



ARTIGO ORIGINAL

Importância prognóstica do número de linfonodos coletados, número de linfonodos metastáticos e relação de linfonodos em carcinoma espinocelular de laringe tratado cirurgicamente[☆]

Mehmet Akif Abakay ^{a,*}, Selçuk Güneş ^b e Filiz Gülüstan ^a

^a Health Science University Bakırköy Dr Sadi Konuk Research and Training Hospital, Istanbul, Turquia

^b Memorial Hizmet Hospital, Istanbul, Turquia

Recebido em 8 de maio de 2020; aceito em 17 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Prognóstico;
Sobrevivência;
Esvaziamento
cervical;
Metástase;
Linfonodo

Resumo

Introdução: A metástase linfonodal é um fator prognóstico bem conhecido para o carcinoma de laringe. Entretanto, os sistemas atuais de estadiamento nodal fornecem informações limitadas sobre o prognóstico. Parâmetros adicionais devem ser considerados para melhorar a capacidade prognóstica.

Objetivos: Avaliar os valores prognósticos do número de linfonodos metastáticos, linfonodos ipsilaterais /contralaterais coletados e relação de linfonodos em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular da laringe.

Método: Foram incluídos neste estudo 75 pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular da laringe, tratados primariamente por meio de cirurgia. Os dados histopatológicos e de sobrevida dos pacientes foram obtidos de seus prontuários médicos. Foram analisados os efeitos dos linfonodos coletados e da relação de linfonodos na sobrevida livre de doença, sobrevida doença-específica e sobrevida global.

Resultados: As avaliações ipsilateral, contralateral e bilateral dos linfonodos coletados não mostraram associações significativas com o prognóstico. A relação de linfonodos foi significativamente associada à sobrevida global quando avaliada bilateralmente. O número de linfonodos metastáticos mostrou estratificação mais adequada do que a classificação TNM-N.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.07.012>

[☆] Como citar este artigo: Abakay MA, Güneş S, Gülüstan F. Prognostic importance of harvested lymph node number, metastatic lymph node number, and lymph node ratio in surgically managed laryngeal squamous cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:416–21.

* Autor para correspondência.

E-mail: mehmetakif.abakay@saglik.gov.tr (M.A. Abakay).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Conclusões: Os parâmetros número de linfonodos metastáticos e relação de linfonodos bilateral devem ser levados em consideração para melhorar a capacidade prognóstica da classificação TNM.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma de laringe (CL) é um dos tipos de câncer de cabeça e pescoço mais comuns; pode ser tratado com cirurgia e/ou rádio/quimiorradioterapia. Os pacientes são classificados de acordo com o sistema do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e o tratamento é planejado principalmente de acordo com o status do tumor primário (T), do linfonodo (N), da metástase e da metástase a distância (M). As melhorias nas modalidades de tratamento são necessárias para reduzir as taxas de mortalidade e morbidade.

A metástase de linfonodo é um fator prognóstico bem conhecido para o carcinoma da laringe.¹ A classificação do sistema TNM-N fornece apenas informações limitadas sobre o prognóstico. Portanto, para melhorar sua capacidade prognóstica, novas investigações de parâmetros estão em andamento há algum tempo. Um parâmetro recentemente investigado compreende os linfonodos coletados (LNCs). Embora resultados conflitantes tenham sido relatados, Divi et al.² observaram que a ressecção de < 18 LNCs foi associada a um mau prognóstico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço linfonodo-positivo (N+). Além disso, uma classificação N com base no número de linfonodos metastáticos (LNMs) examinados foi proposta em vez do sistema AJCC N para pacientes com câncer de cabeça e pescoço.^{3,4} A relação de linfonodos (RLN), que é definida como LNMs/LNCs, é outro parâmetro recentemente investigado que exhibe potencial prognóstico em pacientes com câncer de laringe.³⁻⁸

Entretanto, que seja de nosso conhecimento, não há estudos que comparem os lados ipsilateral e contralateral do pescoço em termos de LNCs e RLN. Portanto, o presente estudo investigou se a avaliação de LNCs e RLN nos lados ipsilateral/contralateral ou bilateral forneceu informações úteis sobre o prognóstico. Além disso, este estudo avaliou os LNMs e os comparou com a RLN e os LNCs.

