

A análise do padrão de reatividade linfonodal no pescoço pN0 pode fornecer alguma informação prognóstica adicional em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe?

Can the lymph node reactivity pattern in the pN0 neck analysis provide any additional prognostic information in patients with laryngeal squamous cell carcinoma?

Gabriel Manfro¹, Cláudio Cernea², Paulo Antônio Silvestre de Faria³, Fernando Vaz Agarez⁴,
Fernando Luiz Dias⁵, Roberto Araújo Lima⁶, Lenine Garcia Brandão⁷

RESUMO

Objetivo: Avaliar a importância da reatividade linfonodal na recidiva e mortalidade em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estagiados como pT3 ou pT4 pN0 M0. **Métodos:** Entre 2002 e 2005, foram selecionados 105 pacientes matriculados na Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer (INCA) com o diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe, com estágio III ou IV. A radioterapia foi indicada em 69 casos. Todos os pacientes foram estagiados como pT3 ou pT4 e pN0. Todos os linfonodos ressecados foram analisados e classificados conforme os quatro padrões de reatividade linfonodal: hiperplasia folicular associada à resposta imune humoral, hiperplasia paracortical associada à resposta imune celular, histiocitose sinusal sem relação com resposta imune específica, e linfonodo normal. Os dois primeiros padrões são definidos como linfonodos estimulados e os dois últimos como linfonodos não-estimulados. O padrão linfonodal mais frequente em cada paciente foi considerado para a análise da relação com a recidiva e mortalidade. **Resultados:** Foi analisado um total de 3.648 linfonodos, com média de 34,7 linfonodos por paciente. O padrão de reatividade mais frequente foi a histiocitose sinusal (50 casos), seguido da hiperplasia paracortical (35 casos) e da hiperplasia folicular (20 casos), sendo esses padrões sem relação com a recidiva ($p = 0,98$) ou mortalidade ($p = 0,49$). No entanto, o estímulo da imunidade celular relacionada à hiperplasia paracervical apresentou relação com significância estatística com melhor sobrevida global em cinco anos (76 *versus* 60%; $\log\text{-rank} = 0,05$). **Conclusões:** houve correlação positiva entre o padrão de estímulo da imunidade celular e o aumento da sobrevida em cinco anos em paciente pN0 com carcinoma epidermoide de

laringe sugerindo a indicação de tratamento adjuvante em casos que apresentarem diminuição da imunidade celular mesmo na ausência de metástases patológicas detectadas pelos métodos habituais.

Descritores: Neoplasias de cabeça e pescoço; Carcinoma de células escamosas; Neoplasias laríngeas/imunologia; Excisão de linfonodo; Excisão de linfonodo/efeitos adversos; Excisão de linfonodo/mortalidade; Recidiva local de neoplasia; Esvaziamento cervical

ABSTRACT

Objective: To evaluate the influence of lymph node reactivity on recurrence and survival rates in a population of pT3 or pT4 pN0 patients with laryngeal squamous cell carcinoma. **Methods:** Between 2002 and 2005, 105 patients with LSSC underwent total laryngectomy with bilateral selective neck dissection including levels II, III and IV. Most (69) received PO radiotherapy. All pathological specimens were either pT3 or pT4, and all necks were pN0. All lymph nodes were analyzed and their reactivity status were classified as the following four patterns: follicular hyperplasia associated with humoral response, paracortical hyperplasia associated with cellular response, sinus histiocytosis with no association with specific immune response, or normal lymph node. Only the first two patterns were considered stimulated, whereas the last two were considered non-stimulated. The most prevalent pattern in a particular neck specimen was considered for the analysis of recurrence and survival. **Results:** The total number of lymph nodes studied was 3,648, with an average of 34.7 lymph nodes/neck specimens. The most frequent lymph node

Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Pós-graduando (Doutorado) em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP) e pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) – Joaçaba (SC), Brasil.

² Livre-docente; Professor da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Chefe da Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Médico da Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Chefe da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶ Titular da Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁷ Livre-docente; Professor da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Gabriel Manfro – Rua Salgado Filho, 394 – Centro – CEP 89600-000 – Joaçaba (SC), Brasil – Tel.: 49 3522-5195 – e-mail: gbmanfro@yahoo.com.br

Data de submissão: 27/7/2009 – Data de aceite: 18/12/2009

reactivity patterns were sinusal histiocytosis (50 cases), paracortical hyperplasia (35 cases), and follicular hyperplasia (20 cases). There was no statistical association of these individual patterns with recurrence rate ($p = 0.98$) or mortality ($p = 0.49$). However, there was a statistically significant association between paracortical hyperplasia pattern (related to cellular lymph node immunity) and improved five-year survival (76 versus 60%; log-rank = 0.05).

