

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

JOÃO PAULO ZENUN RAMOS

**ANÁLISE DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES RECIDIVADOS
PREVIAMENTE SUBMETIDOS A CIRURGIA DE ESVAZIAMENTO CERVICAL
POR NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

**CAMPINAS
2021**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
JOÃO PAULO ZENUN RAMOS**

**ANÁLISE DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES RECIDIVADOS
PREVIAMENTE SUBMETIDOS A CIRURGIA DE ESVAZIAMENTO CERVICAL
POR NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Ciências da Saúde do Centro 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 Luis Braga de Aquino

Coorientadora: Profa. Dra. Vania Aparecida Leandro Merhi

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica elaborada por Vanessa da Silveira CRB 8/8423
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.99432 Ramos, João Paulo Zenun
R175a

Análise da densidade linfonodal de pacientes recidivados previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por neoplasia de cabeça e pescoço / João Paulo Zenun Ramos. - Campinas: PUC-Campinas, 2021.

62 f.: il.

Orientador: José Luis B. de Aquino; Coorientador: Vania Ap. Leandro Merhi.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.

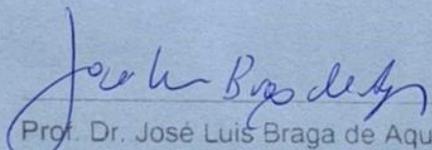
Inclui bibliografia.

1. Câncer - Cirurgia. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Gânglios linfáticos. I. Aquino, José Luis B. de. II. Merhi, Vania Ap. Leandro III. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD - 22. ed. 616.99432

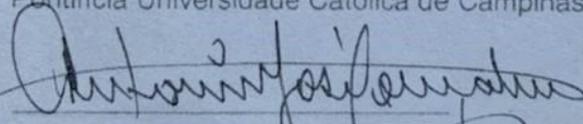
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
JOÃO PAULO ZENUN RAMOS
ANÁLISE DA DENSIDADE LINFONODAL DE PACIENTES RECIDIVADOS
PREVIAMENTE SUBMETIDOS A CIRURGIA DE ESVAZIAMENTO CERVICAL POR
NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Dissertação defendida e aprovada em 24 de fevereiro de 2021
pela Comissão Examinadora

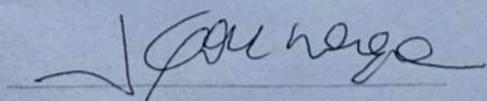

Prof. Dr. José Luis Braga de Aquino

Orientador da Dissertação e Presidente da Comissão
Examinadora

Pontifícia Universidade Católica de Campinas


Prof. Dr. Antônio José Gonçalves

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo


Prof. Dr. José Gonzaga Teixeira de Camargo

Pontifícia Universidade Católica de Campinas

AGRADECIMENTOS

A toda minha família, em especial ao meu pai Paulo e minha mãe Selma que sempre me apoiaram de forma incondicional e proporcionaram toda a base para que eu pudesse chegar até este importante momento.

Ao meu avô Saulo pela inspiração ética e médica exemplar.

À minha esposa Elaine que esteve ao meu lado durante toda esta jornada universitária e neste momento leva em seu ventre o mais puro fruto do nosso amor eterno, Sara. Aguardamos ansiosamente sua chegada!

Ao meu orientador e professor desde os primeiros anos da faculdade Prof. Dr. José Luis Braga de Aquino, por ter acreditado em mim e aberto todas as portas necessárias para meu crescimento acadêmico.

Aos amigos e assistentes da cirurgia de cabeça e pescoço da PUC-Campinas, Luis Antonio Brandi Filho, Douglas Alexandre Rizzanti Pereira e Felipe Raule Machado, pelo apoio e pelos ensinamentos nesta tão complexa e nobre especialidade médica.

À Dra. Fernanda Fruet pelo auxílio na coleta de dados e na elaboração deste estudo.

Ao fundador do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da PUC-Campinas Prof. Dr. José Francisco de Sales Chagas pelo sólido aprendizado desde a anatomia básica até as mais complexas condutas clínicas e cirúrgicas.

A todos os pacientes, em especial aos da Cabeça e Pescoço, que nada mais são do que a razão de existir da medicina e de toda a ciência envolvida na constante evolução terapêutica com o objetivo de melhorar o tratamento das mais difíceis enfermidades.

Aos seres mais puros do mundo, Caveirinha e Alminha pela paciência e pela companhia durante as diversas horas necessárias para a elaboração desse estudo.

RESUMO

Introdução: O estadiamento TNM tem sido amplamente utilizado para avaliação prognóstica e direcionamento terapêutico em casos de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, porém, ainda são necessários parâmetros mais precisos para otimização da terapêutica ideal. Recentemente tem-se estudado o conceito de densidade linfonodal como possível variável independente com relação direta ao tempo de sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Analisar a relação entre a densidade linfonodal e a sobrevida de pacientes recidivados que foram previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. **Método:** Neste estudo longitudinal e retrospectivo foram analisados os prontuários de 71 pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Pontifícia Universidade Católica de Campinas que foram submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e apresentaram recidiva tumoral entre os anos de 2006 e 2019. Dados relativos ao paciente e ao tumor tais como: idade, sexo, cor da pele, tabagismo, etilismo, localização do tumor primário, características anatomopatológicas e *status* linfonodal foram correlacionados ao tempo de sobrevida dos indivíduos. **Resultados:** 76,06% dos pacientes eram do sexo masculino e a média de idade foi de 59,5 anos. A maioria foi composta de pardos, tabagistas e etilistas. O sítio primário mais frequente foi a cavidade oral seguido da laringe e orofaringe. A taxa de mortalidade no período estudado foi de 53,52%. A média da densidade linfonodal foi de 0,28. Encontramos influência na sobrevida com significância estatística para os parâmetros: densidade linfonodal, número de linfonodos dissecados e acometidos, estadiamento T e N, tipo de tratamento proposto (paliativo ou cirúrgico), presença de margens comprometidas no tumor primário e extravasamento linfonodal. **Conclusão:** O cálculo da densidade linfonodal dos pacientes recidivados previamente submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço deve ser levado em consideração durante o planejamento terapêutico e na avaliação prognóstica devido à sua direta influencia na sobrevida dos indivíduos.

Palavras-chave: Neoplasia de cabeça e pescoço. Esvaziamento cervical. densidade linfonodal. Razão de linfonodos.

ABSTRACT

Introduction: TNM staging has been widely used for prognostic evaluation and therapeutic targeting in cases of head and neck squamous cell carcinoma, but more precise parameters are still needed to optimize therapy. Recently, the concept of lymph node ratio has been studied as a possible independent variable with direct relation to the survival time of patients. **Objective:** To analyze the correlation between the lymph node ratio and survival of patients with recurred disease who were previously submitted to cervical head and neck dissection surgery. **Methods:** In this longitudinal and retrospective study, we analyzed the medical records of 71 patients of *Pontifícia Universidade Católica de Campinas* Head and Neck Surgery Service who underwent cervical dissection surgery due to head and neck squamous cell carcinoma and presented tumor recurrence between 2006 and 2019. Patient and tumor data such as age, gender, skin color, smoking, alcohol consumption, location of the primary tumor, anatomopathological characteristics and lymph node status were correlated with the survival time of the individuals. **Results:** 76.06% of the patients were male and the mean age was 59.5 years. Most were composed of browns, smokers and etilists. The most frequent primary site was the oral cavity followed by the larynx and oropharynx. The mortality rate in the studied period was 53.52%. The mean lymph node ratio was 0.28. We found influence on survival with statistical significance for the parameters: lymph node ratio, number of dissected and affected lymph nodes, T and N staging, type of treatment proposed (palliative or surgical), presence of compromised margins in the primary tumor and lymph node extravasation. **Conclusion:** The calculation of the lymph node ratio of recurred patients previously submitted to cervical dissection for head and neck squamous cell carcinoma should be taken into account during therapeutic planning and prognostic evaluation due to its direct influence on the survival of individuals.

Keywords: Head and Neck Neoplasms. Neck Dissection. Lymph node ratio. Cervical dissection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Intraoperatório de cirurgia de mandibulectomia segmentar com esvaziamento cervical radical clássico à direita.	16
Figura 2	Ficha de atendimento ambulatorial do serviço de cirurgia de cabeça e pescoço da PUC-Campinas.	24
Figura 3	Exemplo de laudo anatomopatológico do Hospital da PUC-Campinas.	25
Figura 4	Peça cirúrgica em monobloco de esvaziamento cervical radical modificado a esquerda + nível IV a direita.	26
Figura 5	Após a divisão dos níveis linfonodais da peça cirúrgica os mesmos são armazenados em potes com formol devidamente identificados.	27
Figura 6	Trecho do laudo anatomopatológico que possibilita a análise do status linfonodal e o cálculo da densidade linfonodal.	28
Figura 7	Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevida dos indivíduos.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela	1	Descrição em frequência e porcentagem das características dos pacientes.	30
Tabela	2	Descrição em frequência e porcentagem das características do tumor.	30
Tabela	3	Descrição em frequência e porcentagem das características clínicas.	31
Tabela	4	Descrição das medidas de dispersão relacionadas à idade dos pacientes.	31
Tabela	5	Descrição em medidas de posição e dispersão das características dos pacientes e do tumor.	32
Tabela	6	Descrição em frequência e porcentagem de acordo com os pontos de corte para idade, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos acometidos e densidade linfonodal.	32
Tabela	7	Regressão de Cox para avaliar os fatores associados ao óbito (resultados que apresentaram significância estatística).	33
Tabela	8	Regressão de Cox para avaliar os fatores associados ao óbito (resultados que não apresentaram significância estatística).	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
EBV	Epsten-Barr vírus
EC	Esvaziamento cervical
HPV	Papilomavírus humano
LN _s	Linfonodos
NCP	Neoplasias de cabeça e pescoço
QTP	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
RR	Risco relativo
S	Significância estatística
T	Tumor primário
DL	Densidade linfonodal
UICC	União internacional contra o câncer

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 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	22
	4.2 Termo de Consentimento e Análise Crítica de Riscos	22
	4.3 Coleta de Dados	22
	4.4 Descrição e Caracterização dos participantes da Pesquisa	22
	4.5 Critérios de Inclusão	22
	4.6 Critérios de Exclusão	23
	4.7 Mecanismo de análise dos dados encontrados	28
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO.....	45
7	CONCLUSÃO	53
8	REFERÊNCIAS	54
9	ANEXO	59

1 INTRODUÇÃO

As Neoplasias de Cabeça e Pescoço (NCP) compreendem um conjunto de tumores, principalmente malignos, que acometem a região anatômica da cabeça e do pescoço não incluindo tumores do sistema nervoso central. O trato aerodigestório superior, que inclui principalmente a cavidade oral, faringe, laringe e seios paranasais são os sítios mais acometidos. Porém, tumores oriundos de glândulas salivares, pele, lábios, de origem vascular, neural ou de outros tecidos também podem ocorrer. Cerca de 40% das NCP ocorrem na cavidade oral, sendo que a laringe é o segundo sítio mais frequentemente acometido, seguido da faringe e o restante nos demais sítios (DOBROSSY, 2005). O tipo histológico mais frequente é o Carcinoma Espinocelular (CEC), presente em mais de 90% dos casos (CASATI *et al.*, 2012).

Aproximadamente 500 mil novos casos são diagnosticados por ano no mundo. Nos Estados Unidos, há uma estimativa de que anualmente detecta-se entre 40 a 63 mil novos casos e ocorrem mais de 13 mil mortes (MARUR; FORASTIERE, 2015; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017; CHERAGHLOU, 2018).

Sua incidência representa 2% de todos os cânceres, sendo uma das mais altas do mundo e de importante expressividade na América Latina e a sobrevida em cinco anos é de apenas 40% a 50% para pacientes diagnosticados (FRANCESI *et al.*, 2000; McMAHON; CHEN, 2003; WUNSCH, 2004; ZENDER; PETRUZZELLI, 2005). Além disso, o risco de ocorrência da doença aumenta após os 50 anos de idade (WARNAKULASURIYA, 2009).

No Brasil não há uma estatística precisa, principalmente pela subnotificação e pela dificuldade de acesso e organização dos bancos de dados em todas as regiões do país. Porém, considerando o CEC de cavidade oral, que é o tumor maligno mais frequente dos cânceres de cabeça e pescoço, estima-se que o número de casos novos dessa doença esperados para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição entre todos os cânceres do sexo masculino e de 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira neoplasia mais frequente do sexo feminino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA,

2020). Porém, se unificarmos todos os sítios de CEC de cabeça e pescoço, certamente essa doença estaria entre os 3 primeiros cânceres mais comuns.

Embora essa neoplasia atinja preferencialmente os pacientes do sexo masculino, nos últimos anos houve um aumento notável entre mulheres. Existem diversos fatores de risco associados ao câncer de cabeça e pescoço, como nível socioeconômico, dieta, higiene oral, exposição ocupacional, antecedentes familiares e infecções (ANDREOTTI, 2006; BOING; ANTUNES, 2011; MARQUES, 2005; MAXWELL *et al.*, 2010; NEGRI *et al.*, 2009; SARTOR *et al.*, 2007) porém, os fatores de risco conhecidos mais importantes são o tabagismo e o etilismo, de forma que, quando associados, o risco de carcinogênese é ainda maior. Alguns estudos demonstram que infecção por HPV (Papilomavírus), principalmente dos tipos 16 e 18, e Epstein-Barr vírus (EBV) também desempenham papel na etiologia dos tumores de orofaringe e nasofaringe respectivamente (CHOI; MYERS, 2008). Pacientes com NCP frequentemente desenvolvem lesões múltiplas em diferentes sítios anatômicos, estando esse padrão multifocal de acordo com o modelo proposto por Slaughter, Southwick e Smejkal (1953), denominado "cancerização de campo". Esse modelo baseia-se na exposição repetida de um campo aos mesmos fatores de risco, como os carcinógenos presentes no álcool e no tabaco, levando ao desenvolvimento de lesões independentes.

O tempo decorrido entre a percepção dos sintomas, o diagnóstico e o tratamento correto interfere na evolução e no prognóstico, sendo a detecção tardia um importante fator associado às baixas taxas de sobrevivência. O estadiamento mais utilizado para essa doença é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado sistema TNM de classificação dos tumores malignos. Esse sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as dimensões do tumor primário (T), as características dos linfonodos (LNs) das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza como número, tamanho e lateralidade (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M).

O sistema TNM apresenta uma classificação própria tanto para cada tipo histológico como para cada sítio primário do tumor. Em relação ao status linfonodal cervical para CEC de cabeça e pescoço os principais parâmetros utilizados são o tamanho, o número e a lateralidade das metástases encontradas no pescoço (Quadro 1).

Quadro 1 – Estadiamento linfonodal cervical TNM 7ª edição.

N	Metástase cervical
N0	Ausência de metástase cervical
N1	Ipsilateral, única ≤3cm
N2a	Ipsilateral, única >3cm ≤6cm
N2b	Ipsilateral, múltiplos ≤6cm
N2c	Bilateral ou contralateral ≤6cm
N3	Qualquer linfonodo cervical >6cm

No ano de 2017, a UICC apresentou sua última atualização a ser considerada no processo de estadiamento N (AMIN *et al.*, 2017). O objetivo dessa última versão do TNM para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço foi, dentre outras mudanças, criar um estadiamento específico para carcinomas de orofaringe p16 positivos e incluir invasão extracapsular como critério para avaliar a extensão regional da lesão, tanto clinicamente quanto patologicamente.

O tratamento depende da localização, do estadiamento clínico e das condições físicas do paciente, sendo realizado através de três modalidades: cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, de maneira individualizada ou em associação. No entanto, tumores apresentando o mesmo estadiamento podem demonstrar padrões de crescimento e evolução diferentes, sugerindo a necessidade da análise de outros fatores capazes de determinar com maior precisão o prognóstico da doença.

Historicamente, o tratamento de pacientes com metástase clinicamente palpável no pescoço tem sido o esvaziamento cervical (EC) radical. Descrito por Crile em 1906 e popularizado por Martin em 1951, esse procedimento, em sua concepção original, envolve a remoção de todos os linfonodos de um lado do pescoço, do músculo esternocleidomastóideo, veia jugular interna, nervo acessório, plexo cervical superficial, segmento inferior da glândula parótida e glândula submandibular (CRILE, 1906).

Porém, alguns cirurgiões começaram a perceber que poderiam ser realizados outros tipos de esvaziamento cervical com resultados oncológicos semelhantes, porém com menor índice de sequelas e morbimortalidade. Entre as décadas de 1950 e 1970, autores como Ward e Robben, Suárez, Bocca e Pignataro propuseram a

preservação das estruturas não linfáticas e alguns níveis linfonodais (WARD; ROBBEN, 1951; SUÁREZ, 1963; BOCCA; PIGNATARO, 1967). Na década de 1980 Medina consolidou algumas técnicas de esvaziamento seletivos, abrindo caminho de forma que até hoje autores mantêm interesse em estudos envolvendo a eficácia oncológica dessas técnicas com a menor morbidade possível (MEDINA, 1989; BRANDI, 2017).