Material e métodos

A aprovação ética para este estudo foi obtida do comitê de ética local (n° 2019/460). Os pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular da laringe submetidos a tratamento cirúrgico entre janeiro de 2010 e outubro de 2018 no Bakırköy Dr. Sadi Konuk Teaching and Research Hospital foram incluídos neste estudo. Os pacientes submetidos a laringectomia com esvaziamento cervical foram revisados retrospectivamente. Pacientes submetidos a esvaziamento cervical prévio ou tratamento anterior com radioterapia; que tinham múltiplas lesões primárias, estágio 4c, margem cirúrgica positiva; e que foram acompanhados por < 1 ano foram excluídos do estudo. No total, 74 pacientes foram

elegíveis para inclusão no estudo. Os parâmetros anatomo-patológicos dos pacientes (por exemplo, margens cirúrgicas, localização do tumor, grau, diferenciação, invasão perineural, invasão vascular, LNCs nas posições ipsilateral e contralateral e LNMs) e informações de seguimento (por exemplo, tempos de consultas, recorrência ou morte) foram registrados.

O esvaziamento cervical seletivo foi feito unilateral ou bilateralmente de acordo com a localização do tumor e avaliação pré-operatória. Os linfonodos de nível II-IV (dissecção de linfonodos de nível V também foi feita em pacientes com extensão subglótica > 1 cm e invasão direta) foram ressecados em bloco, conforme recomendado pela *American Head and Neck Society*. O tratamento adjuvante foi administrado de acordo com os resultados da patologia pós-operatória. Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação AJCC TNM 2018. A radioterapia adjuvante foi avaliada em termos de fatores de risco adversos, como invasão perineural, invasão linfovascular, linfonodos metastáticos positivos e tumores T3-T4. As recorrências foram detectadas por exame anatomopatológico ou radiologicamente.

Parâmetros de sobrevida

Sobrevida livre da doença (SLD; tempo entre a data da cirurgia curativa até a data da primeira recorrência ou último seguimento, sobrevida doença-específica (SDE; tempo entre a data da cirurgia curativa até a data do último seguimento ou morte devido à doença), e sobrevida geral (SG; tempo entre a data da cirurgia curativa até a data do último seguimento ou morte por qualquer causa) foram calculados com o método de Kaplan-Meier.

Análise estatística

A análise da curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi feita para LNCs, LNMs e RLN para as regiões ipsilateral, contralateral e bilateral do pescoço. Além disso, um valor de corte de 18 para LNCs foi definido para permitir a comparação com a literatura.² LNMs foram classificados como grupo 1, 0 LNMs; grupo 2, 1 LNM; grupo 3, 2–4 LNMs; grupo 4 ≥ 5 LNMs.⁹ O coeficiente de correlação de Pearson foi usado para detectar associações entre os parâmetros dos linfonodos e outros parâmetros patológicos. A análise de regressão logística foi feita para a análise univariada. A análise multivariada foi feita pelos métodos *Enter* e *Forward* para fatores com $p < 0,1$. Em todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado como significância estatística.

Tabela 1 Características anatomopatológicas

	Parâmetro	n	%
T	1	14	18,9
	2	22	29,7
	3	28	37,8
	4	10	13,5
N	0	48	64,9
	1	6	8,1
	2	19	25,7
	3	1	1,4
Estágio	1	13	17,6
	2	16	21,6
	3	18	24,3
	4	27	36,5
Localização do tumor	Supraglótico	24	32,4
	Glótico	27	36,5
	Subglótico	2	2,7
	Transglótico	21	28,4
Diferenciação	Boa	11	14,9
	Moderada	45	60,8
	Ruim	18	24,3
Invasão perineural	Ausente	58	78,4
	Presente	16	21,6
Invasão linfovascular	Ausente	55	74,3
	Presente	19	25,7
LNM	0	48	64,9
	1	14	18,9
	2-4	5	6,8
	≥ 5	7	9,5
RLN Ipsilateral	≤ 0	51	68,9
	> 0	23	31,1
RLN Bilateral	< 0,0286	52	70,3
	≥ 0,0286	22	29,7

