



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço
com Ênfase em Cirurgias de Grande Porte

CAROLINE MAFRA DE CARVALHO MARQUES

ANÁLISE DO PADRÃO DE ENVOLVIMENTO DE LINFONODOS NO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA OROFARINGE SUBMETIDO
À CIRURGIA ROBÓTICA TRANSORAL

Rio de Janeiro

2024

CAROLINE MAFRA DE CARVALHO MARQUES

**ANÁLISE DO PADRÃO DE ENVOLVIMENTO DE LINFONODOS NO CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA OROFARINGE SUBMETIDO
À CIRURGIA ROBÓTICA TRANSORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço
com ênfase em cirurgias de grande porte

Orientadora: Dra. Paula Fatturi Moretz-Sohn Carminatti

Revisora: Prof^a Dra. Shirley Moreira Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha - CRB7 5372

M357a Marques, Caroline Mafra de Carvalho.

Análise do padrão de envolvimento de linfonodos no carcinoma de células escamosas da orofaringe submetido à cirurgia robótica transoral / Caroline Mafra de Carvalho Marques. — Rio de Janeiro. 2023.

22 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso — Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com Ênfase em Cirurgias de Grande Porte, Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. 2023.

Orientadora: Dra. Paula Fatturi Moretz-Sohn Carminatti.

Revisora: Prof^ª Dra. Shirley Moreira Burburan.

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Cirurgia robótica. 3. Linfadenectomia.
4. Linfangiogênese. 5. Orofaringe. I. Carminatti, Paula Fatturi Moretz-Sohn (Orient.). II. Burburan, Shirley Moreira (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer.
IV. Título.

CDD 616. 99422

CAROLINE MAFRA DE CARVALHO MARQUES

**Análise do padrão de envolvimento de linfonodos no carcinoma de células
escamosas da orofaringe submetido à cirurgia robótica transoral**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço
com Ênfase em Cirurgia de Grande Porte

Aprovado em: 8 de novembro de 2023.

Banca examinadora:

Dra. Paula Fatturi Moretz-Sohn Carminatti
Orientadora

Dra. Julia Mattos Levi
Coordenadora

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar minha gratidão a todos aqueles que contribuíram na elaboração deste trabalho e que foram fundamentais durante todo período da minha formação nessa subespecialidade desafiadora:

a) A Deus, ao qual entreguei a vida, dediquei minha residência, entreguei minha carreira e me disponibilizei como instrumento em Suas mãos;

b) Ao meu tão amado esposo, que foi meu braço direito, meu alívio, meu consolo, meu abraço, meu suporte, meu lar, meu descanso, meu maior incentivador, meu melhor amigo, sem ele não existiria a profissional que sou hoje;

c) À minha família que me ensinaram sobre fé, perseverança, humildade e resiliência, valores que foram essenciais durante esses 3 anos;

d) Ao chefe da Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Dr. Fernando Luiz Dias pela atenção dedicada em garantir que do INCA saiam grandes líderes da especialidade a conquistar solo nacional;

e) À minha orientadora e amiga, Dra. Paula Moretz-Sohn que se tornou um grande exemplo que fui seguindo, passo-a-passo desde 2017. Obrigada por todos ensinamentos, em campo e fora dele, pela disponibilidade 24h/7dias por semana e por ser tão forte que me inspira a crescer tanto para formarmos uma maravilhosa equipe onde quer que a gente trabalhe;

f) Aos demais staffs do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, que auxiliaram não apenas neste trabalho em conjunto com minha orientadora mas garantiram meu aperfeiçoamento como cirurgiã durante todos esses anos;

g) Aos meus colegas de residência que no dia-a-dia em muito contribuíram para que a jornada fosse mais leve;

h) E aos meus pacientes, tudo sempre foi por eles e para eles que busco sempre o melhor.