Cerca de 300 linfonodos, ou seja, aproximadamente um terço de todos aqueles existentes no corpo humano estão localizados no pescoço e podem ser acometidos por neoplasias malignas (HOLMES, 2008; SUBRAMANIAMA *et al.* 2006).

Em virtude da complexidade da anatomia cervical, o conhecimento do sistema linfático é essencial para o entendimento da propagação do câncer no pescoço bem como o seu manejo (CHUMMUN; McLEAN; RAGBIR, 2004). O fluxo linfático direciona-se da superfície para a profundidade, da região superior para a inferior do pescoço e cada subgrupo anatômico de linfonodos atua drenando um local específico da cabeça e do pescoço. Desta forma, torna-se possível identificar o sítio primário tumoral relacionado com o subgrupo linfático, visto que, a maioria das lesões cancerígenas primárias dessa região disseminam-se para os linfonodos cervicais.

Os linfonodos anterolaterais do pescoço são divididos em seis níveis nomeados de I a VI, sendo que os níveis I, II e V apresentam subdivisão em IA e IB, IIA e IIB, VA e VB, respectivamente. A divisão desses níveis é padronizada mundialmente e utiliza-se de estruturas anatômicas como músculos e o osso hióide por exemplo para que os compartimentos cervicais possam ser delimitados. Essa identificação pode ser realizada tanto clínica como radiologicamente assim como no campo intraoperatório (Figura 1). A identificação de linfonodos suspeitos para acometimento neoplásico pode ser constatada após a cirurgia e confirma patologicamente o estadiamento N cervical.

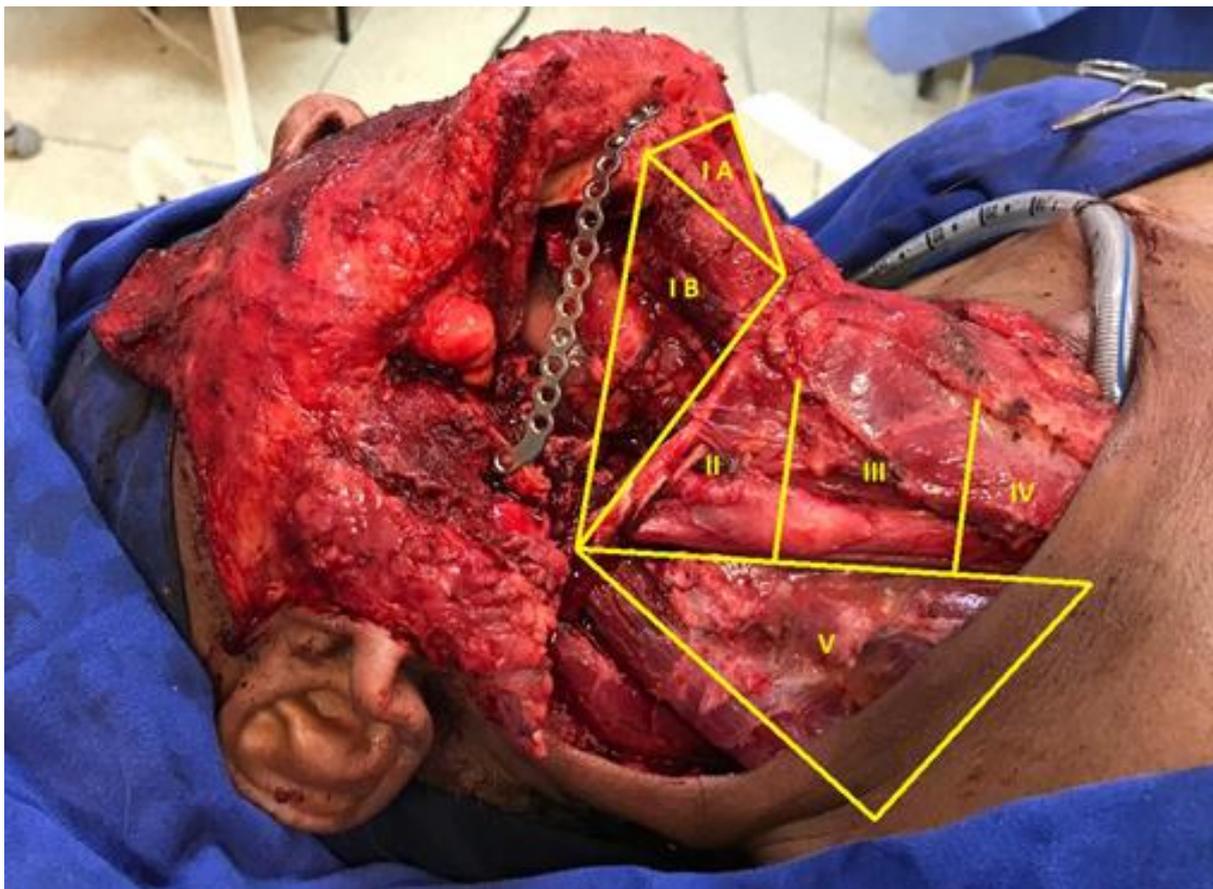


Figura 1 – Intraoperatório de cirurgia de mandibulectomia segmentar com esvaziamento cervical radical clássico à direita.

Nota: Observa-se em amarelo as delimitações anatômicas dos níveis linfonodais cervicais.

O aumento de linfonodos em pacientes portadores de neoplasia maligna nem sempre é secundário ao comprometimento neoplásico dessas estruturas e pode estar relacionado à simples hiperplasia linfonodal. Os linfonodos hiperplásicos são frequentemente encontrados durante os esvaziamentos cervicais.

O número de linfonodos esperados em uma peça de EC de cinco níveis é incerto. Referências variáveis na literatura calculam uma média de 31 a 55 LNs dependendo do processamento do espécime pelo patologista e da habilidade do cirurgião na remoção completa desses nódulos (AGRAMA *et al.*, 2001).

A avaliação patológica após o esvaziamento cervical, tanto macro quanto microscópica, tornou-se extremamente importante, fornecendo dados como o número total de LNs dissecados (livres ou comprometidos), o tamanho das metástases e a existência ou não de extravasamento capsular. O status patológico do pescoço (pN,

da classificação TNM) é um dos fatores determinantes na indicação da terapia adjuvante, radioterapia (RDT) associada ou não a quimioterapia (QTP) (DIVI *et al.*, 2016; IAMAGATA *et al.*, 2019).

Nos últimos anos pesquisadores começaram a procurar fatores que pudessem influenciar o prognóstico (LANZER *et al.*, 2012; REINISCH *et al.*, 2014; ROBERT *et al.*, 2016). Esses fatores podem estar relacionados ao paciente (idade, sexo, cor da pele, condições socioeconômicas, hábitos de vida, histórico familiar, dieta), ao tumor (sítio, estadiamento, gradação histopatológica e expressão de certos marcadores moleculares) e ao tratamento (tipo de tratamento e realização ou não de terapia adjuvante). O estudo desses fatores prognósticos visa um melhor entendimento do comportamento biológico do tumor, sendo possível traçar um tratamento mais eficaz para cada paciente, propondo dessa forma, terapêutica mais agressiva para alguns ou poupando outros de um tratamento excessivo.

O estadiamento TNM, de acordo com alguns estudos, não é capaz de prever com precisão o comportamento biológico individual de cada caso, além disso, o grau histológico tem valor prognóstico controverso, existindo, no entanto, estudos que mostram que o carcinoma pouco diferenciado é mais propenso a gerar metástase cervical, a ter maior probabilidade de apresentar margens comprometidas e a associar-se à diminuição na sobrevida (REINISCH *et al.*, 2014; ROBERT *et al.*, 2016; IAMAGATA *et al.*, 2019). Kademani *et al.* (2005) concluíram que o sítio não influencia a sobrevida, entretanto, para estes autores, o grau histológico é um fator prognóstico com significância estatística.

Sabe-se que a presença de metástase cervical é o principal e mais importante fator prognóstico independente para pacientes com NCP e pode influenciar em uma redução de 50% na sobrevida (BERNIER *et al.*, 2004; CERZO, 1992; MAMELLE *et al.*, 1994; OLSEN *et al.*, 1994; XING *et al.*, 2015; SUBRAMANIAN *et al.*, 2019). A relação entre o envolvimento linfonodal e a recidiva tumoral também está bem sedimentada. Tem-se demonstrado que a recidiva cervical e a metástase a distância estão relacionadas com o número de linfonodos acometidos e a presença de invasão extracapsular (TROMP *et al.*, 2005).

O conceito de densidade linfonodal (DL), representada através de uma relação numérica entre o número de linfonodos acometidos por neoplasia através de estudo anatomopatológico (trata-se da porcentagem de linfonodos acometidos em um esvaziamento cervical) sobre o número total de linfonodos ressecados cirurgicamente,

já foi descrita e tem sua utilização na clínica oncológica em tumores de mama, esôfago, estômago, cárdia e reto por exemplo (BHAMIDIPATI *et al.*, 2012; HWANG *et al.*, 2016; LYKKE; JESS; ROIKJAER, 2016; ZHANG *et al.*, 2016; WEN *et al.*, 2017; IOCCA *et al.*, 2020), porém, desde que Shrime *et al.* (2009) publicaram o primeiro artigo sugerindo a aplicação desse parâmetro na cirurgia de cabeça e pescoço, têm se discutido a possibilidade da DL ser um fator prognóstico independente em relação à sobrevida dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço (GIL *et al.*, 2009; PATEL *et al.*, 2013; SANO *et al.*, 2017; CHANG *et al.*, 2018). Além disso, alguns estudos confrontam os valores de densidade linfonodal com a própria classificação TNM, apresentando resultados variados (REINISCH *et al.*, 2014; RIDDER *et al.*, 2016).

Enquanto alguns autores encontraram relação entre maiores valores da densidade linfonodal com menor tempo de sobrevida e/ou maior chance de recidiva tumoral outros não tiveram a mesma conclusão em seus estudos (SHRIME *et al.*, 2009). Aparentemente alguns aspectos como o número absoluto de linfonodos positivos após o esvaziamento cervical pode também ser considerada variável independente com efeito prognóstico (HINGSAMMER *et al.*, 2018).

Ainda existem poucos estudos concluídos na área e ainda permanece um desafio o estudo do impacto da densidade linfonodal para cada sublocalização anatômica do tumor primário. Uma vez que a cavidade oral é o sítio mais frequentemente acometido, a grande maioria dos estudos publicados referem-se ao comportamento relacionado a esses tumores. Além disso, diferentes valores de densidade linfonodal foram encontrados como pontos de corte quando identificados como significantes para influenciar na sobrevida. Em 2018 uma revisão bibliográfica selecionou vinte e oito estudos sobre o tema e, apesar do número reduzido de publicações relacionando a densidade linfonodal com a sobrevida em câncer de cabeça e pescoço, concluiu-se que esse parâmetro apresentou significância estatística na grande maioria dos casos, sendo que o valor de corte variou de 0,02 a 0,20 e a média foi de 0,09 (TALMI *et al.*, 2018). Outro grande estudo multicêntrico publicado em 2013, estudou o impacto da densidade linfonodal em 4254 pacientes diagnosticados com CEC de cavidade oral, sendo que foi encontrado diminuição da sobrevida global e no tempo de sobrevida específico da doença para pacientes com maiores valores de densidade linfonodal, utilizando valor de corte de 0,07 nos dois grupos (PATEL *et al.*, 2013). Porém, quase que em unanimidade, os autores

concordam quem na grande maioria dos estudos as amostras são heterogêneas, ou seja, os indivíduos apresentavam características variadas.

Nosso estudo tem como característica o fato de que a amostra estudada é composta exclusivamente por pacientes que já tinham sido submetidos a esvaziamento cervical e mesmo assim apresentaram recidiva da doença. Espera-se que os valores de densidade linfonodal no presente estudo sejam maiores do que a média da literatura justamente por conta da característica amostral, porém, dessa forma, temos um grupo mais homogêneo para análise dos dados.

2 JUSTIFICATIVA

O tratamento oncológico para as neoplasias malignas de cabeça e pescoço normalmente é direcionado de acordo com o estadiamento da doença. Além disso, fatores relacionados ao paciente também são levados em consideração no momento da decisão terapêutica. O aperfeiçoamento dos critérios utilizados para um estadiamento adequado, assim como a tentativa de identificar variáveis que influenciam o curso da doença, são temas em constante discussão em toda a comunidade oncológica mundial. Devido ao sistema de estadiamento atual ainda apresentar falhas em parte dos casos, recentemente têm-se discutido o conceito de densidade linfonodal como possível fator prognóstico independente para o CEC de cabeça e pescoço.

Neste estudo pretende-se, através da análise dos laudos anatomopatológicos e de dados dos prontuários de pacientes recidivados após cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cabeça e pescoço, verificar a relação entre a densidade linfonodal e o tempo de sobrevida desses indivíduos.

Se caso for confirmada a direta relação entre maiores valores de densidade linfonodal e menor tempo de sobrevida, reforça-se a necessidade de incremento do sistema de estadiamento atual, tornando-o mais preciso e objetivando terapêuticas mais personalizadas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a densidade linfonodal dos indivíduos recidivados que já tinham sido submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cabeça e pescoço e correlaciona-la com o tempo de sobrevida.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar variados aspectos relacionados aos pacientes que apresentaram recidiva tumoral como sexo, cor da pele, idade, fatores de risco, sítio anatômico do tumor primário, tratamento adjuvante à primeira cirurgia, localização da recidiva, tipo de tratamento proposto após a recidiva e o impacto dessas características no prognóstico da doença durante o período estudado.

- Correlacionar o laudo anatomopatológico da cirurgia realizada, verificando se o número de linfonodos ressecados e acometidos, estadiamento T e N, *status* das margens das peças, presença de invasão perilinfática e/ou perineural e extensão extranodal tiveram influência no tempo de sobrevida dos indivíduos.

4 MÉTODOS

4.1 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), sob parecer número 3.480.409 (Anexo).

4.2 Termo de Consentimento e Análise Crítica de Riscos

Houve dispensa da necessidade de termo de consentimento para este estudo (Anexo).

4.3 Coleta de Dados

Foram analisados os prontuários de pacientes do ambulatório de cirurgia de cabeça e pescoço da PUC-Campinas submetidos ao procedimento de esvaziamento cervical entre os anos de 2006 e 2019.

4.4 Descrição e Caracterização dos participantes da Pesquisa

Aapós a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a população estudada foi composta por 71 pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular, que já tinham sido submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical mas apresentaram recidiva tumoral entre os anos de 2006 e 2019.

4.5 Critérios de Inclusão

– Pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular de cavidade oral, faringe e laringe.

- Pacientes submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical que apresentaram recidiva tumoral.
- Pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos.
- Pacientes que mantiveram seguimento ambulatorial por no mínimo doze meses após a primeira cirurgia.

4.6 Critérios de Exclusão

- Pacientes que realizaram radioterapia ou quimioterapia prévia à primeira cirurgia.
- Outros tipos histopatológicos.
- Perda de seguimento em menos de 12 meses.
- Menores de 18 anos.

4.7 Metodologia utilizada para coleta dos dados

Foi realizada uma pesquisa no banco de dados do sistema operacional do Hospital da PUC-Campinas como o objetivo de identificar todos os pacientes operados pelo serviço de cabeça e pescoço desse hospital desde os anos de 2006 a 2019. Através de consulta informatizada, a segunda etapa consistiu na seleção dos pacientes que realizaram cirurgia de esvaziamento cervical. O diagnóstico de carcinoma epidermóide foi confirmado através de consulta ao resultado anatomopatológico de cada paciente, excluindo assim aqueles que apresentavam outros tipos histológicos.

Realizou-se então pesquisa manual aos prontuários físicos dos indivíduos, de modo que os dados específicos para a realização desses trabalhos foram consultados, checados e confrontados clinicamente. Nesse momento houve a oportunidade de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

A Figura 2 ilustra a ficha de primeira consulta utilizada no serviço de cirurgia de cabeça e pescoço da PUC-Campinas, e a Figura 3 representa um exemplo de laudo anatomopatológico padrão do hospital.