Conclusions: There was a positive correlation between stimulated cellular lymph node pattern and improved 5-year survival rate in patients with pN0 laryngeal squamous cell carcinoma, suggesting the indication of adjuvant treatment for those individuals with decreased immune response, even in the absence of pathologic metastases detected by the usual methods.

Keywords: Head and neck neoplasm; Carcinoma, squamous cell; Laryngeal neoplasm/immunology; Lymph node excision; Lymph node excision/adverse effects; Lymph node excision/mortality; Neoplasm recurrence, local; Neck dissection

INTRODUÇÃO

A presença de metástases cervicais é um dos principais fatores com pior prognóstico comparado aos pacientes pN0, principalmente se existir extravasamento linfonodal⁽¹⁾. Isto faz do pescoço um sítio de atenção especial no tratamento da doença neoplásica da laringe⁽²⁾.

Mesmo na ausência de metástases linfáticas clinicamente detectáveis, o tratamento profilático das cadeias linfáticas cervicais está preconizado em pacientes com tumores T3 e T4 submetidos a tratamento cirúrgico, devido à alta incidência de metástases ocultas nesse grupo de pacientes, chegando a ocorrer em 55% dos casos no nível III de drenagem linfática cervical⁽³⁾.

Aproximadamente 70% dos casos de câncer de laringe submetidos a esvaziamento cervical eletivo não apresentaram metástases no estudo anatomopatológico (pN0)³. No entanto, em alguns casos, a ressecção com margens livres associada ao esvaziamento cervical profilático não impossibilita uma recidiva da doença, podendo esse comportamento ser explicado pelo entendimento da relação entre a doença e o sistema imunológico do hospedeiro.

Normalmente, a ausência de metástase linfonodal no produto dos esvaziamentos cervicais não é indicativa de tratamento adjuvante. Contudo, um estudo mais detalhado desses linfonodos pode resultar em informações prognósticas importantes e auxiliares na indicação de tratamento adjuvante.

O estudo da reatividade linfonodal, como aferição indireta da resposta imunológica do hospedeiro à doença, iniciou-se em casos de câncer de mama, não sendo mais utilizada atualmente nesse tipo de doença. No entanto, essa relação foi descrita mais recentemente para análise de tumores malignos da cabeça e do pescoço, retirando informações relevantes a respeito do prognóstico da doença de dados muitas vezes desconsiderados

pelo cirurgião, como a ausência de metástases linfáticas no produto de linfadenectomia⁽⁴⁻⁶⁾.

A padronização e a reprodução desses resultados em amostras maiores são necessárias para que a avaliação da reatividade linfonodal seja ou não indicada na avaliação prognóstica do câncer de laringe e de cabeça e pescoço⁽⁷⁾.

OBJETIVO

Avaliar a importância da reatividade linfonodal na recidiva e mortalidade em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estagiados como pT3 ou pT4 pN0 M0.

MÉTODOS

Foram selecionados 105 pacientes matriculados na Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer (INCA) com o diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe, com estágio III ou IV. A pesquisa foi baseada no Banco de Dados do Sistema Hospitalar Integrado (SHI) do INCA, com informações colhidas entre os anos de 2002 e 2005. Foram selecionados todos os pacientes do período de 2002 a 2005 submetidos à laringectomia total com esvaziamento cervical seletivo dos níveis II, III e IV bilateralmente, associados ou não à radioterapia, sendo estagiados pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2002 como pT3 ou pT4, pN0, M0. A indicação da radioterapia foi baseada sempre no tumor primário, sendo realizada na maioria dos tumores pT4 e nos casos de pT3 com grande volume tumoral, avaliado subjetivamente pelo cirurgião de cabeça e pescoço assistente do paciente. O tempo médio de seguimento foi de 46 meses, variando de 3 a 84 meses de acompanhamento.