*“Não foi pela espada que conquistaram a terra
nem pela força do seu braço
que alcançaram a vitória;
foi pela tua mão direita, pelo teu braço
e pela luz do teu rosto,
por causa do teu amor para com eles. És tu, meu Rei e meu Deus!
És tu que decretas vitórias para Jacó!”*

Salmos 118:24

RESUMO

MARQUES, Caroline Mafra de Carvalho. **Análise do padrão de envolvimento de linfonodos no carcinoma de células escamosas da orofaringe submetido à cirurgia robótica transoral.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço com ênfase em Cirurgias de Grande Porte) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

A inovação das ressecções robóticas transorais permitiram o acesso a regiões da orofaringe cujas incisões convencionais tinham maior morbidade, reservando o acesso cervical para os casos com indicação de esvaziamento cervical. O estudo da linfangiogênese dos tumores de orofaringe se faz essencial, com vistas a individualização do tratamento do pescoço destes pacientes. Para tanto, foram analisados 156 prontuários de pacientes submetidos à orofaringectomia por via transoral robótica para o tratamento de carcinoma escamoso no período de 2012 a 2020 no Instituto Nacional de Câncer. A incidência de acometimento do nível IIA neste estudo foi de 39% (n=61) e III de 19,2% (n=30). O nível IIB estava majoritariamente associado ao acometimento do nível IIA. O baixo acometimento dos níveis cervicais IA, IB e V demonstra que ressecção profilática destes não apresentou benefícios associado à elevada morbidade. O conhecimento do padrão de disseminação linfonodal do câncer de orofaringe pode determinar a melhor abordagem cirúrgica do pescoço.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas; cirurgia robótica; linfadectomia; linfangiogênese; orofaringe.

ABSTRACT

MARQUES, Caroline Mafra de Carvalho. **Analysis of the pattern of lympho node involvement in oropharynx squamous cell carcinoma submitted to transoral robotic surgery.** Final paper (Medical Residency in Head and Neck Surgery with an emphasis on major surgery) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

The innovation of transoral robotic resections allowed access to regions of the oropharynx where conventional incisions had greater morbidity, reserving cervical access for cases requiring neck dissection. The study of lymphangiogenesis of oropharyngeal tumors is essential, with a view to individualizing the treatment of the neck of these patients. To this end, 156 medical records of patients who underwent robotic transoral oropharyngectomy for the treatment of squamous cell carcinoma from 2012 to 2020 at the National Cancer Institute were analyzed. The incidence of level IIA involvement in this study was 39% (n=61) and III was 19.8% (n=31). Level IIB was mostly associated with level IIA involvement. The low involvement of cervical levels IA, IB and V demonstrates that prophylactic resection of these did not provide benefits associated with high morbidity. Knowledge of the lymph node spread pattern of oropharyngeal cancer can determine the best surgical approach to the neck.

Keywords: emptying; lymphangiogenesis; oropharynx; squamous cell carcinoma; transoral robotic resection.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 — Envolvimento linfonodal quanto ao nível e ao p16

6

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Características da Coorte estudada	3
Quadro 2 — Envolvimento linfonodal quanto ao estadiamento T e ao p16	5
Quadro 3 — Envolvimento linfonodal quanto ao nível e ao sítio primário	6
Quadro 4 — Comparação entre amostra do INCA e do Viet <i>et al.</i>	9

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAL E MÉTODOS	2
3	RESULTADOS.....	3
4	DISCUSSÃO	7
5	CONCLUSÃO.....	10
	REFERÊNCIAS	11

1 INTRODUÇÃO

A metástase cervical é o pior fator de sobrevida isolada para diversos tumores da cabeça e do pescoço. De forma que o tratamento inadequado das cadeias linfonodais pode prejudicar os resultados oncológicos. Por esse motivo, os esvaziamentos cervicais profiláticos têm sido amplamente estudados para definição das indicações adequadas para cada tipo e localização tumoral evitando as morbidades inerentes ao procedimento.

A linfangiogênese dos tumores da orofaringe deve ser estudada correlacionando os fatores macroscópicos avaliados nos exames físico, radiológico, histopatológico e molecular. Com isso, busca-se compreender os aspectos relacionados a presença de micrometástases linfonodais e o impacto dessa ocorrência na sobrevida global e livre de doença.

Neste trabalho, será abordado os casos de esvaziamento cervical em pacientes com carcinoma de células escamosas de orofaringe submetidos a cirurgia por acesso robótico transoral. Vale ressaltar, que esse tipo de abordagem cirúrgica permitiu o acesso a regiões da orofaringe cujas incisões convencionais tinham maior morbidade e cicatrizes. Como efeito, o acesso cervical ficou reservado apenas para os casos com indicação de esvaziamento.