SERVIÇO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

HOSPITAL PUC-CAMPINAS
CELESTINO FERREIRO

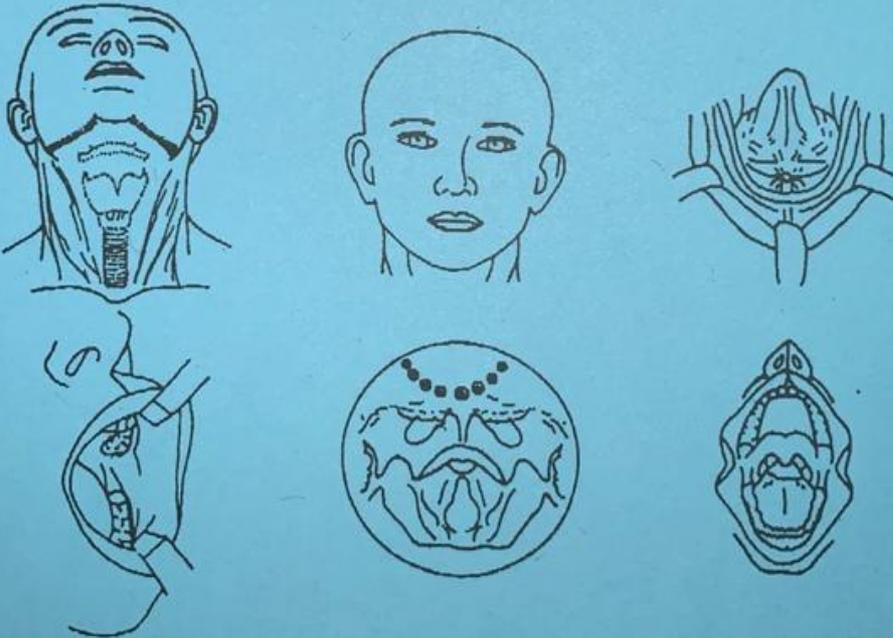
FICHA DE CONSULTA

Paciente: _____ RH/MV: _____
 DN: ____/____/____ Cor _____ Doc.: _____
 End. _____
 Tel.: _____ Data ____/____/____

1. Queixa principal

2. Histórico da doença atual

3. Exame Loco-Regional



4. Exames Complementares

5. Planejamento terapêutico

1265 Página 1 de 2

Figura 2 – Ficha de atendimento ambulatorial do serviço de cirurgia de cabeça e pescoço da PUC-Campinas.



SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

Pág.: 2 / 3

Atendimento: [REDACTED]
 Pedido: [REDACTED] - 18/05/2017 - 17:14:00
 CTR: [REDACTED]
 Paciente: [REDACTED]
 Nascimento: 06/07/1962 - 54a 10m 13d Sexo: M
 Convênio: 1 - SUS - INTERNACAO Cor: B
 Origem: INTERNACAO SUS 519B Entrada Material: 18/05/2017
 Médico Solic.: [REDACTED] Data Resultado: 31/05/2017

Relatório de Exame Anátomo-Patológico: [REDACTED]

MATERIAL: Produto de hemiglossectomia esquerda + margem posterior de língua + níveis de esvaziamento cervical

Quant. Peças: 17

EXAME MACROSCÓPICO.

Recebido em formol em 10 frascos os materiais assim designados:

A) Produto de hemiglossectomia esquerda, pesando 40g, medindo 9,0x4,0x2,5cm. Apresenta superfície externa de coloração parda, com face cruenta e ulceração, em porção superior, medindo 3,0x0,8cm, que ao corte mostra-se como lesão esbranquiçada, de contornos mal delimitados, medindo 3,0x1,5cm, de consistência endurecida, rente às margens medial, superior e inferior e distando 0,5cm da margem lateral. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (6c/6f).

B) Margem posterior de língua, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 2,7x1,2x0,7cm, sem particularidades macroscópicas. O material foi totalmente enviado para estudo histológico (1c/2f).

C) Nível IA, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 3,5x3,0x1,0cm, de onde foram dissecados 2 nódulos, medindo o maior 0,5cm. Ao corte, nota-se ainda, tecido muscular de aspecto habitual. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (1c/5f).

D) Nível IB direito, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 6,0x2,5x1,8cm, de onde foi dissecado tecido glandular de aspecto habitual. Ausência de nódulos. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (1c/2f).

E) Nível II direito, consta de três secções de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo em conjunto 3,0x2,5x1,0cm, de onde foram dissecados 3 nódulos, medindo o maior 1,2cm. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (1c/6f).

F) Nível III direito, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 3,0x2,5x1,8cm, de onde foram dissecados 3 nódulos, medindo o maior 1,0cm. Ao corte, nota-se ainda, tecido muscular de aspecto habitual. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (2c/7f).

G) Nível IB esquerdo, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 5,5x3,0x1,5cm, de onde foi dissecado 1 nódulo medindo 0,6cm. Ao corte, nota-se ainda, tecido glandular de aspecto habitual. Amostras representativas foram enviadas para estudo histológico (1c/3f).

H) Nível II esquerdo, consta de uma secção de tecido de coloração pardo-acastanhada, de consistência fibrosa, medindo 2,0x2,0x1,0cm, de onde foi dissecado 1 nódulo medindo 1,5cm. Amostras

Laudo revisado e assinado eletronicamente por:

Dr (a): [REDACTED]

* Laboratório Participante do Programa de Educação Continuada da Sociedade Brasileira de Patologia
 * Participante do Programa de Controle de Qualidade da Fundação Oncocentro de São Paulo - FOSP.

* Responsável Técnico: [REDACTED]

Figura 3 – Exemplo de laudo anatomopatológico do Hospital da PUC-Campinas.

É importante o entendimento de como é realizada a identificação dos linfonodais cervicais após cirurgia de esvaziamento cervical no nosso serviço. A peça cirúrgica é ressecada em monobloco e a separação dos níveis é realizada em uma mesa de Mayo (Figura 4), após essa etapa os linfonodos são armazenados em frascos com formol e devidamente identificados com números para melhor organização da análise histopatológica e elaboração do laudo final. (Figura 5).

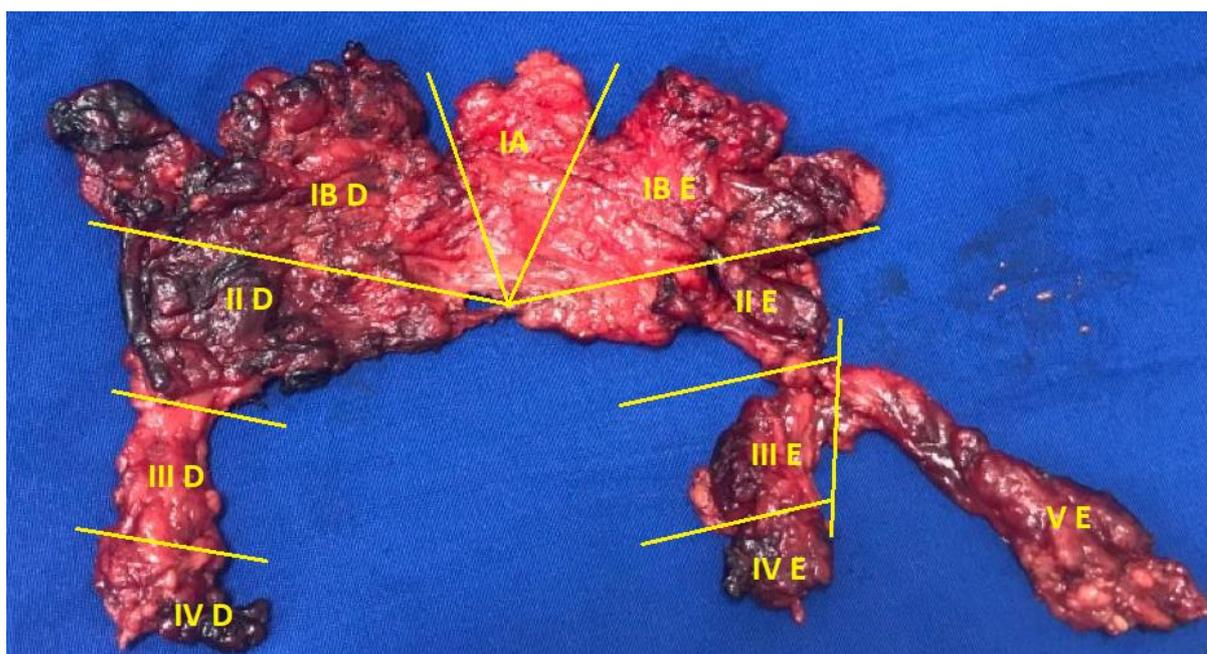


Figura 4 – Peça cirúrgica em monobloco de esvaziamento cervical radical modificado a esquerda + nível IV a direita.

Nota: As linhas delimitam os níveis linfonodais.

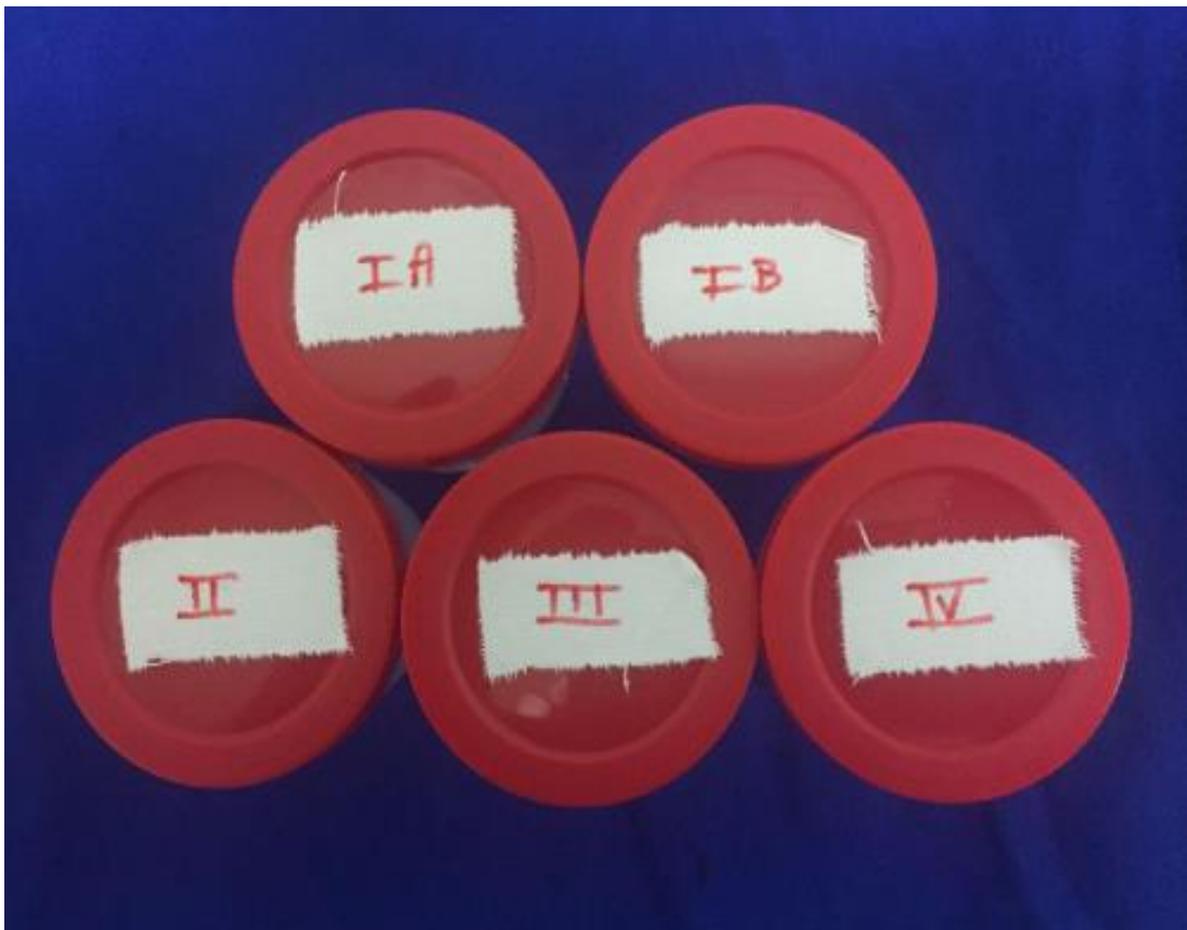


Figura 5 – Após a divisão dos níveis linfonodais da peça cirúrgica os mesmos são armazenados em potes com formol devidamente identificados.

A análise dos dados relacionados ao tumor primário como tamanho e margens é facilmente identificada no laudo anatomopatológico. Para o cálculo do número total de linfonodos dissecados, acometidos e da densidade linfonodal, é realizada manualmente a somatória de acordo com as informações do laudo anatomopatológico (Figura 6).

Paciente: [REDACTED]	Atendimento: [REDACTED]
Nascimento: 24/09/1955 - 61a 2m 6d	Pedido: [REDACTED]
Convenio: 1 - SUS - INTERNACAO	CIK: [REDACTED]
Origem: INTERNACAO SUS 519B	Sexo: M
Médico Solic: [REDACTED]	Cor: B
Exame Anatomia Patológica: [REDACTED]	Entrada Material: 28/11/2016
	Data Resultado: 15/12/2016

J:peça J
 K:peça K
 L:peça L
 M:peça M

EXAME MICROSCÓPICO.

Os cortes histológicos revelam tecidos moles profundos apresentando áreas de blocos irregulares de células neoplásicas que são do tipo epidermoide, com núcleos ovalados, redondos ou irregulares, hiperromáticos, vacuolados, granuloso, ou densos (compactos), com disposição irregular espiculada na periferia.

DIAGNÓSTICO:

- A) Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado
 Presença de invasão tumoral angiolinfática.
 Presença de invasão tumoral perineural.
 Margens cirúrgicas livres de neoplasia.
- B) Ausência de sinais histológicos de malignidade.
 C) Ausência de sinais histológicos de malignidade.
 D) 4 linfonodos livres de neoplasia.
 E) 6 linfonodos livres de neoplasia.
 F) 5 linfonodos livres de neoplasia.
 G) Metástase de carcinoma epidermoide em 1 de um total de 1 linfonodo.
 H) 2 linfonodos livres de neoplasia.
 I) 5 linfonodos livres de neoplasia.
 J) 1 linfonodo livre de neoplasia.
 K) Metástase de carcinoma epidermoide em 2 de um total de 3 linfonodos.
 L) 2 linfonodos livres de neoplasia.

Figura 6 – Trecho do laudo anatomopatológico que possibilita a análise do status linfonodal e o cálculo da densidade linfonodal.

4.7 Mecanismo de análise dos dados encontrados

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas como frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo. Os fatores associados ao tempo de óbito foram analisados através de Regressão de Cox. Nas variáveis contínuas como idade, número de linfonodos ressecados, acometidos

e densidade linfonodal foi usado o método *Maximally selected rank statistics* para encontrar os pontos de corte que mais se diferenciaram em relação ao tempo de óbito.

A análise de sobrevivência é utilizada para estimar-se o tempo até a ocorrência de determinado evento quando o evento estudado não ocorre em alguns elementos amostrais. No caso desse estudo, o objetivo é estudar o tempo até o óbito, porém alguns pacientes não faleceram, ou seja, foram censurados. A censura é definida como ausência da ocorrência do evento no tempo de análise. A *Regressão de Cox* ou *Modelo de Riscos Proporcionais* modela a taxa de falha entre as variáveis e a interpretação dos coeficientes dá-se pelo Risco Relativo (RR ou HR). No caso desse estudo, o objetivo foi modelar a taxa de óbito em relação às variáveis número de linfonodos ressecados, acometidos, densidade linfonodal e idade.

O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Descrição dos pacientes

Participaram do estudo 71 pacientes. Houve predominância do sexo masculino (76,06%). Mais de 42,00% dos indivíduos eram pardos, 38,03% brancos e 19,72% negros. A grande maioria é tabagista (91,55%) e 61,97% etilista. Os dados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição em frequência e porcentagem das características dos pacientes.

Variável	Categoria	n	%
Sexo	Feminino	17	23,94
	Masculino	54	76,06
Cor da pele	Branca	27	38,03
	Negra	14	19,72
	Parda	30	42,25
Tabagismo	Não	6	8,45
	Sim	65	91,55
Etilismo	Não	27	38,03
	Sim	44	61,97

A localização mais frequente do tumor primário foi a cavidade oral, com 43,66%, seguida da laringe com 29,58% e orofaringe (26,76%). O estadiamento pT mais frequente foi T3, com 36,62%, seguido de T4, depois T2 e T1. Em relação ao estadiamento N, a maioria absoluta apresentava estadiamento N2, com 76,05%. O estudo das margens do tumor primário evidenciou que 57,75% estavam livres, 26,76% exíguas (até 0,5cm) e 15,49% comprometidas. Identificou-se disseminação linfática em 81,69% e perineural em 77,46% das peças cirúrgicas. A extensão extranodal foi evidenciada em 43,66% dos indivíduos (Tabela 2).

Após a primeira cirurgia, a adjuvância foi realizada de forma que 84,51% foram submetidos a radioterapia e 66,38% a quimioterapia. O principal local de recidiva foi o sítio primário com 73,24%. A maioria dos pacientes (69,01%) foi submetida a cirurgia de resgate após diagnosticada a recidiva. No total, trinta e oito pacientes (53,52%) foram a óbito. Atualmente 29 pacientes estão em acompanhamento ambulatorial sem evidência de doença em atividade e 9 em seguimento oncológico com cuidados paliativos (Tabela 3).