Resultados

A população do estudo foi composta por 70 (95%) homens e 4 (5%) mulheres com média de $59,63 \pm 8,52$ anos. O período médio de seguimento, tempo de recorrência e SG foram $37,08 \pm 21,82$ meses, 35 ± 21 meses e $37,86 \pm 21,73$ meses, respectivamente. Durante o período de seguimento, houve 12 (16%) recorrências e 16 (21%) óbitos (7 [9%] dos quais devidos à recorrência). Os dados patológicos dos pacientes são apresentados na [tabela 1](#). Os números de LNCs ipsilaterais e contralaterais foram 21 ± 9 (variação, 4-43) e 20 ± 8 (variação, 5-44), respectivamente; os números de LNMs ipsilaterais e contralaterais foram 1 ± 3 (variação, 0-24) e 1 ± 2 (variação, 0-12), respectivamente. O número total de LNCs foi 39 ± 16 (variação de 9-87); a RLN ipsilateral, contralateral e bilateral foi $0,05 \pm 0,11$ (variação, 0-0,77), $0,02 \pm 0,06$ (variação, 0-0,43) e $0,03 \pm 0,07$ (variação, 0-0,34), respectivamente.

Os valores de corte calculados na análise da curva ROC são apresentados na [tabela 2](#). A análise da curva ROC das associações de LNCs e RLN ipsilaterais, LNCs e RLN contralaterais e LNCs e RLN bilaterais com SLD, SDE e SG mostrou que as RLNs ipsilaterais e bilaterais estavam significativamente associadas com a SG. Além disso, classificamos o status N como N- e N+ porque o valor de corte

da RLN ipsilateral foi calculado como 0. O teste de *log-rank* indicou que a SG estava significativamente associada ao status N ($p=0,011$), N-/N+ ($p=0,01$), invasão linfovascular ($p=0,02$), LNMs ($p=0,036$), RLN ipsilateral ($p=0,003$) e RLN bilateral ($p=0,002$). Os resultados da análise de Kaplan-Meier para SG são apresentados nas [figuras 1 e 2](#). Além disso, a invasão perineural mostrou associações significativas com SG, SDE e SLD ($p < 0,05$).

As análises multivariadas para SG foram feitas com a classificação N- vs. N+, status N, invasão linfovascular, RLN ipsilateral e os parâmetros RLN e LNMs bilaterais. A RLN total exibiu uma associação significativa com SG (*hazard ratio* [HR]: 4,381, intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,590-12,068, $p=0,004$). As análises para SLD foram feitas com a RLN ipsilateral, RLN bilateral, invasão perineural e parâmetros N-/N+. A invasão perineural mostrou uma associação significativa com SLD (HR = 3,838, IC 95%: 1,236-11,916, $p=0,020$). A análise de regressão para SDE foi feita com a invasão perineural como o único parâmetro (HR = 9,227, IC 95%: 1,799-47,842, $p=0,008$). As associações dos dados patológicos dos pacientes com as RLN ipsilaterais e bilaterais são mostradas na [tabela 3](#).

