Neste estudo foi identificada uma média de sobrevida de 1,25 anos, explícita pela curva de Kaplan-Meier, enquanto na literatura foi identificada uma variação importante no tempo médio de sobrevida dos pacientes, estando esse fator diretamente ligado ao grupo populacional estudado. Em um estudo nacional foi identificado um tempo médio de sobrevida de 1,75 anos (Magalhães, 2019). Nesta pesquisa não foram identificados óbitos após dois anos de seguimento, sendo que a sobrevida dos pacientes estudados foi de 64,5%.

Esta avaliação apresentou relevância estatística quanto ao número total de linfonodos ressecados e o tipo de esvaziamento cervical realizado, com valor de $p = 0,0189$. Outro dado importante encontrado neste estudo foi a média de 36,35 linfonodos ressecados. Na literatura não foi encontrada significância entre os diferentes tipos de esvaziamento cervical e a quantidade de linfonodos ressecados, apesar do entendimento de que os esvaziamentos radicais e os bilaterais devem apresentar um número total de linfonodos ressecados superior aos esvaziamentos seletivos e unilaterais, respectivamente. Um estudo mostrou que pacientes com

mais de 30 linfonodos ressecados apresentaram maior sobrevida e aqueles com menos de 18 linfonodos apresentaram menor sobrevida global (Amar *et al.*, 2012). Não foi identificada uma relevância estatística entre o tipo de esvaziamento cervical e a densidade linfonodal e não foram encontrados na literatura dados que avaliavam uma mudança na densidade linfonodal em comparação com o tipo de procedimento realizado.

Um viés importante deste estudo é o -fato de ser retrospectivo e feito por meio de coleta de dados colhidos em prontuário. Os prontuários dos pacientes não apresentavam dados completos sobre os fatores estudados, o que limitou a amostragem de casos por falta de informações para uma análise estatística. –Isso reforça a importância do preenchimento completo e rotineiro dos prontuários médicos, visando não somente o oferecimento de um tratamento adequado para os pacientes, como também a possibilidade de garantirem produções científicas futuras com uma amostragem maior.

7 CONCLUSÃO

A densidade linfonodal apresenta, na literatura, relevância estatística que sustenta sua importância na sobrevida global e no prognóstico dos pacientes. Neste estudo, não foi encontrado tal achado. Observou-se uma densidade linfonodal média de 0,15, sem impacto na sobrevida global dos pacientes, que apresentaram sobrevida média de 1,25 anos. Outros fatores avaliados, como cor, estadiamento tumoral T e número de linfonodos ressecados por tipo de esvaziamento cervical realizado, apresentaram relevância estatística.

REFERÊNCIAS

ABATI, S. *et al.* Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 24, p. 9160, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>.

AMAR, A. *et al.* Significado prognóstico do número de linfonodos no esvaziamento cervical eletivo no câncer de língua e soalho de boca. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 2, p. 22-6, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000200005>.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Centro de Estatísticas do Câncer**. [S. l.]: American Cancer Society, Inc, c2018. Disponível em: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>. Acesso em: 22 out. 2022.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **AJCC câncer staging manual**. 9th ed. Germany: Springer, 2024.

AMIN, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93-99, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.

BOING, A. F.; ANTUNES, J. L. F. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 615-622, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000200025>.

CARVALHO, G. M. *et al.* Seguimento de 30 meses e recorrência no câncer de cavidade oral com linfonodo sentinela. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 41, n. 3, p. 138-143, 2012.

CASATI, M. F. M. *et al.* Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, v. 41, n. 4, p. 186-191, 2012.

CHAMOLI, A. *et al.* Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. **Oral Oncology**, v. 121, p. 105451, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>.

CHERAGHLOU, S. *et al.* Prognostic Value of lymph node yield and density in head and neck malignancies. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 158, n. 6, p. 1016-1023, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599818756830>.

CHOW, L. Q. M. Head and Neck Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 60-72, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1715715>.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971.

CRILE, G. Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. **Journal of the American Medical Association**, v. 47, p. 1780-1784, 1906.

DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. A.; OLIVEIRA, A. C. D. Características epidemiológicas dos casos de câncer de boca registrados no hospital de Uberaba no período 1999-2003: um

alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 4, p. 584-596, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2008000400007>.

D'ALESSANDRO, A. F. *et al* Oral cavity squamous cell carcinoma: factors related to occult lymph node metastasis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 3, p. 248-254, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.03.004>.

de BREE, R. *et al*. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: Past, present and future. **Oral Oncology**, v. 90, p. 87-93, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.01.016>.

DOLL, C. *et al*. Pattern of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the upper oral cavity - how to manage the neck. **Oral Oncology**, v. 130, p. 105898, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105898>.