Tabela 2 – Descrição em frequência e porcentagem das características do tumor.

Variável	Categoria	n	%
Localização	Cavidade oral	31	43,66
	Laringe	21	29,58
	Orofaringe	19	26,76
T	T1	2	2,82
	T2	19	26,76
	T3	26	36,62
	T4	24	33,80
N	N0	1	1,41
	N1	11	15,49
	N2a	17	23,94
	N2b	17	23,94
	N2c	20	28,17
Margens	N3	5	7,04
	Comprometidas	11	15,49
	Exíguas	19	26,76
Disseminação Linfática	Livres	41	57,75
	Não	13	18,31
	Sim	58	81,69
Disseminação Perineural	Não	16	22,54
	Sim	55	77,46
Extensão Extranodal	Não	40	56,34
	Sim	31	43,66

Tabela 3 – Descrição em frequência e porcentagem das características clínicas.

Variável	Categoria	n	%
Radioterapia adjuvante	Não	11	15,49
	Sim	60	84,51
Quimioterapia adjuvante	Não	26	36,62
	Sim	45	63,38
Local da recidiva	Linfonodal	19	26,76
	Local	52	73,24
Tratamento proposto pós recidiva	Cirúrgico	49	69,01
	Paliativo	20	28,17
	Quimioterapia	2	2,82
Óbito	Não	33	46,48
	Sim	38	53,52
Status Atual	Acompanhamento sem doença	24	33,80
	Cuidados paliativos	9	12,68
	Óbito	38	53,52

De acordo com a Tabela 4, observamos que a idade dos pacientes variou de 42 a 86 anos, com média de 59,5 anos e desvio padrão de 8,64 anos.

Tabela 4 – Descrição das medidas de dispersão relacionadas à idade dos pacientes.

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade	71	59,50	8,64	42,00	59,00	86,00

Na Tabela 5 estão os dados relacionados ao status linfonodal pós esvaziamento cervical. Observa-se as medidas em porcentagem a de dispersão do número total de linfonodos dissecados, acometidos e da densidade linfonodal. O número de linfonodos dissecados variou entre 14 e 175, com média de 50,4 por esvaziamento. Em relação ao número de linfonodos acometidos encontramos valor entre 1 e 41 com média de 15,40 e a densidade linfonodal variou de 5,5% a 68,0% com média de 28,3%.

Tabela 5 – Descrição em medidas de posição e dispersão das características dos pacientes e do tumor.

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Linfonodos dissecados	71	50,40	26,60	14,00	50,00	175,00
Linfonodos acometidos	71	15,40	11,60	1,00	12,00	41,00
Densidade linfonodal (%)	71	28,3	14,3	5,5	26,6	68,0

Na Tabela 6, para achar o melhor ponto de corte que diferencia o tempo de óbito para idade, número de linfonodos ressecados e acometidos e densidade linfonodal foi usado o método *Maximally selected rank statistics*. Esses valores são respectivamente 67, 49, 15 e 18,5%.

Tabela 6 – Descrição em frequência e porcentagem de acordo com os pontos de corte para idade, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos acometidos e densidade linfonodal.

Variável	Categoria	n	%
Idade <67	Não	52	73,24
	Sim	19	26,76
Linfonodos Ressecados <49	Não	34	47,89
	Sim	37	52,11
Linfonodos acometidos <15	Não	46	65,71
	Sim	24	34,29
Densidade linfonodal <18,5%	Não	33	47,14
	Sim	37	52,86

O tempo médio de sobrevivência dos pacientes é de 74,49 meses e a sobrevida em 1, 2, 3, 4 e 5 anos foi estimada em 83,0%, 72,96%, 58,0%, 53,0% e 51,2%, respectivamente.

Realizamos o estudo de Regressão de Cox para avaliar quais foram as variáveis que apresentaram influência no risco de óbito. Encontramos significância estatística nos fatores: número de linfonodos acometidos, número de linfonodos dissecados, densidade linfonodal, estadiamento T, estadiamento N, tipo de tratamento proposto após o diagnóstico da recidiva, qualidade das margens do tumor primário e

extensão extranodal. As tabelas 7 e 8 resumem o risco relativo de cada variável estudada, além de explicitar também a comparação da sobrevida entre 1 e 5 anos.

Tabela 7 – Regressão de Cox para avaliar os fatores associados ao óbito (resultados que apresentaram significância estatística).

Variável	Efeito vs Referência	p-valor	RR	IC _{95%} RR	Sobrevida 1 ano	Sobrevida 5 anos
Número de linfonodos acometidos	≥15 vs <15	<0,001	4,73	2,44–9,19	62,5 vs 93,4	16,7 vs 67,2
Linfonodos Ressecados	≥49 vs <49	0,005	2,60	1,33–5,10	73,0 vs 93,9	38,6 vs 64,8
Densidade Linfonodal	≥ 0,18 vs < 0,18	<0,001	4,41	2,12–9,16	70,1 vs 97,0	27,8 vs 74,7
T	T3 vs T2	0,071	2,43	0,93–6,38	84,6 vs 100,0	49,1 vs 69,1
	T4 vs T2	0,005	3,89	1,50–10,08	66,7 vs 100,0	34,3 vs 69,1
N	N2A vs N1	0,817	1,16	0,32–4,17	88,2 vs 100,0	69,5 vs 68,6
	N2B vs N1	0,540	1,46	0,44–4,86	100,0 vs 100,0	54,9 vs 68,6
	N2C vs N1	0,024	3,61	1,19–10,99	75,0 vs 100,0	31,2 vs 68,6
Tratamento proposto	Paliativo vs Cirúrgico	<0,001	3,27	1,70–6,27	68,2 vs 89,7	27,3 vs 62,6
Margens	Comprometidas vs Livres	0,003	3,45	1,52–7,82	54,5 vs 90,2	27,3 vs 65,1
	Exíguas vs Livres	0,037	2,22	1,05– 4,69	83,9 vs 90,2	34,2 vs 65,1
Extensão Extranodal	Sim vs Não	<0,001	4,02	2,06–7,85	67,7 vs 94,9	22,9 vs 72,7

Analisando a Tabela 7, concluímos que pacientes com mais de 15 linfonodos acometidos tem 4,7 vezes mais risco de óbito que pacientes com menos de esse número. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com 15 ou mais linfonodos acometidos é 62,5%, dos pacientes com menos de 15 linfonodos acometidos é 93,4% e em 5 anos é de 16,7% e 67,2%, respectivamente. O número total de linfonodos ressecados cirurgicamente também apresentou influencia na sobrevida. Aqueles pacientes submetidos a esvaziamentos cervicais com menos de 49 linfonodos ressecados apresentaram menor sobrevida do que aqueles em com maior número de linfonodos extraídos cirurgicamente. Pacientes com densidade linfonodal maior que 18,5% tem 4,41 vezes mais risco de óbito que pacientes com densidade menor que 18,5%. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com densidade linfonodal maior ou igual a 18,5% é 70,1%, dos pacientes com DL menor que 18,5% é 97,0%; A sobrevida em 5 anos para essa variável é de 27,8% e 74,7%, respectivamente.

Em relação aos aspectos tumorais, os pacientes com estadiamento T4 apresentaram 3,89 vezes maior risco de óbito que pacientes T2. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com T4 é 66,7%, dos pacientes com T2 é 100,0%; a sobrevida em

5 anos dos pacientes com T4 é 34,3%, dos pacientes com T2 é 69,1%. Além disso, aqueles que apresentavam estadiamento N2c tem 3,61 vezes maior risco de óbito que pacientes N1. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com N2c é 75,0%, dos pacientes com N1 é 100,0%; a sobrevida em 5 anos dos pacientes com N2c é 31,2%, dos pacientes com T2 é 68,6%.

Observamos também que não houve significância estatística ao compararmos margens exíguas *versus* livres, porém, pacientes com margens cirúrgicas comprometidas têm 3,45 vezes mais risco de óbito que pacientes com margens livres. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com margens comprometidas é de 54,5% e dos pacientes com margens livres de 90,2%. A sobrevida em 5 anos para essa variável foi de 27,3% e 65,1%, respectivamente.

Pacientes com extensão extranodal têm 4,02 vezes maior risco de óbito que pacientes sem esse achado histopatológico. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com extensão extranodal é 67,7%, contra 94,9% daqueles sem extravasamento linfonodal. A sobrevida em 5 anos para essa variável foi de 22,9% e 72,7%, respectivamente.

O tipo de tratamento proposto após a recidiva influencia a sobrevida dos pacientes, ou seja, aqueles que foram encaminhados a tratamento paliativo tem 3,27 vezes maior risco de óbito que pacientes que foram submetidos à cirurgia de resgate. A sobrevida em 1 ano dos pacientes com tratamento paliativo é 68,2% e dos pacientes que realizaram a reoperação é 89,7%; a sobrevida em 5 anos dos pacientes com tratamento paliativo é 27,3%, e dos pacientes reoperados 62,6%.

De acordo com a Tabela 8 concluímos que a idade, o sexo, cor da pele, tabagismo, etilismo, localização do tumor primário, quimio e radioterapia adjuvantes, local da recidiva, disseminação linfática e disseminação perineural não influenciaram significativamente o tempo de óbito dos pacientes.

A seguir estão representadas as curvas de Kaplan-Meier que correlacionam graficamente a sobrevida em meses dos pacientes com cada parâmetro estudado (Figura 7).

Tabela 8 – Regressão de Cox para avaliar os fatores associados ao óbito (resultados que não apresentaram significância estatística).

Variável	Efeito vs Referência	p-valor	RR	IC _{95%} RR	Sobrevida 1 ano	Sobrevida 5 anos
Idade	≥67 vs <67	0,722	1,13	0,57–2,25	89,5 vs 80,7	51,7 vs 51,4
Sexo	M vs F	0,988	1,01	0,47–2,10	81,5 vs 87,5	51,2 vs 50,0
Cor da pele	Negra vs Branca	0,450	1,41	0,29–1,73	71,4 vs 85,2	64,3 vs 37,8
	Parda vs Branca	0,324	1,43	0,34–1,42	86,7 vs 85,2	57,7 vs 37,8
Tabagismo	Não vs Sim	0,061	2,50	0,96–6,49	86,2 vs 50,0	52,8 vs 33,3
Etilismo	Sim vs Não	0,311	0,72	0,38–1,37	79,5 vs 88,6	57,3 vs 42,0
Localização	Laringe vs Cavidade oral	0,569	1,25	0,58–2,68	71,4 vs 87,1	52,4 vs 49,3
	Orofaringe vs Cavidade oral	0,795	1,11	0,50–2,45	89,5 vs 87,1	55,4 vs 49,3
Radioterapia	Sim vs Não	0,139	0,55	0,25–1,21	84,9 vs 72,7	52,1 vs 45,5
Quimioterapia	Sim vs Não	0,102	1,82	0,89–3,73	82,2 vs 84,3	41,3 vs 68,0
Local da recidiva	Linfonodal vs Local	0,942	0,97	0,48–1,97	84,2 vs 82,6	51,3 vs 51,2
Disseminação Linfática	Sim vs Não	0,172	1,93	0,72–4,98	81,0 vs 92,3	47,1 vs 68,4
Disseminação Perineural	Sim vs Não	0,086	2,17	0,90–5,25	79,9 vs 93,8	46,2 vs 68,2

Observamos que as variáveis que apresentaram um maior risco de óbito através da Regressão de Cox, com significância estatística, são aquelas em que as curvas de sobrevivência mais se distanciam graficamente e estão representadas com a letra **S** de “significância”. Opostamente, aqueles em que as curvas apresentam-se próximas umas das outras referem-se justamente aos cálculos de risco relativo que tiveram p maior do que 0,05.

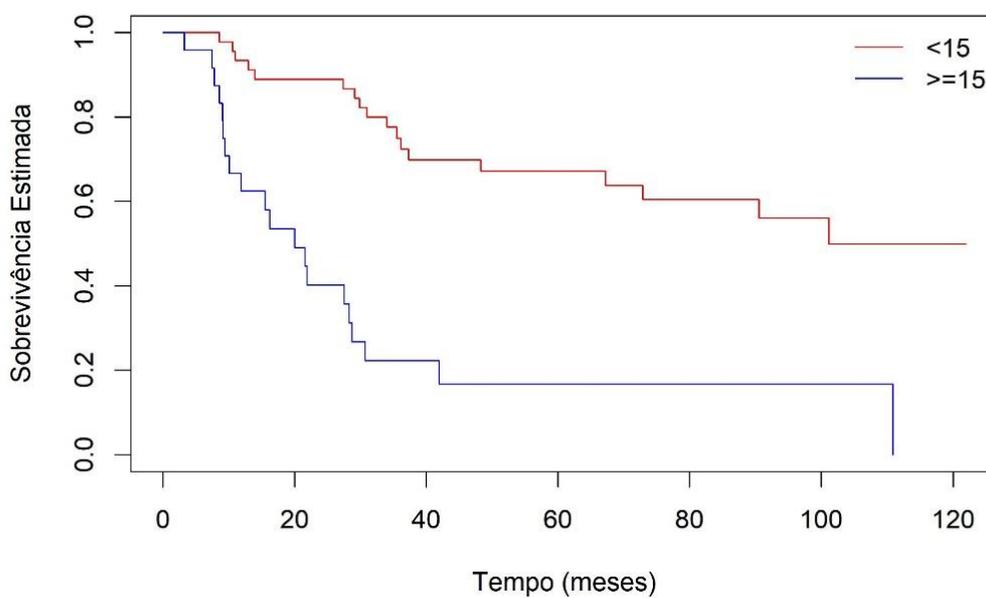
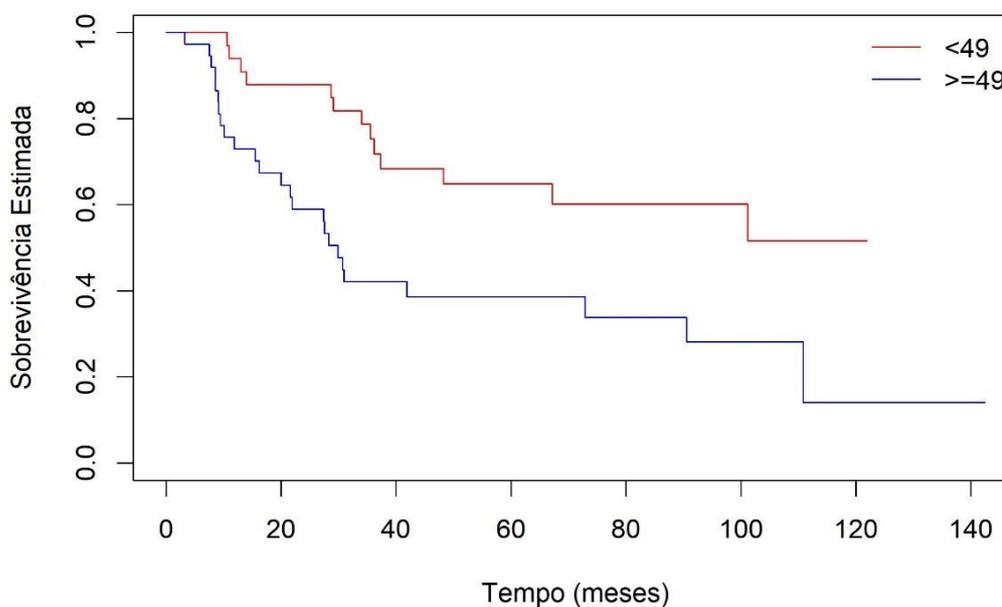
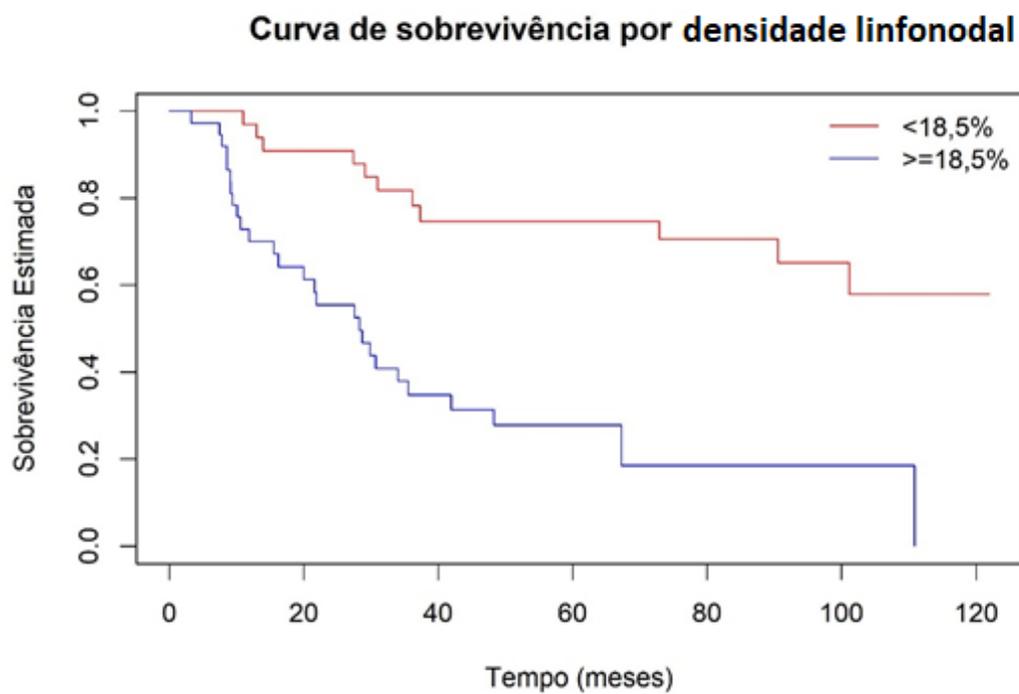
Curva de sobrevivência por número de linfonodos acometidos**S****Curva de sobrevivência por linfonodos dissecados****S**

Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.