Foram separadas todas as lâminas e todos os blocos de parafina em que estavam fixados os produtos dos esvaziamentos cervicais do grupo de pacientes selecionados. Todos os linfonodos ressecados e dissecados foram examinados pelo mesmo médico patologista (PASF) e pelo pesquisador, e classificados conforme a região linfonodal de maior predomínio. Tal classificação foi baseada no trabalho de Tsakraklides et al.⁽⁸⁾ que dividiram os padrões em quatro classes: hiperplasia folicular (HF), hiperplasia paracortical (HP), histiocitose sinusal (HS) e linfonodo normal.

Hiperplasia é o aumento da celularidade e da área ocupada por um compartimento ativado no linfonodo. A histologia normal do linfonodo foi o parâmetro para a identificação de qual compartimento se destaca frente aos demais.

Em cada paciente, o linfonodo era analisado à microscopia óptica com lente de menor aumento (100 vezes). Nesse momento, era realizada uma varredura de uma área maior do linfonodo, sendo possível a identificação

da região predominante ou a proporcionalidade das regiões, caracterizando um linfonodo normal (Figura 1). O maior aumento (400 vezes) na microscopia óptica era utilizado na confirmação do padrão de hiperplasia.

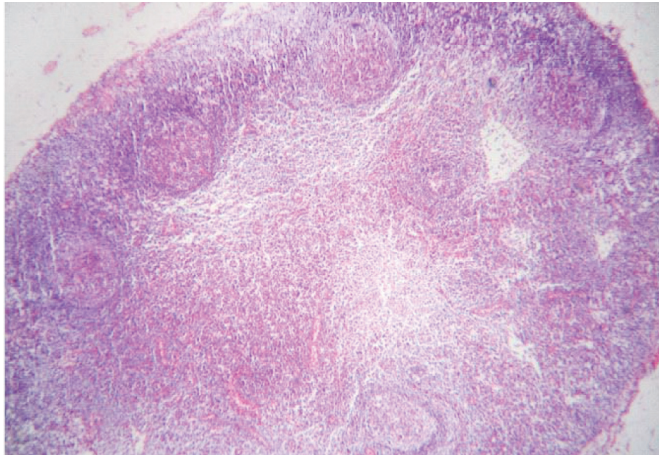


Figura 1. Linfonodo normal, mostrando uma proporcionalidade entre as regiões dos linfonodos (aumento de 40 vezes)

O padrão de hiperplasia predominante de cada linfonodo era anotado e, ao final da análise de todos os linfonodos de cada caso, eram identificados o primeiro e o segundo padrão de hiperplasia mais frequente.

Na análise microscópica de cada linfonodo, primeiramente eram avaliadas as regiões cortical e medular. Dentro da região cortical, identificava-se o córtex externo, situado logo abaixo do seio subcapsular, onde era possível identificar os folículos linfoides, ricos em linfócitos B. Os folículos linfoides são divididos em primário e secundário. O primário corresponde ao folículo não-estimulado, onde se identifica um agregado denso e homogêneo de linfócitos pequenos. Já o folículo secundário é caracterizado quando ocorre uma resposta a um estímulo antigênico formando um centro germinativo dentro do folículo primário. O centro germinativo é caracterizado por um agregado celular heterogêneo, contendo linfócitos grandes e pequenos, além de macrófagos. Nessa região também se observam figuras de mitose, por ser essa uma área de intensa atividade de proliferação celular. Quando ocorria predomínio dessa região no linfonodo, era caracterizado como HF (Figura 2).

Direcionando a visualização ao centro do linfonodo, após o córtex externo, identifica-se o córtex profundo ou região paracortical. Essa região é constituída predominantemente por linfócitos T CD4+. É um compartimento de difícil delimitação, podendo se estender por entre os folículos linfoides até o seio subcapsular, sendo utilizada a visualização das vênulas pós-capilares do linfonodo para caracterização dessa região linfonodal. Quando essa região do linfonodo predominava sobre as outras, era denominado hiperplasia paracortical (Figura 3).

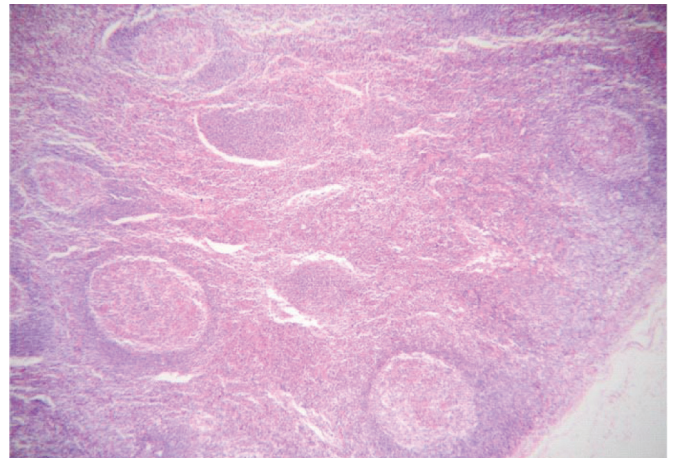


Figura 2. Linfonodo estimulado com predomínio da região cortical, mostrando folículos estimulados (aumento de 100)