Os objetivos deste estudo são: analisar os fatores relacionados as metástases linfonodais de cadeias cervicais, avaliar estadiamento, níveis cervicais mais acometidos e a relação entre topografia do sítio primário. Com base nessas informações, o tratamento poderá ser melhor programado e individualizado.

Esse relato de caso foi apresentado no formato de apresentação oral no Congresso da IFHNOS 2023, International Federation Head and Neck Oncologic Societies, em Roma.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados prontuários, relatórios cirúrgicos e relatórios histopatológicos dos 156 pacientes do Instituto Nacional do Câncer, INCA, submetidos a orofaringectomia por via transoral robótica para o tratamento de carcinoma escamoso no período de 2012 a 2020.

3 RESULTADOS

As características da coorte estudada estão relacionadas no Quadro 1 que segue. Foram avaliados 156 pacientes. Destes, 37 eram do gênero feminino, o que corresponde a 23,7%. 119 eram do gênero masculino (76,2%). Quanto a média de idade, a maior parte dos pacientes possuíam aproximadamente 60 anos no momento do diagnóstico.

Quadro 1 — Características da Coorte estudada

CARACTERÍSTICAS DA COORTE	VALOR n (%)
Gênero (n = 156)	
Feminino	37 (23,7)
Masculino	119 (76,2)
Idade, média, anos	60
Esvaziamento Cervical	
Sim	106 (67,9)
Não	50 (32)
Tipo de Esvaziamento Cervical (n = 115)	
Seletivo	56 (48,7)
Radical	59 (51,3)
HPV (p16)	
+	61 (39,1)
-	95 (60,8)
Sítio primário	
Tonsila	97 (62,1)
Língua	59 (37,8)

O esvaziamento cervical foi indicado na maior parte das cirurgias, mais especificamente em 106 pacientes (67,9%). Em 56 pacientes (48,7%), a indicação foi em caráter eletivo e em 59 (51,3%) foi terapêutico.

A maioria dos pacientes não apresentavam correlação com HPV na avaliação imunohistoquímica, com p16 negativo em 95 dos casos (60,8%).

O principal sítio primário foi a tonsila em 97 pacientes (62,1%). Os demais apresentavam lesão em base de língua (59 pacientes – 37,8%).

Avaliando os níveis cervicais comprometidos descritos individualmente no quadro 2, observa-se que o nível IIa apresentou maior quantidade de linfonodos comprometidos para estadiamento T1, T2 e T3 (de acordo com TNM) com 39,1% seguido pelo nível III (19,2%). Os demais níveis apresentaram porcentagens menores que 10%.

Para estadio T1, 25% do envolvimento linfonodal era no nível IIa, com 8 casos p16 (+) e 9 casos p16 (-).

Para estadio T2, 47,6% do envolvimento linfonodal era no mesmo nível supracitado, com 14 casos p16 (+) e 17 casos p16 (-).

Para estadio T3, 56,5% do envolvimento linfonodal era também no nível IIa, com 7 casos p16 (+) e 6 casos p16 (-).

A partir desse quadro, pode-se não apenas avaliar os níveis mais importantes de estarem incluídos no esvaziamento como também os que por possuírem baixa prevalência de metástases nodais tenha sua inclusão no esvaziamento discutível.

Observa-se que praticamente não houve metástases linfonodais para o nível IA: não foram identificados casos T3, apenas um único caso p16 (+) no estadio T2 e também apenas 1 caso p16 (-) no estadio T1.

Para o nível IB, poucos casos também foram relatados, porém mais casos do que o nível supracitado: um caso p16 (+) no estadio T3, um caso p16 (+) e dois casos p16 (-) para estadio T2, dois casos p16 (+) para estadio T1.

Seguindo para o nível IIB, poucos casos foram relatados: dois casos p16 (+) e um caso p16 (-) no estadio T3, quatro casos p16 (-) para estadio T2, três casos p16 (+) para estadio T1.