S

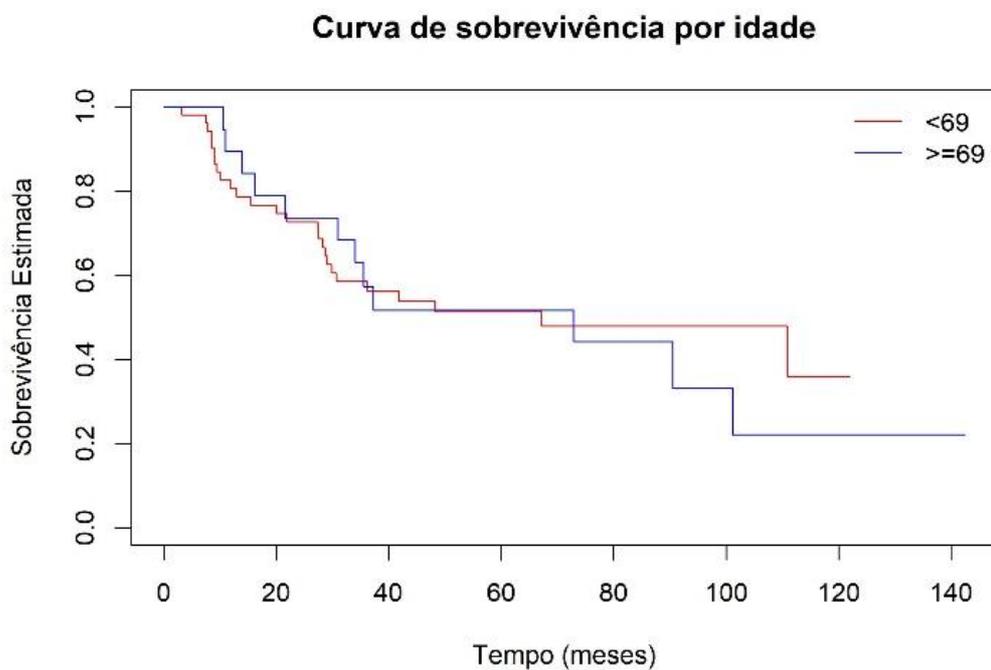


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.

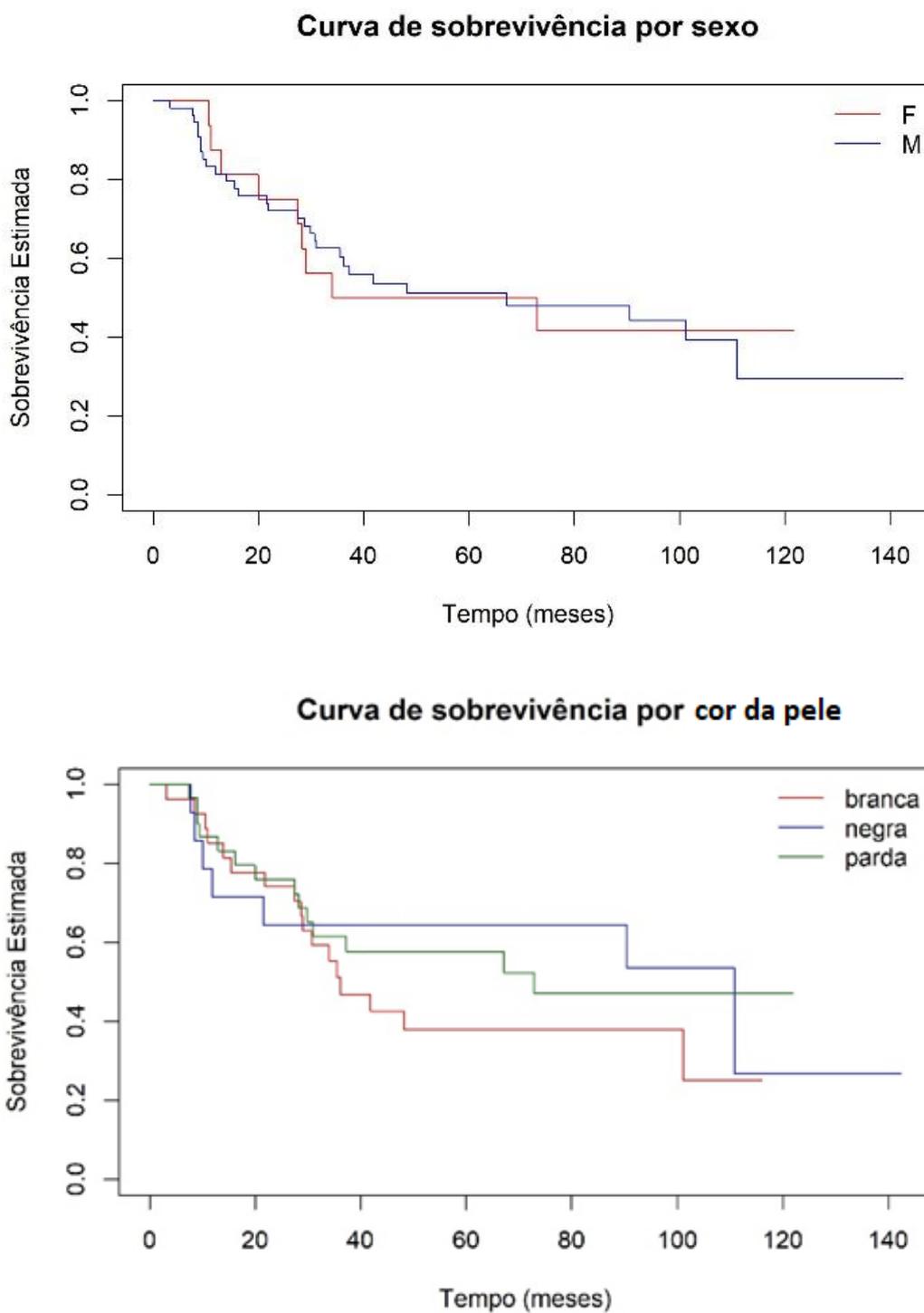


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevida dos indivíduos.

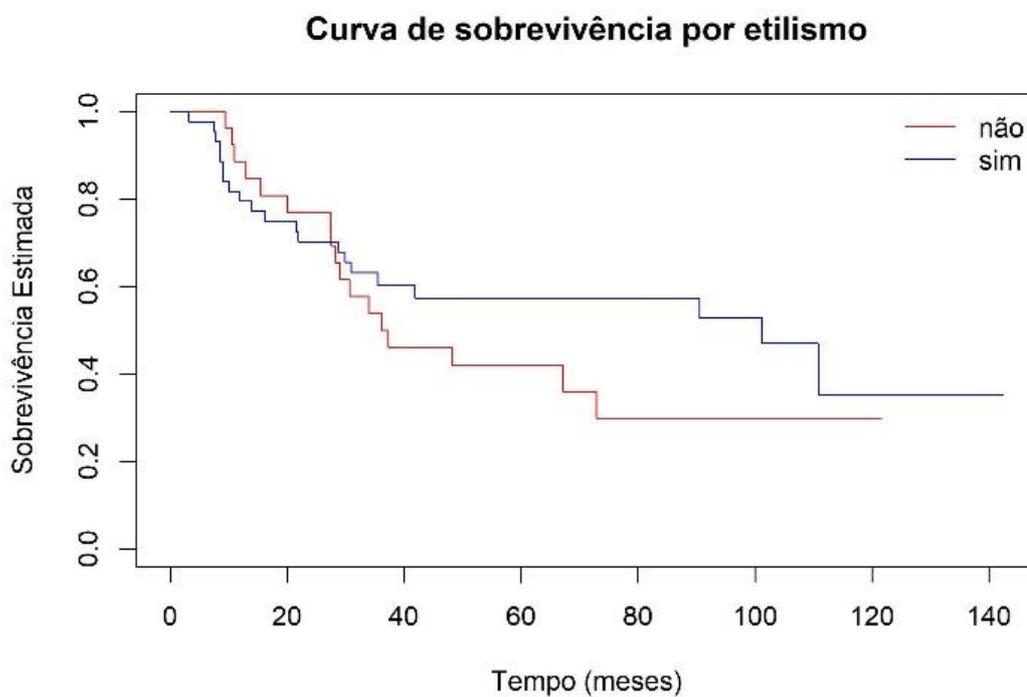
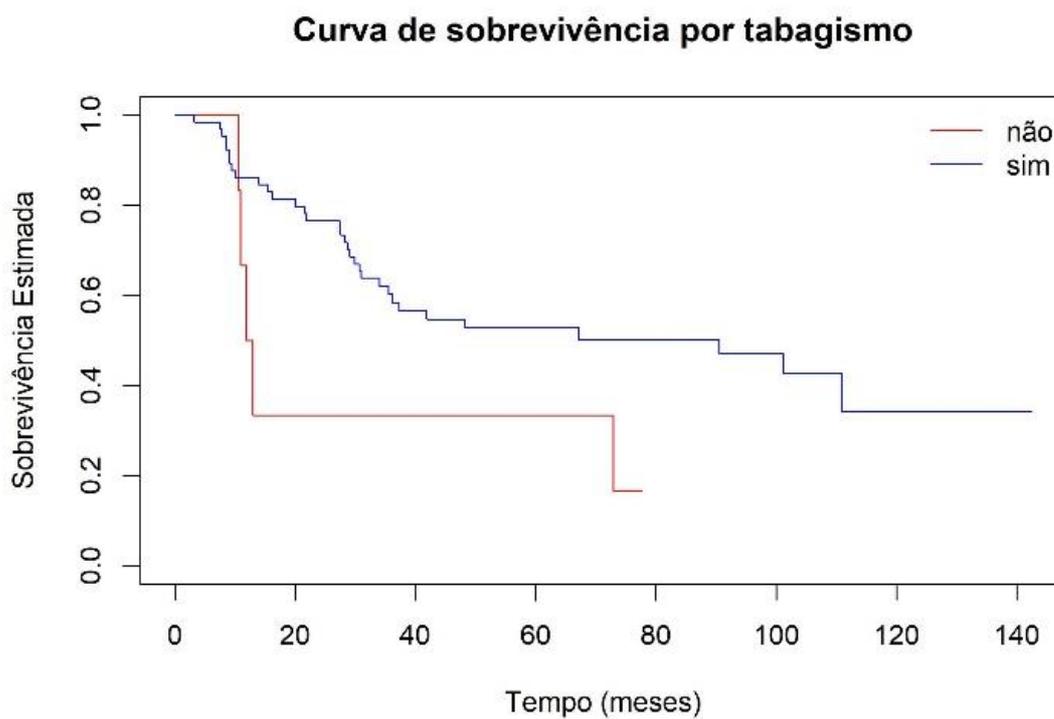
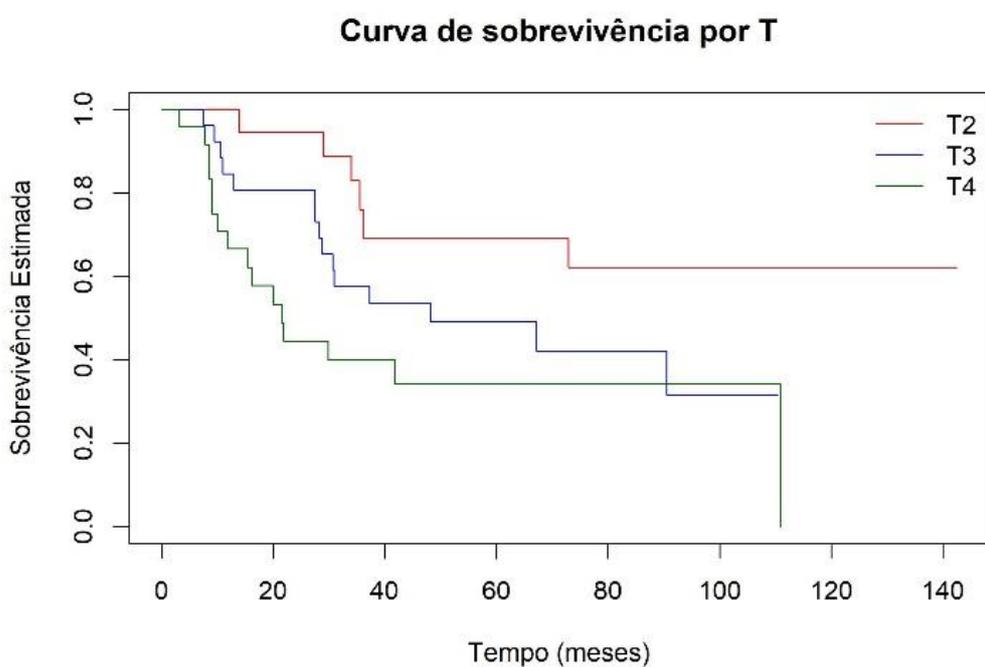
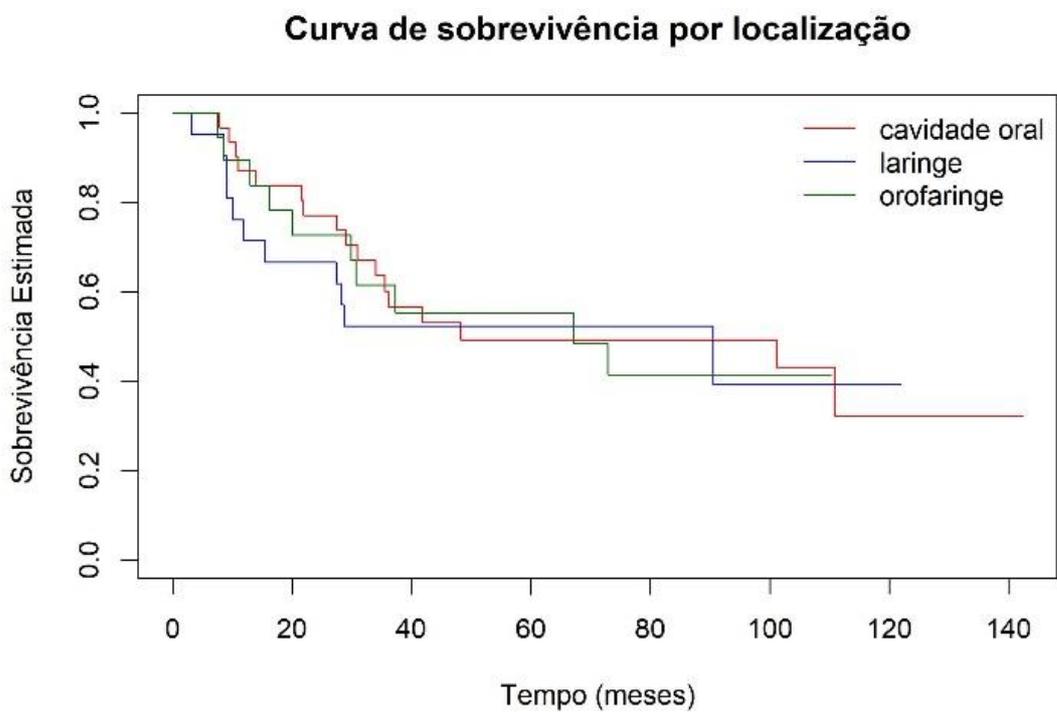


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevida dos indivíduos.



S

Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.