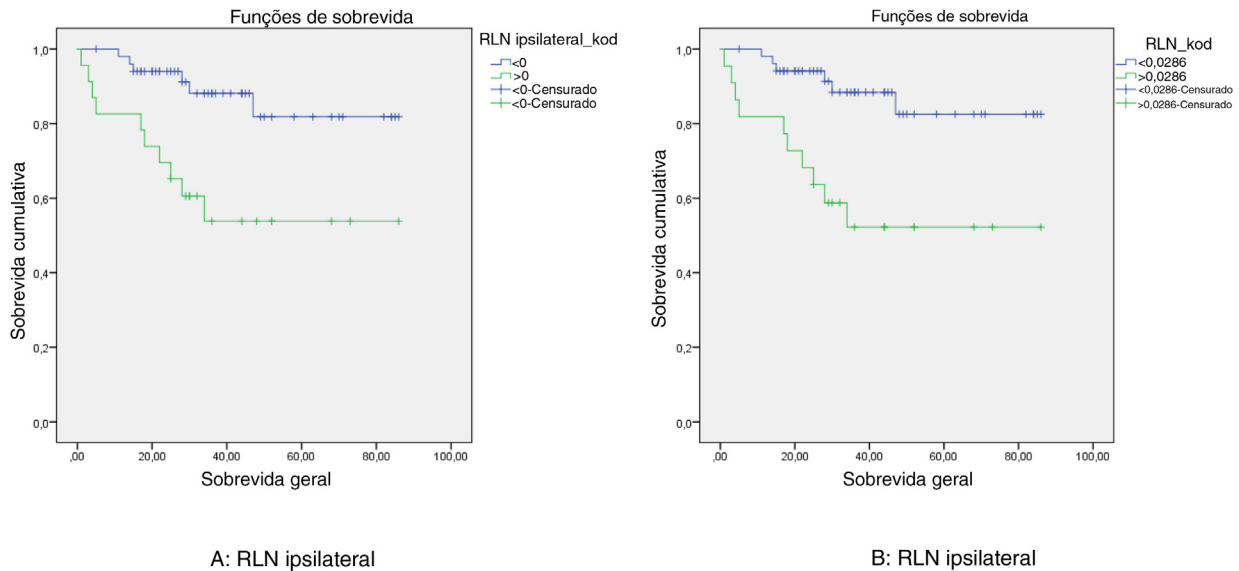
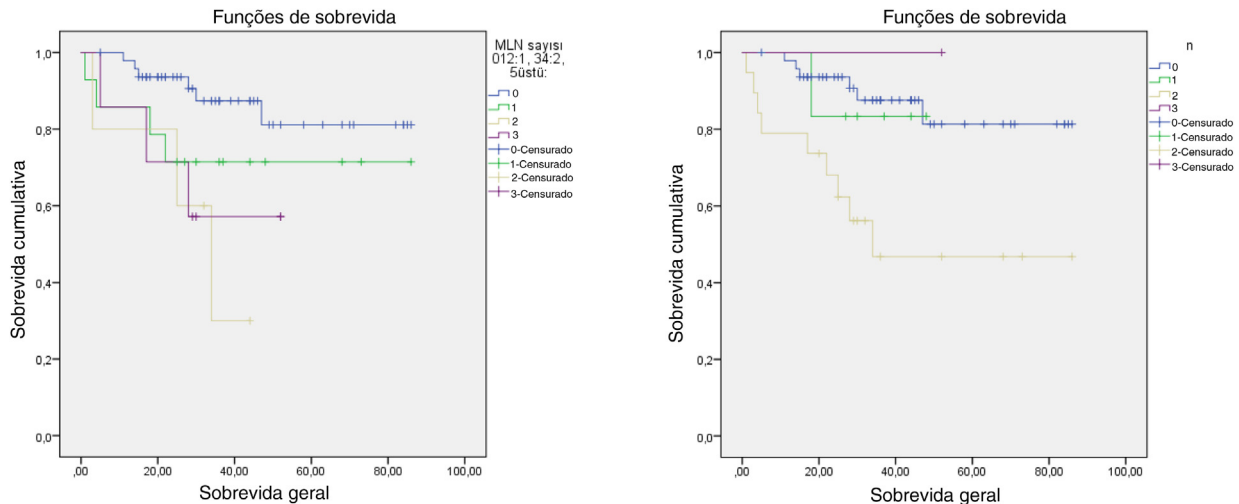
Discussão

A análise univariada mostrou que a RLN ipsilateral, RLN bilateral, status N, N- / N+, LNMs e invasão linfovascular mostraram associações significativas com a SG. A análise multivariada mostrou que a RLN bilateral foi o único fator que afetou a SG. A invasão perineural mostrou associações significativas com SLD e SDE em ambas as análises, univariada e multivariada. Entretanto, para os LNCs, nem os pontos de corte da curva ROC nem o valor anteriormente relatado de 18 mostraram associações com SLD, SDE ou SG. Estágio T, N, diferenciação e invasão linfovascular foram associados com a RLN ipsilateral e RLN bilateral. A RLN e LNCs contralaterais não mostraram associações significantes com a sobrevida.