DOLL, C. *et al*. Sentinel lymph node biopsy in early stages of oral squamous cell carcinoma using the receptor-targeted radiotracer ^{99m}Tc-tilmanocept. **Diagnostics**, v. 11, n. 7, p. 1231, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071231>.

FAUSTINO, S. E. S. *et al*. Association of lymph vessel density with occult lymph node metastasis and prognosis in oral squamous cell carcinoma. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, p. 114, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01459-6>.

FERLAY, J. *et al*. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 22 out. 2022.

GARTAGANI, Z. *et al*. Lymph node ratio as a prognostic factor in neck dissection in oral cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Cancers**, v. 14, p. 4456, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14184456>.

GUO, C. B. *et al*. Supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection for clinically node-negative oral squamous cell carcinoma: a prospective study of prognosis, complications and quality of life. **Journal of Craniomaxillofac Surgery**, v. 42, n. 8, p. 1885-1890, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.07.007>.

HSU, C. W. *et al*. O perfil proteômico de fluidos intersticiais pareados revela vias desreguladas e NID1 salivar como um biomarcador de carcinoma de células escamosas da cavidade oral. **Molecular and Cellular Proteomics**, v. 18, n. 10, p. 1939-1949, 2019.

HUANG, Q. *et al*. Impacto prognóstico da invasão linfovascular e perineural no carcinoma espinocelular da língua. **Scientific Reports**, v. 13, p. 3828, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30939-8>

HUANG, T. H.; LI, K. Y.; CHOI, W. S. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 89, p. 133-143, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.12.032>.

HUSSEIN, A. A. *et al*. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 82, p. 115-127, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa da incidência de câncer no Brasil 2023**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 30 maio 2024.

KINANE, D. F. *et al.* Strategic approaches in oral squamous cell carcinoma diagnostics using liquid biopsy. **Periodontology**, v. 96, n. 1, p. 316-328, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12567>.

KÖHLER, H. F.; KOWALSK, I. L. P. O impacto do nível da metástase cervical no prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20120027>.

KOWALSKI, L. P. *et al.* Survival trends of patients with oral and oropharyngeal cancer treated at a cancer center in São Paulo, Brazil. **Clinics**, v. 75, e1507, 2020. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1507>.

LEITE, R. B. *et al.* A influência da associação de tabaco e álcool no câncer bucal: revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, p. e2142021, 2021.

LEÓN, X. *et al.* Prognostic capacity of the lymph node ratio in squamous cell carcinomas of the head and neck. **Acta Otorrinolaringológica Espanõla**, v. 71, n. 5, p. 265-274, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.04.001>.

LI, Y.-N. *et al.* Acordo inter e intraobservador sobre o julgamento da coloração com azul de toluidina para triagem de distúrbios orais potencialmente malignos e câncer oral. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, p. 1709-1714, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2595-7>.

LIENG, H. *et al.* Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer. **ANZ Journal of Surgery**, v. 86, n. 9, p. 681-686, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.13512>.

LIN, T. Y. *et al.* Abnormal p53 immunohistochemical patterns are associated with regional lymph node metastasis in oral cavity squamous cell carcinoma at time of surgery. **Modern Pathology**, v. 37, n. 12, e100614, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100614>.

LISBOA, L. J. *et al.* Perfil epidemiológico e fatores relacionados ao câncer de cavidade oral em adultos jovens brasileiros e sua relação com o óbito, 1985-2017. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 2, p. e-142063, 2022. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.2063>.

LOUREDO, B. V. *et al.* Epidemiology and survival outcomes of lip, oral cavity, and oropharyngeal squamous cell carcinoma in a southeast Brazilian population. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 27, n. 3, p. e274-e284, 2022. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.25147>.

MAGALHÃES, T. C. **Câncer de boca em pacientes com tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil: análise de sobrevivência (2005-2009)**. 2019. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

MARUR, S.; FORASTIERE, A. A. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 3, p. 386-396, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>.

MATOS, L. L. *et al.* Latin American Consensus on the Treatment of Head and Neck Cancer. **JCO Global Oncology**, n. 10, e2300343, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1200/GO.23.00343>.

McDONALD, C. *et al.* Health-related quality of life, functional outcomes, and complications after sentinel lymph node biopsy and elective neck dissection in early oral cancer: a systematic review. **Head Neck**, v. 45, n. 11, p. 2754-2779, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.27495>.

MCMAHON, J. D. *et al.* Survival in node-positive early oral squamous cell carcinoma: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 60, n. 7, p. 890-895, 2022.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) – prevention and treatment of cancer-related infections. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 10, p. 1412-1445, 2012.