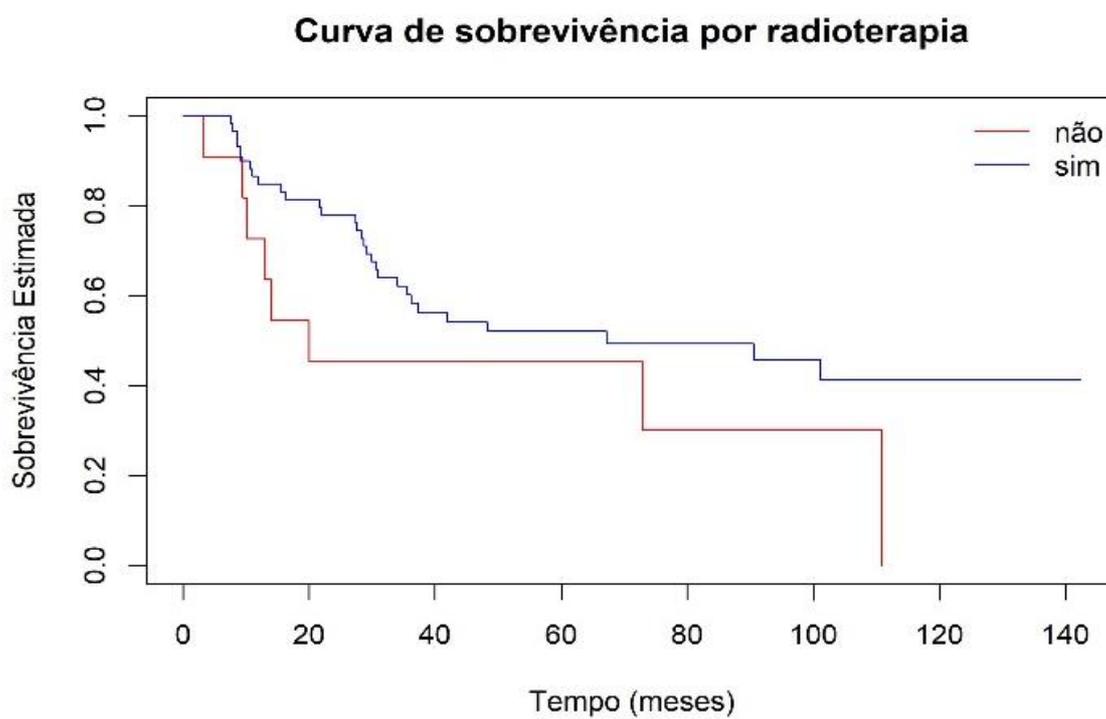
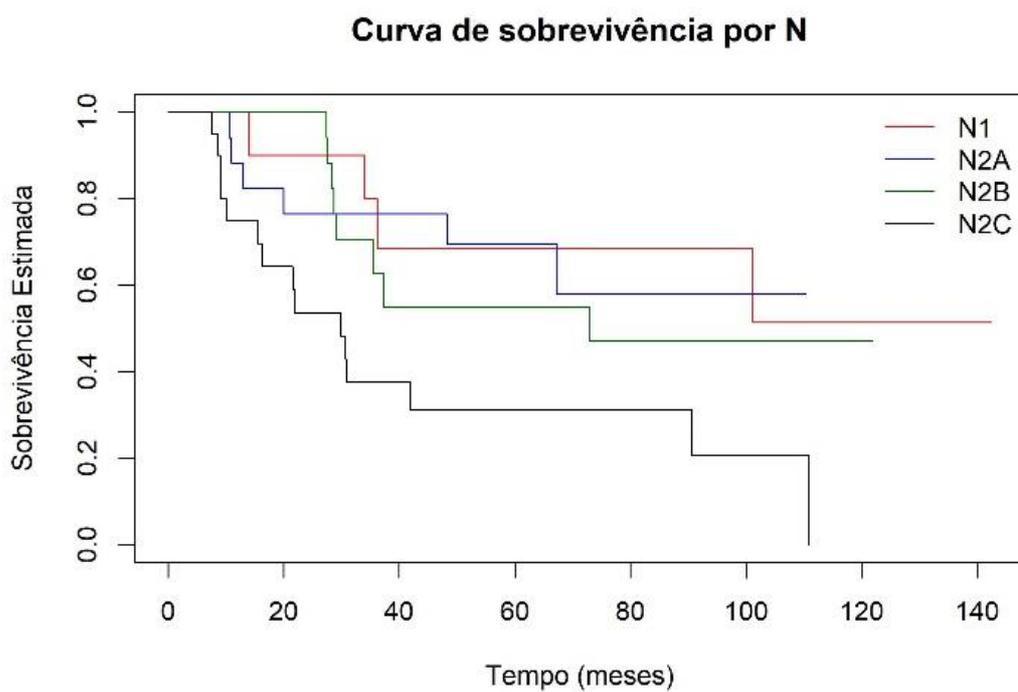
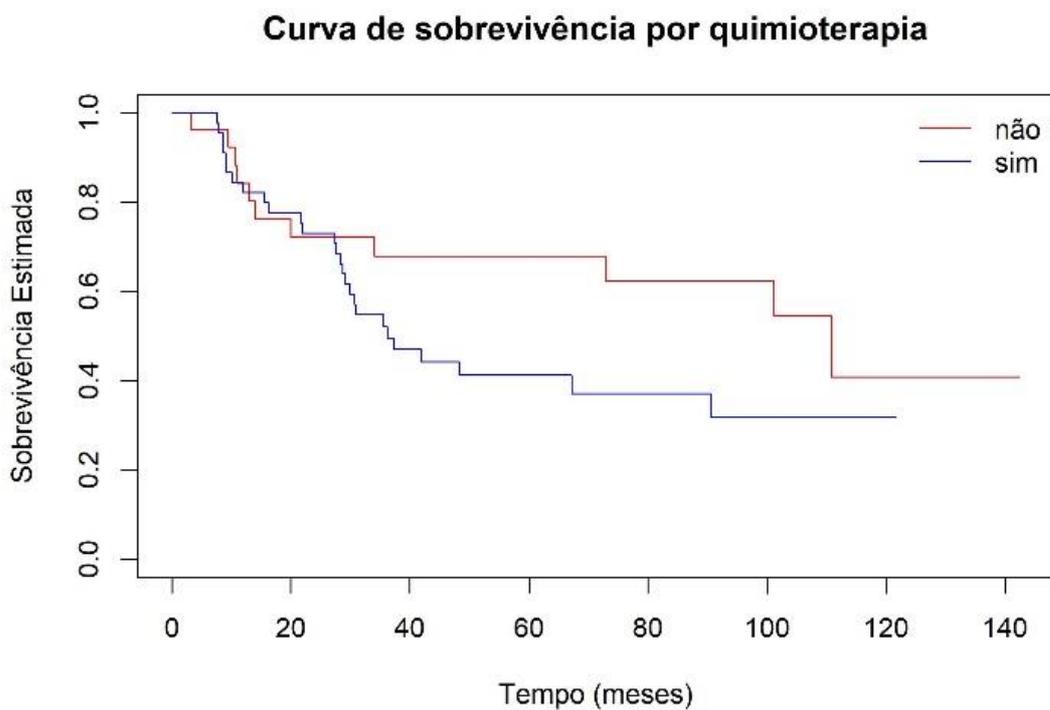


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.



S

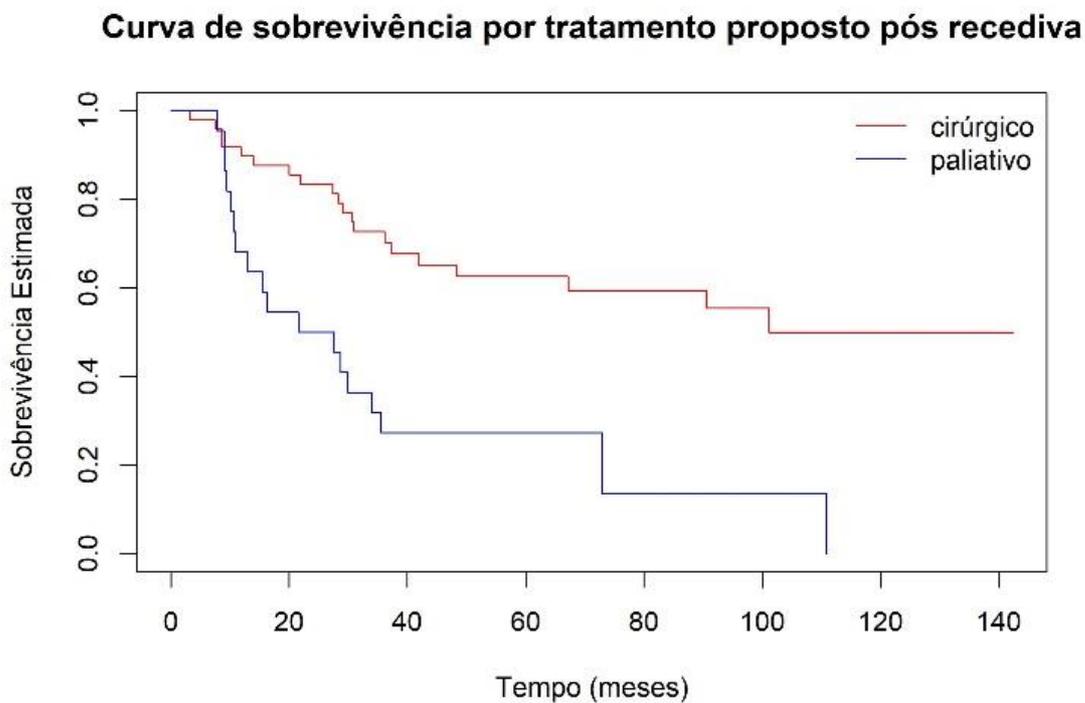
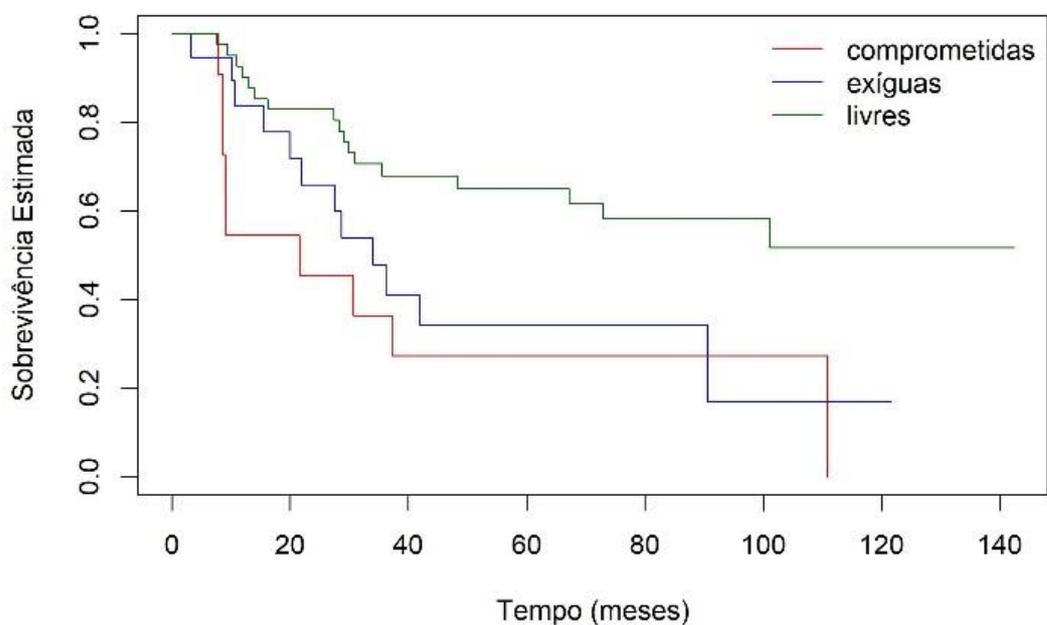


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.

Curva de sobrevivência por margens



Curva de sobrevivência por disseminação linfática

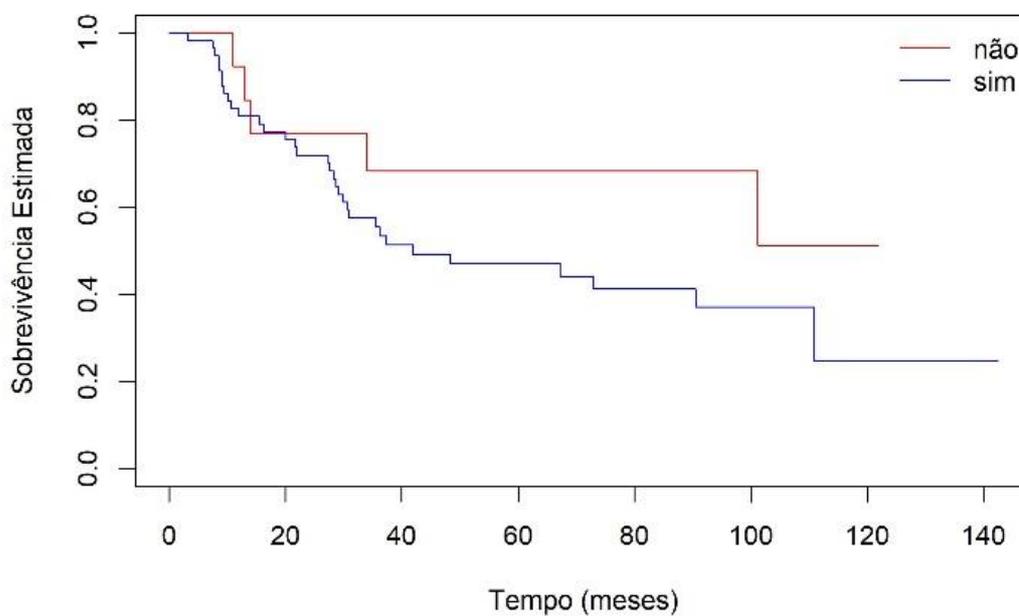
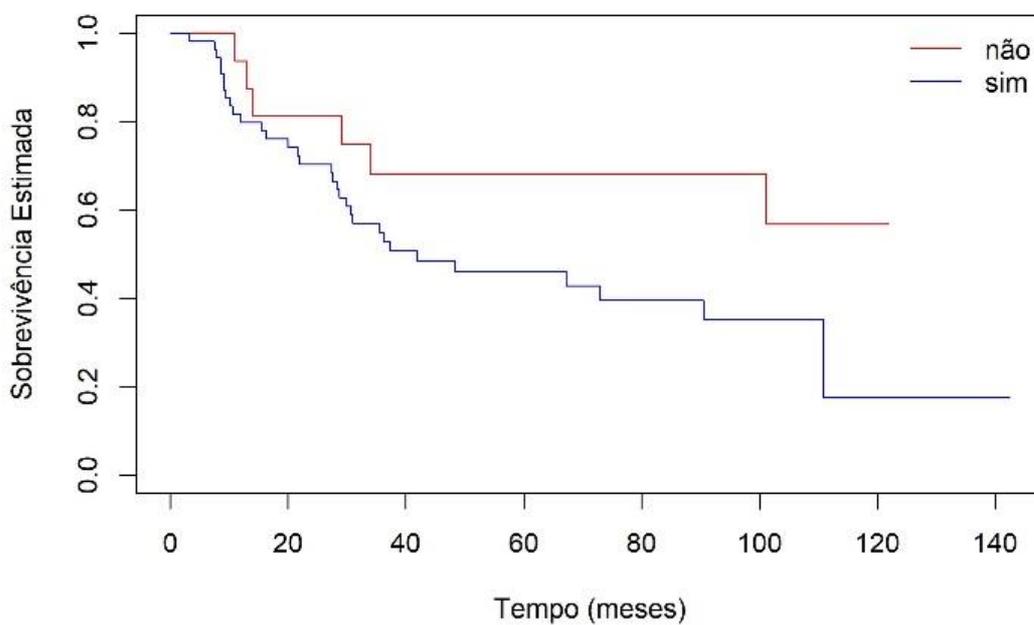


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevivência dos indivíduos.