A coleta de um número adequado de linfonodos durante o esvaziamento cervical é de importância crucial para os carcinomas de laringe N0 e N+. Durante o esvaziamento cervical, níveis bem descritos devem ser eliminados com todas as vias linfáticas no carcinoma de laringe.¹⁰ Entretanto, há resultados conflitantes na literatura em relação ao número de linfonodos para uma ressecção adequada. Divi et al.² relataram que a ressecção de ≥ 18 LN foi associada com melhor SG e controle locorregional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço N+ tratados cirurgicamente. Alguns estudos de pacientes que eram N- e N+ investigaram câncer de laringe e em outros locais de cabeça e pescoço; esses estudos mostraram que os números de LNCs estavam associados à SG.^{3,11,12} Cayonu et al.⁹ investigaram LNCs em pacientes com carcinoma de laringe N0 e não encontraram associação com a sobrevida. Além disso, Bötcher et al.¹³ investigaram a associação entre LNCs e a SG em pacientes com carcinoma de laringe N0/ N+; eles não encontraram associação significativa. Nosso estudo incluiu pacientes com carcinoma de laringe N0 e N+. Usamos dois valores de corte diferentes (ROC 16, 27 e 22 para carcinomas ipsilaterais, contralaterais e bilaterais, respectivamente; 18 para todos os carcinomas); nenhum deles mostrou uma associação significativa com a

Tabela 2 Valores de corte obtidos por análise da curva ROC (com valores de p para RLN)

	SLD	SDE	SG
HLN Ipsilateral	29	31	16
HLN Contralateral	23	16	27
HLN Bilateral	52	40	22
RLN Ipsilateral	0,0345 ($p = 0,078$)	0,0588 ($p = 0,183$)	0 ($p = 0,008$)
RLN Contralateral	0,0294 ($p = 0,147$)	0,0526 ($p = 0,643$)	0,0294 ($p = 0,182$)
RLN Bilateral	0,0357 ($p = 0,079$)	0,0377 ($p = 0,204$)	0,0286 ($p = 0,012$)

**Figura 1** Curvas de Kaplan-Meier para RLN ipsilateral (A) e RLN bilateral (B).**Figura 2** Curvas de Kaplan-Meier para sistema de graduação MLN (direita) e classificação AJCC N (esquerda).

SG. Nossos resultados foram compatíveis com achados anteriores porque nossa população de estudo incluiu pacientes com carcinomas N – e N + ; além disso, não houve associação aparente entre o número de LNCs e a sobrevida em pacientes com carcinoma de laringe tratado cirurgicamente. Outro fator importante é que o número de linfonodos pode ser afetado pelo processamento anatomopatológico, bem como pela experiência do patologista e do cirurgião. Esses

aspectos devem ser considerados ao avaliar os efeitos dos LNCs sobre o prognóstico.²

Estudos recentes mostraram que o número de LNMs teve maior valor prognóstico do que os atuais sistemas de estadiamento nodal. Ho et al.³ recomendaram um novo sistema de estadiamento N que classifica os pacientes de acordo com o número de LNMs e extensão extranodal; uma avaliação de 8.351 pacientes revelou que seu sistema de estadiamento

Tabela 3 Distribuição de características patológicas de acordo com a RLN

	RLN Ipsilateral			RLN Bilateral		
	≤ 0	> 0	p	< 0,0286	≥ 0,0286	p
T1	13	1	0,032	13	1	0,020
T2	17	5		18	4	
T3	16	12		15	13	
T4	5	5		6	4	
N0	48	0	< 0,001	47	1	< 0,001
N1	2	4		4	2	
N2	1	18		1	18	
N3	0	1		0	1	
Estágio 1	13	0	< 0,001	13	0	< 0,001
Estágio 2	16	0		16	0	
Estágio 3	16	2		16	2	
Estágio 4	6	21		7	20	
Supraglótico	16	8	0,250	17	7	0,104
Glótico	22	5		22	5	
Subglótico	2	0		2	0	
Transglótico	11	10		11	10	
Bem diferenciado	8	3	0,040	8	3	0,025
Moderadamente diferenciado	35	10		36	9	
Mal diferenciado	8	10		8	10	
Invasão perineural ausente	42	16	0,236	42	16	0,539
Invasão perineural presente	9	7		10	6	
Invasão linfovascular ausente	48	7	< 0,001	48	7	< 0,001
Invasão linfovascular presente	3	16		4	15	