NEMOTO, R. P. *et al.* Oral cancer preventive campaigns: are we reaching the real target? **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 1, p. 44-49, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.03.002>.

OH, L. J. *et al.* Elective neck dissection versus observation for early-stage oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 105, p. 104661, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104661>.

PETRAROLHA, S. M. P. **Densidade linfonodal como fator de pior prognóstico no câncer de laringe**. 2019. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. DOI: <https://doi.org/10.11606/D.5.2019.tde-22082019-114004>.

PHULARI, R. G. S.; DAVE, E. J. A systematic review on the mechanisms of malignant transformation of oral submucous fibrosis. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 29, n. 5, p. 470-473, 2020.

PUROHIT, S. *et al.* Challenges seen with peri-neural invasion in head and neck cancer: a review article. **Oral Oncology Reports**, v. 6, p. 100028, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oor.2023.100028>.

RAMOS, J. P. Z. *et al.* Prognostic analysis of lymph node ratio of patients with disease recurrence previously submitted to cervical dissection surgery for head and neck cancer. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 49, e20223178, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20223178>.

REZAEI, M. *et al.* Does P16 protein expression affect treatment prognosis in oral squamous cell carcinoma - a comparative study. **Annals of Maxillofacial Surgery**, v. 11, n. 1, p. 17-20, 2021. DOI: https://doi.org/10.4103/ams.ams_321_20.

RUDRA, S. *et al.* Densidade de linfonodos: valor prognóstico em câncer de cabeça e pescoço. **Head and Neck**, v. 36, n. 2, p. 266–272, 2023. <https://doi.org/DOI:10.1002/hed.23299>.

SEFERIN, M. R. *et al.* The impact of sentinel lymph node biopsy on the quality of life in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.11.015>.

SHAHA, A. R. Neck dissection: an operation in evolution. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 3, p. 22, 2005.

SHI, X.; HU, W. P.; JI, Q. H. Development of comprehensive nomograms for evaluating overall and cancer-specific survival of laryngeal squamous cell carcinoma patients treated with neck dissection. **Oncotarget**, v. 8, n. 18, p. 29722-29740, 2017.

SILVA, L. M. A. C. *et al.* Câncer de boca: conhecimento e atitudes de acadêmicos de odontologia e cirurgiões-dentistas da atenção primária à saúde. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 94028-94043, 2021.

SOUZA SANTOS, L. P. *et al.* Análise do papel da raça/cor da pele no prognóstico do câncer de cavidade oral e orofaringe. **Journal of Dentistry & Public Health**, v. 9, n. 2, p. 170-179, 2018

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

SZEWCZYK, M. *et al.* A Matter of Margins in Oral Cancer-How Close Is Enough? **Cancers (Basel)**, v. 16, n. 8, p. 1488, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16081488>.

TABACHNICK, B. G.; FIDELL, L. S. (2001). **Using multivariate statistics**. 4. ed. Needham Heights: Pearson.

VIRISSIMO, E. M. Perfil epidemiológico e estadiamento clínico de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e lábio tratados no Instituto Nacional do Câncer (INCA) no ano de 2017. **Cadernos de Odontologia do Unifeso**, v. 1, n. 1, p. 43-48, 2019.

WARNAKULASURIYA, S.; KERR, A. R. Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 12, p. 1313-1320, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345211014795>.

ZHENG, J. *et al.* A potential biomarker for the early diagnosis of OSCC: saliva and serum PrPC. **Journal of Cancer**, v. 15, n. 6, p. 1593-1602, 2024. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.92489>.

ANEXOS

ANEXO 1 – Comprovante Comitê de Ética

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise prognóstica da densidade linfonodal de pacientes com carcinoma espinocelular em cavidade oral submetidos à esvaziamento cervical

Pesquisador Responsável: WAGNER GUIARD THAMATURGO JUNIOR

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 75692323.7.0000.5481

Submetido em: 20/03/2024

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2225024

ANEXO 2 – Recibo Digital Turnitin



Recibo digital

Esse recibo confirma que o seu documento foi recebido por **Turnitin**. Abaixo você encontrará a informação do recibo referente ao seu envio.

A primeira página do seu documento está exibida abaixo.

Autor do material: **Wagner Guisard**
Título do Trabalho: **Quick Submit**
Título do envio: **Dissertação Wagner Guisard**
Nome do arquivo: **MESTRADO_WAGNER_FINAL.pdf**
Tamanho de arquivo: **523.8K**
Contagem de páginas: **51**
Contagem de palavras: **13,097**
Contagem de caracteres: **71,774**
Data de envio: **23-mai-2025 11:15AM (UTC-0300)**
Identificação do Envio: **2683082784**