Curva de sobrevivência por disseminação perineural



Curva de sobrevivência por extensão extranodal

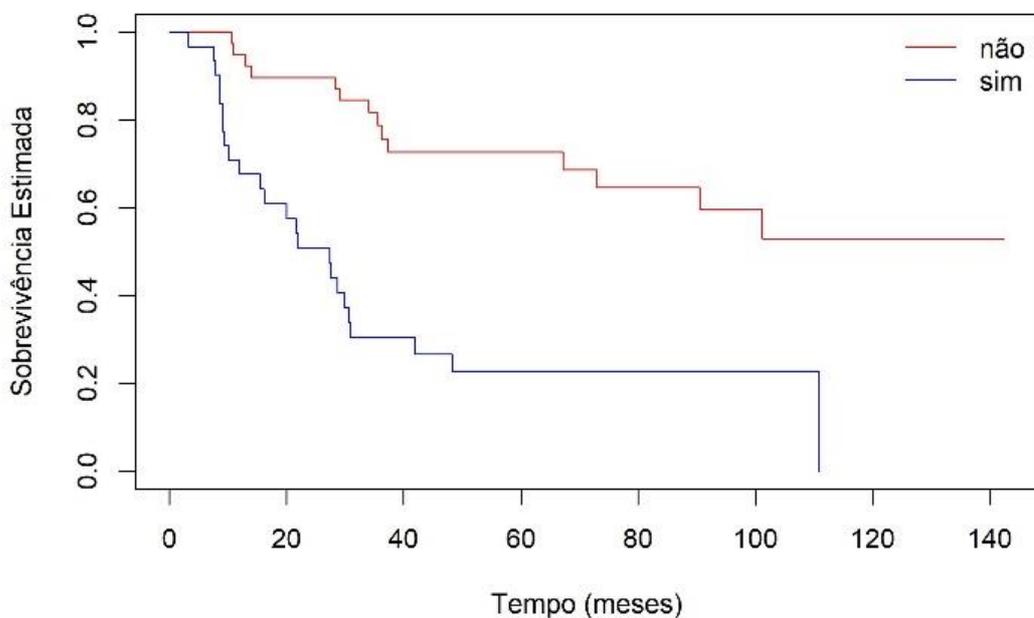


Figura 7 – Representação gráfica das curvas da Kaplan-Meier relacionando cada variável estudada com a sobrevida dos indivíduos.

S

6 DISCUSSÃO

O paciente oncológico deve ser encarado de forma ampla e complexa. A partir do momento em que é confirmado o diagnóstico de malignidade, uma série de fatores deve ser levada em consideração pelo médico para que uma abordagem adequada possa ser implementada. São inúmeras as variáveis sociais, biológicas e psíquicas que envolvem o tratamento da doença maligna. No Brasil, por exemplo, deparamo-nos com uma grande diferença socioeconômica entre os indivíduos. As diferentes regiões do país possuem dados demográficos bastante divergentes e muitas vezes o paciente não possui estrutura financeira, familiar e intelectual adequada para implementação do tratamento oncológico adequado.

O câncer de cabeça e pescoço, especificamente, têm como particularidade o fato de gerar intenso desconforto devido à localização dos tumores. O estigma social marcado pelas deformidades muitas vezes aparentes das lesões localizadas na face, além da dor e a dificuldade de manter-se as funções básicas como a fala e a alimentação por exemplo, são fatores que fragilizam amplamente o indivíduo, tanto do ponto de vista nutricional como psicológico e social (MACHIELS *et al.*, 2014).

Além disso, sabe-se que no Brasil, a maioria absoluta dos carcinomas epidermóides de cavidade oral, laringe e faringe, principalmente os mais avançados, são identificados em indivíduos de menor nível socioeconômico, o que agrava ainda mais o prognóstico desses pacientes, com uma menor sobrevida e uma maior possibilidade de sequelas definitivas. Esses tumores normalmente são negligenciados pelos pacientes em seus estágios iniciais, além disso, quando iniciam os sintomas, há uma considerável demora até que os indivíduos tenha acesso a um serviço terciário especializado.

Nosso estudo foi realizado em um centro de referência em cirurgia de cabeça e pescoço. Apesar de estarmos localizados em uma das regiões urbanas mais desenvolvidas do país, frequentemente recebemos pacientes encaminhados dos mais variados estados. Logo, encontramos resultados condizentes com a literatura brasileira principalmente em relação ao perfil demográfico dos pacientes (CASATI *et al.*, 2012).

A maioria dos casos são de indivíduos homens, entre a quarta e oitava décadas de vida, tabagistas e etilistas. Infelizmente outro importante dado confirmado

é o de que em mais de 70% da amostra, os tumores apresentavam-se em estadiamento T3 ou T4.

O sistema de estadiamento oncológico é uma ferramenta amplamente difundida e utilizada tanto por cirurgiões quanto por clínicos na tentativa de agrupar os casos com características tumorais semelhantes e, dessa forma, prever-se qual desses grupos tem uma menor ou maior sobrevida. Dessa forma é possível traçar estratégias terapêuticas mais ou menos agressivas, porém, a simples utilização do estadiamento baseado em dados do tumor têm sido considerada insuficiente, uma vez que os diversos outros aspectos supracitados devem ser considerados e podem também influenciar a qualidade de vida e/ou a sobrevida dos indivíduos.

Atualmente utiliza-se a classificação TNM da UICC para avaliação do estadiamento oncológico dos tumores de cabeça e pescoço (PFISTER *et al.*, 2000). Baseado no estadiamento, o tratamento pode variar desde cirurgia exclusiva, até cirurgia associada a adjuvância (químico e radioterapia) ou apenas químico e radioterapia. A decisão sobre qual a conduta ideal depende de diversos fatores, dentre eles a classificação N do TNM, que faz menção ao número, tamanho e lateralidade dos linfonodos cervicais. Sabe-se que a simples existência de um linfonodo cervical em paciente com CEC de cabeça e pescoço diminui sua sobrevida em 5 anos em 50%. Porém, as subdivisões da classificação N (N1, N2a, N2b, N2c e N3) não têm valor prognóstico específico, e em muitos casos acabamos por indicar tanto terapêuticas insuficientes para alguns como excessivas para outros, causando diversos efeitos colaterais e maléficos de forma desnecessária. Além disso, pode-se poupar gastos no âmbito da saúde pública.

Apesar da existência da 8ª edição do TNM, em nosso estudo, utilizamos como parâmetro a 7ª edição para realizarmos os cálculos devido ao fato de ter sido um estudo retrospectivo e utilizarmos os dados encontrados nos prontuários dos pacientes, que no caso, tinham como referência essa penúltima edição do sistema de estadiamento.

Estudos recentes têm demonstrado que o valor da densidade linfonodal demonstra relação mais fidedigna ao tempo de sobrevida e ao prognóstico oncológico dos pacientes, dessa forma, há a necessidade de aprimorar o sistema de estadiamento TNM, incluído talvez o valor da DL como critério para escolher o tratamento ideal para cada indivíduo. Alguns estudos consideram também o número

total de linfonodos ressecados cirurgicamente e/ou acometidos pela doença como um possível fator prognóstico independente (CHERAGHLOU *et al.*, 2018).

Em nosso trabalho conseguimos correlacionar com a sobrevida dos indivíduos tanto as características intrínsecas dos pacientes como idade, sexo, cor da pele, hábito etílico ou tabágico como também quais foram os aspectos clínicos mais influentes no prognóstico como localização do tumor primário, local da recidiva, se foi realizado tratamento adjuvante à primeira cirurgia e qual foi o tipo de tratamento proposto após a recidiva (cirurgia de resgate, quimioterapia ou paliativo). Além disso, as características anatomopatológicas como o estadiamento T e N, *status* das margens, presença de invasão angiolímfática ou perineural também foram estudadas.

Apesar de termos encontrado significância estatística em alguns dos parâmetros citados acima, o foco principal do estudo foi tentar identificar relação direta da sobrevida com a densidade linfonodal. Aproveitamos também os dados para avaliar se o número total de linfonodos ressecados e acometidos também apresentou influência prognóstica.

Em relação aos aspectos intrínsecos aos indivíduos, apesar de discretas diferenças em relação à idade, sexo, cor da pele, tabagismo e etilismo, não encontramos significância estatística que pudesse relacionar tais parâmetros com a sobrevida.

Para relacionar os aspectos inerentes ao tumor, comparamos a sobrevida dos pacientes T2 com os que tinham estadiamento T3 e T4. Para melhor homogeneização da amostra excluímos os pacientes T1 pois em grande parte das vezes esse tamanho de tumor não indica esvaziamento cervical. Em relação a esse parâmetro, encontramos que pacientes T4 têm 3,89 mais risco de óbito do que pacientes T2. A sobrevida dos pacientes T2 foi consideravelmente maior do que aqueles com tumores T4. O resultado pode ser justificado por diversos fatores: Os tumores T4 são maiores e normalmente mais infiltrados do que os T2, logo, o comprometimento de estruturas anatômicas importantes culmina em ressecções cirúrgicas amplas e mais mórbidas, com maior número de sequelas definitivas, pior qualidade de vida e maior debilidade do ponto de vista nutricional e imunológico. A proximidade das estruturas indispensáveis para a funcionalidade adequada da fala, respiração e deglutição é um desafio para o cirurgião de cabeça e pescoço, que tanto na indicação do procedimento quanto em campo cirúrgico, tem o dever de respeitar as margens de segurança oncológicas adequadas, porém, inevitavelmente mantém a preocupação com a

reabilitação do paciente. Além disso, quanto maior o tumor primário, mais difícil tecnicamente é a ressecção com margens adequadas.

Podemos concluir também que os pacientes com tumores T4 têm uma maior possibilidade de disseminação linfática ou hematogênica da doença em relação aqueles T2. O prognóstico desfavorável para pacientes com estadiamento mais avançados como III e IV já é descrito na literatura há alguns anos (LEEMAN *et al.*, 2017; QUINLAN-DAVIDSON *et al.*, 2017; SANTOS; BATISTA; CANGUSSU, 2010).

Em relação ao estadiamento N, comparamos a sobrevida dos pacientes N1 com aqueles N2a, N2b e N2c.

Encontramos significância estatística com pior sobrevida dos pacientes N2c em relação aos N1.

Em relação aos pacientes N2a e N2b, não houve significância estatística. Podemos inferir desse modo que o fator lateralidade pode ter apresentado influencia nesse caso, uma vez que a principal característica do pescoço N2c é a contra ou bilateralidade das metástases. Sabe-se que a drenagem linfonodal dos tumores de cabeça e pescoço normalmente obedece uma ordem definida (de superior para inferior e de superficial para profundo), mas não é incomum a ocorrência das “skip metastasis” ou seja, a detecção de linfonodo acometido no campo contralateral da lesão sem que haja apresentação clínica no lado ipsilateral. A presença do linfonodo contra-lateral, seja ele acompanhado de acometimento cervical ipsilateral ou não, mostrou-se como fator influenciador na diminuição da sobrevida desses indivíduos (FERLITO *et al.*, 2002).

Exluímos do nosso estudo os pacientes com classificação N3 pois tecnicamente é impossível separar os níveis linfonodais adequadamente uma vez que a maioria dos linfonodos N3 apresentam-se como grandes conglomerados fixos e aderidos à diversas estruturas do pescoço e em alguns casos ao próprio tumor primário. Dessa forma, a inclusão dos casos N3 comprometeria a confiabilidade da amostra.

Ainda discutindo os parâmetros relacionados ao tumor, identificamos com significância estatística que o extravasamento extracapsular apresentou influencia na sobrevida dos indivíduos. Tal achado foi confluyente com o que a literatura tem apresentado atualmente, fato que contribuiu para a incorporação desse parâmetro no novo sistema de estadiamento TNM 8ª edição da UICC (AMIN *et al.*, 2017).

Apesar de diversos autores defenderem há algum tempo a ideia de que a invasão angiolinfática e/ou perineural é parâmetro prognóstico independente nos tumores de cabeça e pescoço, não encontramos significância estatística em nosso estudo, porém, acreditamos que clinicamente e patologicamente a presença desses achados são totalmente pertinentes com a ideia de representarem pior prognóstico uma vez que aumentam a possibilidade de disseminação sistêmica da doença (SCANAVINI Junior *et al.*, 2007).

Outro parâmetro amplamente difundido no meio oncológico é a presença de margens comprometidas ou não após a ressecção da lesão primária (MONTORO *et al.*, 2008).

Nosso estudo apresenta uma vantagem metodológica que é o fato de ter sido realizado totalmente com amostra de pacientes tratados no mesmo serviço, com a mesma equipe de cirurgiões e de patologistas. O que de certa forma gera uma maior confiabilidade devido à padronização da técnica tanto cirúrgica quanto de avaliação anatomopatológica.

Evidenciamos com significância estatística que os pacientes que apresentaram margens cirúrgicas comprometidas tiveram menor sobrevida em relação aos que tiveram margens livres.

Também foi evidenciado que pacientes candidatos à tratamento paliativo tiveram menor sobrevida do que aqueles com indicação de algum tipo de tratamento de resgate. Essa conclusão pode parecer óbvia à primeira vista, porém, não podemos esquecer que normalmente o tratamento do câncer de cabeça e pescoço está acompanhado de morbidade significativa, tanto a proposta cirúrgica quanto à clínica podem culminar em agravo substancial à qualidade de vida dos indivíduos.

Até o momento, não há consenso na literatura a respeito de qual seria o ponto de corte ideal da DL que influencia ou não a sobrevida dos indivíduos. Prabhu *et al.* (2014) avaliou pacientes com CEC de cavidade oral e laringe, e evidenciou que a densidade linfonodal acima de 0,2 implicava na diminuição da sobrevida, além disso, calculou-se que a cada aumento de 1% no valor da DL, o risco de recidiva da doença e de morte aumentava 1,02 vezes. Recentemente Talmi *et al.* (2018) concluíram que a densidade linfonodal citada na literatura mundial que apresenta influencia na sobrevida variou de 0,02 a 0,2, com média de 0,09 (TALMI *et al.*, 2018; HUANG; LI; CHOI, 2018).

Em nosso estudo utilizamos um modelo matemático para que chegássemos ao ponto de corte ideal para a densidade linfonodal e dessa forma pudéssemos comparar a sobrevida da amostra que apresentou valores acima e abaixo desse valor. Fizemos também o mesmo procedimento para os parâmetros idade, número total de linfonodos dissecados e número total de linfonodos acometidos.

Encontramos que o valor médio de linfonodos ressecados foi de 50,4, de linfonodos acometidos de 15,4 e da densidade linfonodal de 28,3%. O valor total de linfonodos ressecados no esvaziamento é de extrema importância para que se possa ter confiabilidade do ponto de vista cirúrgico oncológico. Alguns trabalhos têm utilizado o valor total de linfonodos ressecados para estudar se esse parâmetro é variável prognóstica independente (KORT *et al.*, 2019). Podemos citar por exemplo o valor considerado de 12 linfonodos ressecados em uma cirurgia de câncer colorretal para que seja considerado um procedimento oncológicamente adequado. Esse parâmetro também é utilizado nos casos de neoplasia de estômago e pulmão (PEZZI, 2013).

Uma crítica em relação à utilização da densidade linfonodal isolada como variável prognóstica independente é justamente devido ao fato da mesma ser uma simples relação numérica. Logo, devemos ter acesso também ao número total de linfonodos ressecados durante o esvaziamento cervical para que a o valor densidade linfonodal possa ter validade.

Estudos mais recentes têm tentado avaliar o número ideal de linfonodos ressecados em um EC para que se possa realizar um estadiamento confiável (LEMIEUX *et al.*, 2016; EBRAHIMI *et al.*, 2011). Uma recente revisão sistemática encontrou valores entre 11 a 25 para o número total de linfonodos dissecados, com uma média de 18, de modo que quando maior o número maior era a sobrevida dos pacientes (KORT *et al.*, 2019). Divi *et al.* (2016), após um grande estudo envolvendo uma base de dados americana também concluiu que o número mínimo de linfonodos ressecados para um adequado esvaziamento cervical é 18, sendo que paciente com menor número tinha um maior risco de óbito. Porém, é necessário cautela para interpretar tal conceito, pois sabe-se que quanto maior a ressecção cirúrgica, maior a morbidade e a possibilidade de complicações. Fato que propiciou o surgimento dos variados tipos de esvaziamentos cervicais seletivos.

Em recente publicação, a UICC considera o número mínimo de 16 linfonodos para que se possa realizar um adequado estadiamento do *status* linfonodal cervical,

porém, a mesma equipe defende que para inferir impacto prognóstico favorável à sobrevida, um maior número deve ser considerado (LYDIATT *et al.*, 2017).

Enquanto o número total de linfonodos ressecados prediz a qualidade do esvaziamento cervical, a densidade linfonodal, por sua vez, tem a possibilidade de ser utilizada como fator prognóstico independente (EBRAHIMI *et al.*, 2011; IMRE *et al.*, 2016; ONG *et al.*, 2016). Alguns autores defendem que a DL pode sugerir uma previsão de sobrevida melhor do que a própria classificação atual TNM. (ONG *et al.*, 2016). Outros estudos sugerem que o valor da densidade linfonodal, em alguns casos pode ser utilizada como ferramenta no momento de indicação de uma terapia adjuvante como quimio ou radioterapia (GIL *et al.*, 2009; EBRAHIMI *et al.*, 2011; LIAO *et al.*, 2012).

Em 2015, Kunzel *et al.* (2015) publicaram um trabalho questionando a DL como ferramenta prognóstica, uma vez que existem variáveis que podem influenciar a confiabilidade do resultado, como a qualidade técnica da cirurgia e/ou do estudo anatomopatológico.