foi mais informativo do que a atual 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC N. Choi et al.⁴ também relataram que o sistema de estadiamento baseado em extensão extranodal e LNMs teve melhor valor preditivo de sobrevida, em comparação com o sistema AJCC. Roberts et al. compararam três sistemas de classificação nodal em 12.417 pacientes com câncer de cabeça e pescoço – (1) 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC N, (2) estadiamento de acordo com a RLN e (3) estadiamento de acordo com os LNMs; notavelmente, o estadiamento de acordo com os LNMs (Grupo 1, 0; Grupo 2, 1; Grupo 3, 2–5; e Grupo 4, ≥ 5) teve valor prognóstico superior ao dos outros sistemas.⁹ Usamos os mesmos números de estadiamento de LNMs usados por Roberts et al.,⁹ mas não pudemos avaliar a extensão extranodal. Nossa curva de Kaplan-Meier mostrou resultados semelhantes, especialmente após 2 anos. Os LNMs mostraram melhor estratificação prognóstica do que o sistema de estadiamento N atual. Além disso, conforme mostrado na [figura 2](#), o status de nível 3 N do sistema TNM e LNM não mostrou a linearidade esperada. O status nodal para N3 é descrito como ≥ 6 cm na 7ª edição do sistema AJCC, o que causou dificuldade em termos de decisão entre múltiplas metástases em linfonodos ou linfonodos únicos > 6 cm. Portanto, alguns estudos não avaliaram o status N3.¹⁴ Tínhamos apenas um paciente N3; cinco pacientes eram grau 5 em termos de grau LNM 3, o que produziu curvas mais previsíveis.

Sano et al.¹ investigaram a importância prognóstica da RLN em 67 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço para SG e sobrevida livre de recorrência locorregional. Imre et al.¹⁵ investigaram a importância prognóstica da RLN em 101 pacientes com carcinoma espinocelular de laringe pN+; eles relataram que a RLN ≥ 0,09

e ≥ 4 LNMs foram associados com SG e SLD. Süslü et al.⁶ relataram que a RLN > 0,04 estava associada a mau prognóstico; portanto, ela pode ser considerada uma indicação para tratamento radioterápico pós-operatório em pacientes com câncer N+ de cabeça e pescoço. Ryu et al.⁵ investigaram 156 pacientes com carcinoma espinocelular da laringe N+ e verificaram que a densidade dos linfonodos estava mais intimamente associada à mortalidade câncer-específica em comparação com pT, pN, disseminação extralaringea e invasão da cartilagem da tireoide. Avaliamos as RLNs ipsilateral, contralateral e bilateral como parâmetros únicos; não encontramos associações entre a RLN contralateral e SG, SLD e SDE. Tanto a RLN ipsilateral quanto a RLN bilateral demonstraram uma associação significativa com a SG na análise univariada. Entretanto, as análises multivariadas mostraram que a RLN bilateral era o único parâmetro significativamente associado com a SG. Nossos resultados indicam que a avaliação da RLN bilateral cervical pode ser mais valiosa do que as avaliações ipsilateral ou contralateral isoladamente.

As indicações para esvaziamento cervical bilateral são controversas. O esvaziamento cervical bilateral terapêutico é recomendado em pacientes com um linfonodo contralateral clinicamente metastático. O esvaziamento cervical contralateral eletivo não é recomendado para tumores glóticos, independentemente dos linfonodos positivos ipsilaterais.¹⁶ O esvaziamento cervical contralateral eletivo é recomendado para tumores supraglóticos se o tumor cruzar a linha média, T3 e T4, em combinação com a suspeita de invasão extracapsular.¹⁶ Além disso, foi relatado que a presença de invasão epiglótica e linfonodos clinicamente positivos aumenta a probabilidade de metástase bilateral

de linfonodos.¹⁷ A associação significativa entre a RLN bilateral e a SG, que é o resultado mais importante deste estudo, sugere a necessidade de reavaliar as indicações de esvaziamento cervical bilateral em pacientes submetidos à ressecção de câncer de laringe. Mais estudos em populações maiores são necessários para confirmar nossas conclusões.