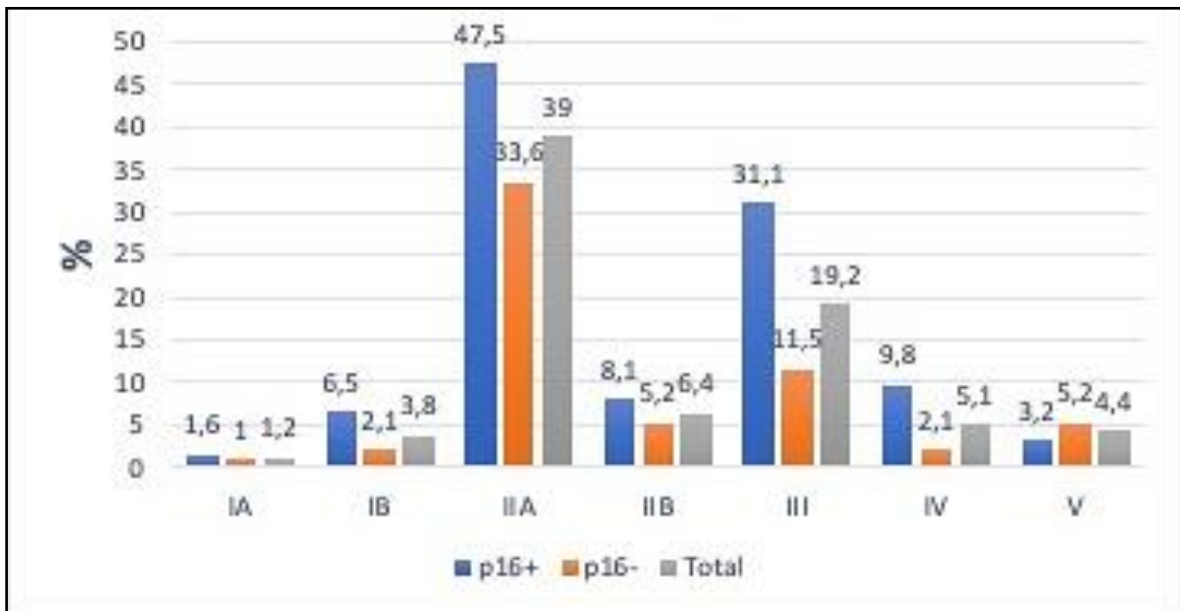
Para nível IV, não foram identificados casos no estadio T3, dois casos p16 (+) e dois casos p 16 (-) no estadio T2 e quatro casos p16 (+) no estadio T1.

À semelhança do nível IV, apenas 7 casos de metástases linfonodais foram descritas no nível V, sendo 4 casos no estadio T2 e 3 casos no estadio T1.

Quadro 2 — Envolvimento linfonodal quanto ao estadiamento T e ao p16

	HPV	IA	IB	IIA	IIB	III	IV	V
T3 (n = 23)	p16+	0	1	7	2	3	0	0
	p16-	0	0	6	1	1	0	0
	Total	0	1 (4.3%)	13 (56.5%)	3 (13%)	4 (17.3%)	0	0
T2 (n = 65)	p16+	1	1	14	0	10	2	1
	p16-	0	2	17	4	8	2	3
	Total	1 (1.5%)	3 (4.6%)	31 (47.6%)	4 (6.1%)	18 (27.6%)	4 (6%)	4 (6%)
T1 (n = 68)	p16+	0	2	8	3	6	4	1
	p16-	1	0	9	0	2	0	2
	Total	1 (1.4%)	2 (2.9%)	17 (25%)	3 (4.4%)	8 (11.7%)	4 (5.8%)	3 (4.4%)
Total)	p16+	1	4	29	5	19	6	2
	p16-	1	2	32	5	11	2	5
	Total	2 (1.2%)	6 (3.8%)	61 (39.1%)	10 (6.4%)	30 (19.2%)	8 (5.1%)	7 (4.4%)

No Gráfico 1, pode-se visualizar melhor a quantidade de casos de metástases linfonodais comparativamente entre os níveis, com destaque para os níveis IIA e III. Adicionalmente, pode-se melhor avaliar a representatividade de casos p16 (+) dentro de cada grupo avaliado. Para os níveis com maior quantidade de casos, por exemplo, observa-se que a maioria dos pacientes tinham o HPV como fator causal mais importante.

Gráfico 1 — Envolvimento linfonodal quanto ao nível e ao p16

Outro parâmetro para avaliar o comportamento das metástases linfonodais é comparar a prevalência de doença nodal em cada nível conforme o sítio primário.