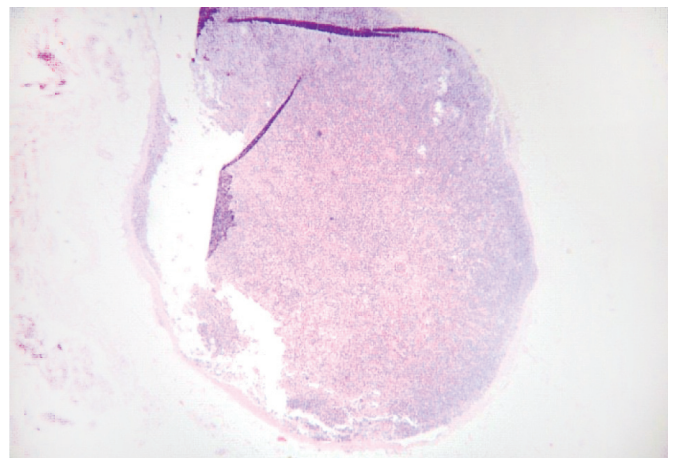


Figura 3. Linfonodo com predomínio da região paracortical (aumento 40 vezes)

Na região mais central do linfonodo localiza-se a região medular, onde se identificam os cordões medulares que são intercalados pelos seios medulares, ricos em histiócitos e macrófagos e que podem conter também eosinófilos, plasmócitos, hemáceas e neutrófilos. É nesse compartimento que os antígenos presentes na linfa são filtrados e apresentados aos linfócitos corticais. Quando se identifica uma dilatação dos seios medulares, essa região pode se estender para além da região medular, caracterizando a HS (Figura 4).

Em 60% dos casos houve concordância entre as duas análises. Os 40% que apresentaram discordância entre o pesquisador e o médico patologista foram discutidos em conjunto até um consenso da região de predomínio nos linfonodos.

Após a definição do padrão de reatividade linfonodal, os 105 pacientes foram divididos conforme a resposta imune (celular ou humoral) apresentada em cada caso e de acordo a presença ou não de estímulo imunológico. Essa divisão foi realizada da seguinte maneira: os casos nos quais havia predomínio de HF ou paracortical foram considerados linfonodos estimulados e os casos em

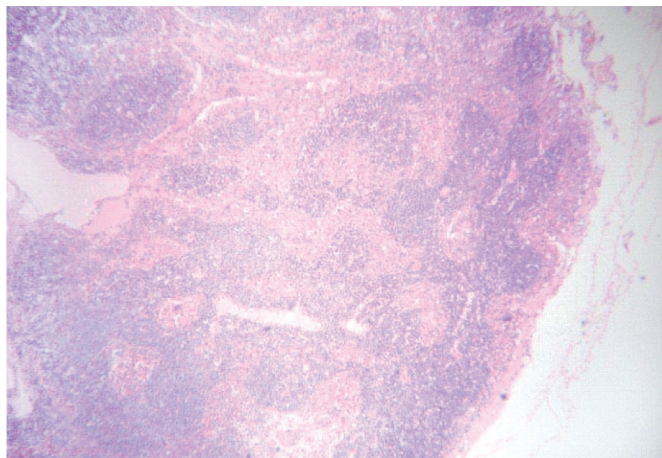


Figura 4. Linfonodo com predomínio da região do seio linfonodal, com histiocitose ocupando até a região do córtex linfonodal (aumento de 40 vezes)

que o predomínio era da HS ou de linfonodos normais eram considerados como não-estimulados. Os casos em que o predomínio era de HF eram considerados como imunidade humoral estimulada e os casos em que a HP era mais frequente considerava-se que havia estímulo da imunidade celular. Quando havia predomínio da HS, levava-se em consideração o segundo padrão de hiperplasia mais frequente, pois a HS não está relacionada a nenhum tipo específico de resposta imunológica.