A diferença entre a avaliação de LNMs e a RLN é importante porque a ressecção suficiente de linfonodos também é importante para o controle locorregional e reflete a qualidade da cirurgia; a avaliação da ressecção por meio da RLN aumenta o valor prognóstico da cirurgia.¹ Isso provavelmente explica por que a RLN bilateral foi um fator significativo, em vez dos LNMs, nas análises multivariadas do presente estudo. Além disso, as investigações de conhecidos preditores de características patológicas adversas do tumor (por exemplo, estágio T, N, diferenciação, estado linfovascular e RLN) mostraram associações significativas com a sobrevida.

Este estudo teve várias limitações. Não pudemos avaliar as associações com a extensão extranodal ou status de tabagismo e etilismo devido ao desenho retrospectivo. Além disso, refletiu apenas a sobrevida de pacientes com carcinoma de laringe tratados cirurgicamente, porque o estado clínico de N e o estado patológico de N podem ser diferentes. No entanto, nossos achados são valiosos e são os primeiros a mostrar que o status da RLN bilateral tem melhor valor preditivo prognóstico do que o status da RLN ipsilateral ou contralateral isoladamente.

Conclusão

Os marcadores prognósticos são importantes no planejamento do tratamento e seguimento dos pacientes com carcinoma de laringe. Houve grandes mudanças na otorrinolaringologia com as mudanças mais recentes no sistema TNM. Pode ser necessário adicionar o status da RLN bilateral para aumentar a capacidade preditiva prognóstica do sistema N no câncer de laringe.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu subsídio específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

O inglês neste documento foi verificado por pelo menos dois editores profissionais, ambos falantes nativos do inglês. Para obter um certificado, consulte: <http://www.textcheck.com/certificate/L84Wzy>.

Referências

1. Sano D, Yabuki K, Takahashi H. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45:846–53.

2. Divi V, Harris J, Harari PM, Cooper JS, McHugh J, Bell D, et al. Establishing quality indicators for neck dissection: correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes. *Cancer*. 2016;122:3464–71.
3. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Association of quantitative metastatic lymph node burden with survival in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:985–9.
4. Choi Y, Bin-Manie M, Roh JL, Cho KJ, Lee YS, Choi SH, et al. Metastatic lymph node burden predictive of survival in patients undergoing primary surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:2565–72.
5. Choi Y, Bin-Manie M, Roh JL, Cho KJ, Lee YS, Choi SH, et al. Lymph node density as an independent predictor of cancer-specific mortality in patients with lymph node-positive laryngeal squamous cell carcinoma after laryngectomy. *Head Neck*. 2015;37:1319–25.
6. Süslü N, Hoşal AŞ, Sözeri B. Prognostic value of metastatic lymph node ratio in node-positive head and neck carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 2010;31:315–9.
7. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, Hall WA, Chen SA, Higgins KA, et al. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. *Head Neck*. 2015;37:777–82.
8. Cayonu M, Tuna EU, Acar A, Dinc ASK, Sahin MM, Boynuegri S, et al. Lymph node yield and lymph node density for elective level II–IV neck dissections in laryngeal squamous cell carcinoma patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:2923–7.
9. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. 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*. 2016;122:1388–97.
10. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:751–8.
11. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC, et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:3892–7.
12. Cramer JD, Speedy SE, Ferris RL, Rademaker AW, Patel UA, Samant S. National evaluation of multidisciplinary quality metrics for head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123:4372–81.
13. Böttcher A, Dommerich S, Sander S, Olze H, Stromberger C, Cordes A, et al. Nodal yield of neck dissections and influence on outcome in laryngectomized patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3321–9.
14. Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Karaca Cikrikci G, Sahin N, et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85:578–87.
15. Imre A, Pinar E, Dincer E, Ozkul Y, Aslan H, Songu M, et al. Lymph node density in Node-positive laryngeal carcinoma: analysis of prognostic value for survival. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155:797–804.
16. Ahn SH, Hong HJ, Kwon SY, Kwon KH, Roh JL, Ryu J, et al., Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery Guideline Task Force. Guidelines for the surgical management of laryngeal cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017;10:1–43.
17. Amar A, Chedid HM, Franzi SA, Rapoport A. Neck dissection in squamous cell carcinoma of the larynx: indication of elective contralateral neck dissection. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78:7–10.