No Quadro 3, observa-se que tanto para tumores de loja amigdaliana quanto para lesões de base de língua, a doença nodal foi especialmente identificada no nível IIA seguida pelo nível III. Adicionalmente, a partir desse quadro pode-se notar que o sítio primário mais frequente foi a loja tonsilar.

Quadro 3 — Envolvimento linfonodal quanto ao nível e ao sítio primário

LOJA TONSILAR	LÍNGUA
IA = 1.7	IA = 1.0
IB = 8.4	IB = 3
IIA = 35.5	IIA = 25.7
IIB = 4.1	IIB = 3.3
III = 20	III = 9.2
IV = 5.0	IV = 5.1
V = 4.1	V = 3.3

4 DISCUSSÃO

A busca pela desintensificação do tratamento na especialidade de Cirurgia de Cabeça e Pescoço se tornou uma realidade com a cirurgia robótica transoral. Desde 2012, essa cirurgia tem sido realizada no Instituto Nacional do Câncer, especialmente em pacientes com carcinoma espinocelular de orofaringe.

Sabe-se que a proposta terapêutica desses tumores não está apenas na ressecção do sítio primário, mas também na avaliação do esvaziamento cervical. Sendo assim o desafio inclui a diminuição da morbidade deste tempo cirúrgico, de forma a não comprometer a sobrevida global e livre de doença. Faz-se necessário, portanto, o entendimento do padrão das metástases linfonodais.

Este estudo avalia a taxa de metástases linfonodais por cada nível cervical em nossa amostra de pacientes com carcinoma de orofaringe submetidos a ressecção robótica. Desta forma, temos o entendimento de qual/quais níveis cervicais tem metástase mais prevalente e quais possuem taxas tão pouco expressivas que não justificaria a morbidade que a ressecção deles implicaria.

A incidência de acometimento do nível IIA neste estudo foi de 39% (n=61) e do nível III de 19,2% (n=31). Pode-se inferir que no carcinoma espinocelular de orofaringe, os linfonodos metastáticos ocorrem principalmente nos níveis cervicais II e III e deve ser, obrigatoriamente, incluído no esvaziamento cervical desses pacientes.

O nível IIB estava comprometido em 6,4% dos casos e majoritariamente associado ao acometimento do nível IIA. Essa baixa prevalência de metástase para o nível IIB permite que se questione a indicação de esvaziar esse nível visto que está associado à manipulação do nervo acessório e, conseqüentemente, a elevadas taxas de ocorrência de dor crônica e/ou limitação de movimento do membro superior a médio e longo prazo, a depender do grau de manipulação dessa estrutura no per-operatório.

Os laudos de análise histopatológica demonstraram também baixo comprometimento dos níveis IA (1,2%) e IB (3,8%) juntamente com a glândula submandibular (1,9%). O baixo acometimento desses níveis cervicais demonstra que a ressecção profilática destes não apresentou benefícios. Associadamente, a alta manipulação do nervo marginal mandibular aumenta a morbidade do procedimento, com desvio de comissura labial, por exemplo, dificultando fala, continência oral, além do defeito estético.

Os níveis IV e V demonstraram também pouco acometimento com 6,4% e 4,4%, respectivamente. Estes valores reforçam a importância de se ponderar a inclusão do nível V em todos os esvaziamentos profiláticos uma vez que a dissecação do nervo acessório está relacionado às sequelas no pós-operatório como foi supracitado. Além do maior risco de fístula quilosa.

Desta forma em ordem crescente de menor acometimento, temos níveis IA (1,2%) < IB (3,8%) < V (4,4%) < IV (5,1%) < IIB (6,4%).

De acordo com o estudo de linfogênese, os tumores da orofaringe geralmente acometem as cadeias ipsilaterais e dependendo da localização próxima a linha média observa-se o acometimento bilateral como ocorreu em 7 pacientes (4,4%) sendo 5 deles com sítio primário de base de língua. Portanto, deve-se atentar a topografia do sítio primário.

Os dados encontrados nesse estudo podem ser correlacionados com dados encontrados na literatura internacional. O trabalho de Viet et al, publicado na Oral Oncology em 2020, intitulado “*Transoral robotic surgery and neck dissection for HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Importance of nodal count in survival*” corrobora alguns resultados que obtivemos [1].