O padrão de hiperplasia linfonodal, o tipo de imunidade estimulada e a presença ou a ausência de estímulo imunológico foram relacionados à sobrevida livre de doença e à sobrevida global no grupo de pacientes estudados.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa Epi-Info, versão 3.4.3, de novembro de 2007, usando o teste do χ^2 para o cálculo do valor de p e o método de Kaplan-Meier para a curva de sobrevida.

RESULTADOS

Foi selecionado para este estudo o total de 105 pacientes, sendo 91 homens e 14 mulheres. A média da idade do grupo foi de 62,2 anos, com mediana de 61 anos, sendo o paciente mais jovem com 38 e o mais velho de 86 anos.

Todos os pacientes foram submetidos à laringectomia total com esvaziamento cervical seletivo dos níveis II, III e IV bilateralmente. Em 69 casos (65,7%) a radioterapia foi associada ao tratamento cirúrgico, devido ao estágio pT4 em 59 casos e pelo volume tumoral em 10 casos estagiados como pT3. A dose média de radioterapia foi de 49,7 Gy, com uma dose mínima de 45 Gy e máxima de 65 Gy. A indicação da radioterapia não influenciou a recidiva ou a mortalidade, independente do estágio da doença.

Na análise anatomopatológica, 70 pacientes (66,7%) foram estagiados como pT4 e 35 pacientes (33,3%)

como pT3. Todos os pacientes foram estagiados como pN0, pois esse era um dos critérios para inclusão dos pacientes neste grupo de estudo, sendo o estágio da doença determinado diretamente pelo tamanho do tumor. Na análise estatística, o tamanho do tumor no estudo anatomopatológico (pT) não apresentou relação com a recidiva ($p = 0,34$); no entanto, os tumores pT4 tiveram uma tendência a apresentar maior mortalidade ($p = 0,097$).

Quando analisada a reatividade linfonodal no grupo de pacientes estudado, observou-se que o padrão de reatividade nos linfonodos cervicais mais frequente foi a HS (50 casos), seguida da hiperplasia paracortical (35 casos) e da HF (20 casos). Em nenhum caso houve predomínio de linfonodos normais.

O padrão de reatividade do linfonodo cervical foi relacionado à recidiva da doença e à mortalidade. Quando analisados os três tipos de padrão de reatividade separadamente, não houve nenhuma relação prognóstica dessa variável com significância estatística, tanto na avaliação da recidiva ($p = 0,98$), quanto da mortalidade ($p = 0,49$) (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre o padrão de reatividade linfonodal, recidiva e mortalidade, nos 105 pacientes com carcinoma epidermoide de laringe, tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2002 e 2005

| Padrão de reatividade | Recidiva | | | Óbito | | |
|---------------------------|----------|-----|-------|-------|-----|-------|
| | Não | Sim | Total | Não | Sim | Total |
| Hiperplasia folicular | 15 | 5 | 20 | 12 | 8 | 20 |
| Hiperplasia parafolicular | 27 | 8 | 35 | 26 | 9 | 35 |
| Histiocitose sinusal | 38 | 12 | 50 | 36 | 14 | 50 |
| Valor de p | 0,98 | | | 0,49 | | |

Dividindo o padrão de reatividade conforme a imunidade estimulada, se humoral ou celular, o óbito pela doença foi mais frequente nos pacientes com a resposta imune humoral estimulada, sendo essa relação com significância estatística ($p = 0,025$). Quando relacionado à recidiva, o tipo de resposta imune não apresentou relação prognóstica ($p = 0,17$) (Tabela 2).

Tabela 2. Relação entre o tipo de imunidade estimulada, recidiva e mortalidade, nos 105 pacientes com carcinoma epidermoide de laringe, tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2002 e 2005

| Imunidade estimulada | Recidiva | | | Óbito | | |
|----------------------|----------|-----|-------|-------|-----|-------|
| | Não | Sim | Total | Não | Sim | Total |
| Imunidade humoral | 31 | 13 | 44 | 26 | 18 | 44 |
| Imunidade celular | 49 | 12 | 61 | 48 | 13 | 61 |
| Valor de p | 0,17 | | | 0,025 | | |

Analisando as curvas de sobrevida livre de doença em cinco anos conforme a imunidade estimulada, nos casos em que a imunidade humoral (relacionada à HF) apresentou-se estimulada, foi evidenciada sobre-

vida de 67% comparada a 77% do grupo com imunidade celular (relacionada à HP) estimulada; no entanto, essa diferença não teve significância estatística ($\log\text{-rank} = 0,26$).