Em nosso estudo, deparamo-nos com um número consideravelmente elevado tanto de linfonodos ressecados quanto acometidos, assim como os valores de densidade linfonodal foram maiores do que a média encontrada na literatura (TALMI *et al.*, 2018). Tal resultado provavelmente justifica-se pelo fato de que a amostra de pacientes avaliada em nosso estudo é composta exclusivamente por pacientes recidivados. Todos os indivíduos já tinham sido submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cabeça e pescoço e mesmo assim apresentaram recidiva da doença (tanto local como cervical). Logo, já era esperado que os resultados fossem considerados piores do que de outros estudos que não separaram os grupos por pacientes recidivados ou não recidivados.

Comparando o grupo que realizou quimio e/ou radioeterapia adjuvante após a primeira cirurgia e os que não foram submetidos à adjuvância, não encontramos significância estatística em relação ao tempo de sobrevida desses indivíduos. Porém não é tão simples a interpretação desse resultado, uma vez que existem alguns vieses que podem influencia-lo. O fato de um paciente não ter tido indicação de adjuvância já induz a interpretação de que seu estadiamento era mais favorável. Logo, seria uma visão equivocada compara-lo ao outro indivíduo que tinha indicação e foi submetido à adjuvância.

Entendemos que a simples aplicação do estadiamento TNM para definição das condutas clínicas e/ou cirúrgicas nos pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço pode ser insuficiente. Como demonstramos nesse estudo, existem diversas variáveis que não devem ser ignoradas para uma completa avaliação de cada caso. Características intrínsecas dos indivíduos e dos espécimes anatômicos que não são contempladas no estadiamento TNM da UICC podem e devem ser consideradas para minimizar a indicação de terapêuticas excessivamente mórbidas ou mesmo insuficientes do ponto de vista oncológico em cabeça e pescoço.

7 CONCLUSÃO

Levando em consideração as condições de execução desse trabalho, concluímos que a densidade linfonodal de pacientes recidivados previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cabeça e pescoço apresentou influencia na sobrevida dos indivíduos, de modo que, valores mais altos de densidade linfonodal estão relacionados a menor sobrevida. Além disso, tanto o número total de linfonodos ressecados cirurgicamente quanto o número absoluto de linfonodos acometidos pela neoplasia também apresentaram influencia no prognóstico. Esvaziamentos cervicais com maior número de linfonodos no espécime cirúrgico impactaram em melhora da sobrevida. As características intrínsecas da peça cirúrgica como o tamanho do tumor primário, o estadiamento N, a qualidade das margens e a presença de extravasamento extracapsular mostraram-se variáveis de importantes para um preciso estadiamento pós-cirúrgico, uma vez que todos esses parâmetros, em nosso estudo, apresentaram influencia na sobrevida com significância estatística.

8 REFERÊNCIAS

- AGRAMA, M. T. *et al.* Node counts in neck dissection: are they useful in outcomes research? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 124, n. 4, p. 433-435, 2001. DOI: 10.1067/mhn.2001.114455.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts and figures 2017*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017.
- AMIN, M. *et al.* (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th. ed. New York: Springer, 2017.
- ANDREOTTI, M. *et al.* Ocupação e câncer da cavidade oral e orofaringe. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 3, p. 543-552, 2006.
- BERNIER, J. *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 19, p.1945-1952, 2004.
- BHAMIDIPATI, C. M. *et al.* Pathologic lymph node ratio is a predictor of survival in esophageal cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 94, n. 5, p. 1643-1651, 2012. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.078.
- BOCCA, E.; PIGNATARO, O. A conservation technique in radical neck dissection. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, v. 76, n. 5, p. 975-987, 1967.
- BOING, A. F., ANTUNES, J. L. F. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 615-622, 2011.
- BRANDI FILHO, L. A. *Estudo da presença de complicações na preservação do nível V na linfadenectomias cervicais em pacientes com carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe*. 2017. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.
- CASATI, M. F. M. *et al.* Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço*, v. 41, n. 4, p. 186-191, 2012.
- CEREZO, L. *et al.* Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer: a multivariate study of 492 cases. *Cancer*, v. 69, p.1224-1234, 1992.
- CHANG, W. *et al.* Lymph node density as a prognostic predictor in patients with betel nut-related oral squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, v. 22, p. 1513-1521, 2018. DOI: 10.1007/s00784-017-2247-3.
- 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: 10.1177/0194599818756830.
- CHOI, S., MYERS, J. N. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *Journal of Dental Research*, v. 87, n.1, p.14-32, 2008.

- CHUMMUN, S.; McLEAN, N. R.; RAGBIR, M. Surgical education: neck dissection. *British Journal of Plastic Surgery*, v. 57, n. 7, p. 610-623, 2004. DOI: 10.1016/j.bjps.2004.05.011.
- CRILE, G. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA*, v. 47, p. 1780-1786, 1906.
- DIVI, V. *et al.* Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 32, 2016. DOI:10.1200/JCO.2016.67.3863.
- DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer and Metastasis Reviews*, v. 24, n. 9, 2005.
- EBRAHIMI, A. *et al.* Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, v. 33, p.1245-1251, 2011.
- EBRAHIMI, A. *et al.* Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer*, v. 117, 2917-2925, 2011. DOI:10.1002/cncr.25834.
- FERLITO, A. *et al.* Skip metastases from head and neck cancers. *Acta Otolaryngologica*, v. 122, p. 788-791, 2002.
- FRANCESI, S. *et al.* Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncology*, v. 36, p.106-15, 2000.
- GIL, Z. *et al.* Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*, v.115, p. 5700-5710, 2009.
- GIL, Z. *et al.* Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer*, v. 115, p. 5700-5710, 2009.
- HINGSAMMER, L. *et al.* The influence of lymph node ratio on survival and disease recurrence in squamous cell carcinoma of the tongue. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 48, n.7 , p. 851-856, 2018.
- HOLMES, J. D. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, v. 20, n. 3, p. 459-475, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2008.02.005>.
- 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. DOI:10.1016/j.oraloncology.2018.12.032.
- HWANG, S.H. *et al.* The ratio-based N staging system can more accurately reflect the prognosis of T4 gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy compared with the 7th American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control Staging System. *Journal of Gastric Cancer*, v. 16, p. 207-214, 2016
- IMRE, A. *et al.* Lymph node density in node-positive laryngeal carcinoma: analysis of prognostic value for survival. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 155, n. 5, p.797-804, 2016.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 8 maio 2020.

IOCCA, O. *et al.* Lymph node yield and lymph node ratio in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: preliminary results from a prospective, multicenter, international cohort. *Oral Oncology*, v. 107, p. 104740, 2020. DOI: doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104740.

KADEMANI, D. *et al.* Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 63, p.1599-605, 2005.

KORT, W. B. *et al.* Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head and Neck*, v. 41, n. 8, p. 2801-2810, 2019. DOI: 10.1002/hed.25764.

KUNZEL, J. *et al.* Lymph node ratio is of limited value for the decision-making process in the treatment of patients with laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 272, n. 2, p. 453-461, 2015.

LANZER, M. *et al.* Lymph node ratio and capsule penetration as independent risk factors in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck Oncology*, v. 5, n. 4, p. 89-97, 2012.

LEEMAN, J. E. *et al.* Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 11, p. 1487-1494, 2017.

LEMIEUX, A. *et al.* Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* v. 154, p. 465-472, 2016. DOI: doi:10.1177/0194599815622409.

LIAO, C.T. *et al.* Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. *Oral Oncology*, v. 48, p.329-336, 2012.

LYDIATT, W. *et al.* Head and neck cancers-major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer Journal of Clinical*, v. 67, p. 122-37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21389>.

LYKKE, J., JESS, P., ROIKJAER, O. Danish Colorectal Cancer Group. The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 42, n. 4, p. 504-512, 2016.

MACHIELS, J. P. *et al.* Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000Prime Reports*, v. 2, n. 6, p. 1-10, 2014.

MAMELLE, G. *et al.* Lymph Node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *American Journal of Surgery*, v. 168, p. 494-498, 1994.

MARQUES, L. A. *Saúde bucal e o câncer oral*. 2005. [Dissertação] - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

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

MAXWELL, J.H. *et al.* Tobacco use in human Papillomavirus-Positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clinical Cancer of Research*, v. 16, n. 4, p. 1226-1235, 2010.

McMAHON, S., CHEN, A. Y. *Cancer and Metastasis Reviews*, v. 22, n. 1, p. 21-24, 2003. DOI:10.1023/a:1022203816340.

MEDINA, J. E. A rational classification of neck dissections. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v.100, n. 3, p.169-176, 1989.

MONTORO, J. R. M. C. et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 74, n. 6, p. 861-866, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000600008>.

NEGRI, E. et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International HNC epidemiology consortium. *International Journal of Cancer*, v. 124, n. 2, p. 394-404, 2009.

OLSEN, K. D. et al. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Archives of Otolaryngology-Head Neck Surgery*, v. 120, p. 1370-1374, 1994.

ONG, W. et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head and Neck*, v. 38(Suppl 1), p. E859-E866, 2016.

PATEL, S. G. et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *British Journal of Cancer*, v. 109, p. 2087–2095, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2013.570.

PEZZI, C. M. American College of Surgeons Commission on Cancer: Quality measure development. Presented at the: 2013. Available at: <https://www.facs.org/~media/files/qualityprograms/cancer/clp/ncdbquality.ashx>. Accessed: November 15, 2017.

PFISTER, D. G. et al. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. *Oncology (Williston Park)*, v. 14, p. 163-194, 2000.

PRABHU, R. S. et al. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. *Head and Neck*, v. 37, p.777-782, 2015.

QUINLAN-DAVIDSON, S. R. et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncology*, v. 72, p. 90-97, 2017.

REINISCH, S. et al. Is Lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *The Annals of Surgical Oncology*, v. 21, p. 1912-1918, 2014. DOI 10.1245/s10434-014-3634-5.

RIDDER, M. et al. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Archiv*, v. 469, p. 635-641, 2016.

ROBERTS, J. T. et al. Number of Positive Nodes Is Superior to the Lymph Node Ratio and American Joint Committee on Cancer N Staging for the Prognosis of Surgically Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancer*, v. 122, n. 9, p.1388-1397, 2016. DOI: 10.1002/cncr.29932.

SANO, D. et al. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, v. 22, p. 1513-1521, 2017.

SANTOS, L. C. O.; BATISTA, O. M.; CANGUSSU, M. C. T. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 76, n. 4, p. 416-22, 2010.

SARTOR, S. G. *et al.* Riscos ocupacionais para o câncer de laringe: um estudo de caso-controle. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 6, p. 1473-1481, 2007.

SCANAVINI Junior, R. C. *et al.* Fatores prognósticos do carcinoma espinocelular cutâneo de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço*, v. 36, n. 4, p. 226-229, 2007.

SHRIME, M. G. *et al.* Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head and Neck*, v. 31, n. 9, p. 1129-1136, 2009. DOI: 10.1002/hed.21073.

SLAUGHTER, D. P., SOUTHWICK, H. W., SMEJKAL, W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, v. 6, n. 5, p. 963-968, 1953.

SUÁREZ, O. El problema de las metastasis linfaticas y alejadas del cancer de laringe e hipofaringe. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 23, p. 83-99, 1963.

SUBRAMANIAMA, N. *et al.* Lymph node staging systems in oral squamous cell carcinoma: a comparative analysis. *Oral Oncology*, v. 97, p. 92-98, 2019.

TALMI, Y. P. *et al.* Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, v. 40, n. 5, p. 1082-1090, 2018. DOI: 10.1002/hed.25080.

TROMP, D. M. *et al.* Patient factors associated with delay in primary care among patients with head and neck carcinoma: a case-series analysis. *Family Practice*, v. 22, n. 5, p. 554-559, 2005.

WARD, G. E.; ROBBEN, J. O. A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth. *Cancer*, v. 4, n. 1, p. 98-109, 1951.

WARNAKULASURYIA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.

WEN, J. *et al.* Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients. *Breast*, v. 33, p. 14-22, 2017.

WUNSCH, V. Epidemiologia do câncer de laringe no Brasil. *São Paulo Medical Journal*, v. 122, p. 188-194, 2004.

XING, Y. *et al.* N. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, v. 122, n. 4, p. 534-545, 2015. DOI: 10.1002/cncr.29780.

YAMAGATA, K. *et al.* Is lymph node ratio a prognostic factor for patients with oral squamous cell carcinoma? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 77, n. 7, p. 1510-1519, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.01.037>.

ZENDER, C. A., PETRUZZELLI, G. J. Why do patients with head and neck squamous cell carcinoma experience distant metastases: can they be prevented? *Current Opinions in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, v. 13, p. 101-104, 2005.

ZHANG, H. *et al.* Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection. *Oncotarget*, v. 7, p. 74337-74349, 2016.

9 ANEXO

9.1 Parecer do Comitê de Ética

1 de 4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da taxa linfonodal de pacientes recidivados previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical.

Pesquisador: JOAO PAULO ZENUN RAMOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15052619.4.0000.5481

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.480.409

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo que utilizará dados de prontuários de pacientes recidivados submetidos previamente a cirurgia de esvaziamento cervical. Serão analisados os prontuários de pacientes do ambulatório de cabeça e pescoço do Hospital da PUC Campinas submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical entre os anos de 2006 e 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar variados aspectos biopsicosociais dos pacientes que apresentaram recidiva tumoral: fatores de risco, sítio anatómico do tumor primário, estadiamento inicial, tempo entre tratamento inicial e recidiva, realização ou não de tratamento radioquimioterápico, proposta após recidiva, status clínico atual do paciente. Analisar o laudo anatomopatológico da cirurgia realizada verificando número de linfonodos acometidos, taxa linfonodal, gradação histológica (bem diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado) do tumor primário assim como seu tamanho e margens. Correlacionar o número de linfonodos acometidos, se existiu ou não extravasamento extracapsular e o tempo de sobrevida em meses de cada paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Embora mínimos, há riscos relacionados aos trabalhos realizados através de revisão retrospectiva

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

9.1 Parecer do Comitê de Ética

2 de 4



Continuação do Parecer: 3.480.409

dos prontuários. Temos ciência de que as informações contidas nos prontuários médicos são sigilosas e pertencem única e exclusivamente ao paciente e ao médico responsável pelo seu atendimento. Logo, o vazamento de informações médicas sobre as características socio-econômicas e também biopsíquicas dos pacientes pode

gerar constrangimento, indignação, ansiedade, medo ou qualquer outro agravo no indivíduo atingido. Por outro lado, a simples e exclusiva revisão dos prontuários não gera alteração na conduta médica tomada pela equipe, uma vez que não se trata de estudo prospectivo ou de intervenção. A pesquisa será realizada de forma retrospectiva e longitudinal, através de simples e exclusiva revisão de prontuários e terá como intuito a elaboração da dissertação do programa de Mestrado em ciências da vida da PUC-Campinas orientação do Prof. Dr. José Luis Braga de Aquino. Declaro estar

ciente dos riscos inerentes à qualquer realização de trabalho científico e especificamente quando utiliza-se prontuários para coleta de dados e, dessa forma, pretendo agir de forma a tomar todos os cuidados necessários para que a pesquisa seja realizada em conformidade com a normas e diretrizes na Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares.

Benefícios:

Atualmente o sistema de estadiamento de tumores na região de cabeça e pescoço é o TNM (7ª edição do AJCC), porém, o estadiamento linfonodal desse sistema não é capaz de predizer valores prognósticos e o tempo de sobrevivência dos pacientes, logo, o conceito de densidade linfonodal tem sido discutido por apresentar maior relação entre o número de linfonodos acometidos e o curso da doença. Dessa forma, poderemos selecionar melhor os pacientes com indicação de adjuvância, diminuindo a morbidade desnecessária em alguns casos ou indicando tratamentos mais agressivos para pacientes com maiores riscos de recidiva tumoral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

nada a declarar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

todos os termos obrigatórios foram apresentados pelo pesquisador

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que as pendências apresentadas foram atendidas pelo pesquisador, considero o projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

9.1 Parecer do Comitê de Ética

3 de 4



Continuação do Parecer: 3.480.409

Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado.

Conforme a Resolução CNS n°. 466/12, Resolução CNS n° 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1337743.pdf	04/07/2019 08:50:05		Aceito
Folha de Rosto	folharostonovaassinada.pdf	04/07/2019 08:49:27	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	201906041200_0002.pdf	04/06/2019 12:13:46	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	superintendente.pdf	04/06/2019 12:11:45	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	recursos.pdf	04/06/2019 12:11:25	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	coparticipante.pdf	04/06/2019 12:10:11	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	coordenador.pdf	04/06/2019 12:09:51	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	cep.pdf	04/06/2019 12:08:08	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Outros	propesq.pdf	04/06/2019 12:07:39	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	04/06/2019 12:05:52	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf	04/06/2019 12:05:08	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochurainvestigador.docx	04/06/2019 11:03:10	JOAO PAULO ZENUN RAMOS	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

9.1 Parecer do Comitê de Ética

4 de 4



Continuação do Parecer: 3.480.409

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 01 de Agosto de 2019

Assinado por:
CARLOS ALBERTO ZANOTTI
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br