No trabalho supracitado foram avaliados retrospectivamente 122 pacientes com carcinoma de orofaringe p16 positivo tratados com ressecção robótica do sítio primário e esvaziamento cervical no período de 2011 e 2018. Foi avaliado o efeito nas taxas de sobrevida do tipo de esvaziamento cervical realizado (radical x seletivo), da extensão extranodal, do status da margem e da presença de ≥ 5 linfonodos metastáticos [1].

Observa-se no Quadro 4 a intersecção dos dados desse estudo com os obtidos em nosso trabalho.

Algumas conclusões importantes podem ser obtidas no estudo anteriormente mencionado. Observou-se uma pior taxa de sobrevida geral em pacientes submetidos ao esvaziamento cervical radical quando comparado ao esvaziamento seletivo. Além disso, o comprometimento linfonodal foi destacado como principal fator isolado relacionado a diminuição da taxa de sobrevida. No entanto, a pequena quantidade de pacientes avaliados pode ser um limitador na reprodução desses dados [1].

O impacto negativo da presença de metástase nodal em relação a sobrevida dos pacientes foi relatado em outros estudos. Lee *et al.* demonstrou que este fator isolado, mais especificamente quando acima de 5 linfonodos comprometidos, está

associado com diminuição da taxa de sobrevida livre de doença em 3 anos [2]. Pode-se destacar também o trabalho de Haughey *et al.* que foi base da confecção da 8ª edição do sistema de estadiamento da AJCC. Neste artigo, observou-se que pacientes com mais de 5 linfonodos patologicamente positivos apresentavam pior taxa de sobrevida global em 5 anos [3].

Quadro 4 — Comparação entre amostra do INCA e do Viet *et al.*

	INCA	Viet et al
Perfil dos Pacientes	Homens (76,2%) 60 anos	Homens (91,8%) 61,7 anos
Sítio Primário	Tonsilas (97 casos) Base de língua (59 casos)	Tonsilas (59 casos) Base de língua (53 casos)
Níveis cervicais mais acometidos	IIA (39,1%) III (19,2%)	IIA (86,9%) III (21,3%)
Níveis cervicais menos acometidos	IA (1,2%) IB (3,8%) IIB (6,4%) IV (5,1%) V (4,4%)	IA (0) IB (3,8%) IIB (9%) IV (5,7%) V (3,8%)

A discussão promovida por esses estudos e pelo nosso trabalho permitiu demonstrar que a abordagem cirúrgica de pacientes com carcinoma de orofaringe pode ser simplificada com abordagem transoral robótica aliada ao esvaziamento cervical seletivo, incluindo os níveis que possuem maiores taxas de comprometimento e preservando os que não apresentam expressão estatística.

A comparação com dados da literatura demonstra que os achados internacionais foram reproduzidos em nossa instituição. E, reforça a importância do estudo dos padrões de disseminação linfonodal com vistas a diminuição da morbidade de nossas intervenções cirúrgicas. Contudo, faz-se necessário o aumento do número de pacientes em nossa amostra para maior reprodutibilidade de nossos dados, adicionalmente, deve-se prosseguir a análise com dados de sobrevida global e livre de doença.

5 CONCLUSÃO

O conhecimento do padrão de acometimento linfonodal em pacientes com carcinoma espinocelular de orofaringe e dos principais fatores etiopatogênicos relacionados auxiliará na determinação do procedimento terapêutico mais adequado e, como efeito, melhora nas taxas de morbidade e mortalidade a longo prazo. Estudos com análise de sobrevida global e sobrevida livre de doença são necessários para melhor avaliação dos parâmetros discutidos nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. VIET, C.T. *et al.* Transoral robotic surgery and neck dissection for HPV-positive oropharyngeal-carcinoma: Importance of nodal count in survival. **Oral Oncology**, v. 109, p. 1-8, 2020.
2. LEE, N.C.J. *et al.* Patterns of failure in high-metastatic node number human papillomavirus-positive oropharyngeal carcinoma. **Oral Oncology**. v. 85, p. 35-9, 2018.
3. HAUGHEY, B.H. *et al.* Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx cancer. **Oral Oncology**. v. 62, p. 11-9, 2016.