Quando analisadas as curvas de sobrevida global, o grupo que apresentava imunidade celular estimulada teve melhor prognóstico, com 76% dos pacientes vivos após cinco anos de tratamento comparado ao grupo com imunidade humoral, no qual apenas 60% dos pacientes alcançaram cinco anos de sobrevida, sendo essa diferença com significância estatística ($\log\text{-rank} = 0,05$) (Figura 5).

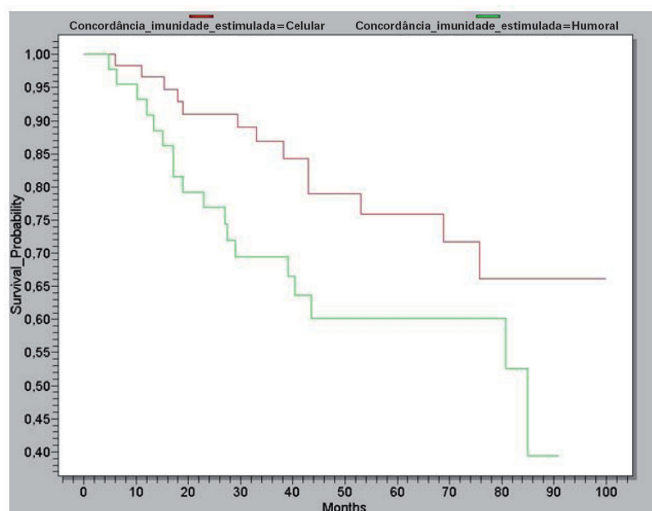


Figura 5. Curvas de sobrevida global, conforme a imunidade estimulada, nos 105 pacientes com carcinoma epidermoide de laringe, tratados no Instituto Nacional de Câncer – INCA entre 2002 e 2005

Separando os pacientes em dois grupos conforme a prevalência de linfonodos estimulados imunologicamente (HF ou HP) e linfonodos não-estimulados (HS) e comparados à recidiva e à mortalidade, não houve relação com significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3. Relação da presença de estímulo imunológico nos linfonodos e a recidiva e óbito, nos 105 pacientes com carcinoma epidermoide de laringe, tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2002 e 2005

| Linfonodos estimulados | Recidiva | | | Óbito | | |
|------------------------|----------|-----|-------|-------|-----|-------|
| | Não | Sim | Total | Não | Sim | Total |
| Não | 38 | 12 | 50 | 36 | 14 | 50 |
| Sim | 42 | 13 | 55 | 38 | 17 | 55 |
| Valor de p | 0,57 | | | 0,45 | | |

DISCUSSÃO

A evolução do tumor maligno é o resultado da oposição de fatores de agressividade do tumor e de resistência do hospedeiro⁽⁹⁾. Estudos baseados nessa interação entre o tumor e o hospedeiro têm ganhado popularidade em câncer de cabeça e pescoço⁽¹⁰⁾.

O hospedeiro apresenta algumas defesas imunológicas a algumas doenças malignas. Com base nesse fato, parâmetros que refletem a defesa do hospedeiro podem ser preditivos de sobrevida⁽¹¹⁾.

Poucos estudos analisam a relação entre tumor e hospedeiro e apresentam grupos homogêneos submetidos ao mesmo tipo de tratamento⁽¹²⁾.

O paciente não é apenas um participante passivo na carcinogênese e no crescimento tumoral. A linfadenite reativa encontrada em alguns pacientes com tumores malignos consiste em proliferação de tecido linfático e resposta imunológica ativa do hospedeiro ao tumor maligno⁽⁵⁾.

O uso da reatividade linfonodal como fator prognóstico esbarra na dificuldade de categorizar adequadamente diferentes pacientes com reatividade heterogênea. Linfonodos hiperplásicos são frequentemente encontrados durante os esvaziamentos cervicais, com significado clínico ainda não elucidado⁽⁷⁾.

O método de análise da reatividade linfonodal é muito difícil e um dos principais motivos disso é o fato de a análise dos linfonodos ser mais subjetiva que objetiva⁽¹³⁾. A reatividade dos linfonodos pode variar conforme a distância entre o tumor e os linfonodos, a presença de infecção, as condições nutricionais do paciente e a subjetividade da análise dos linfonodos⁽⁷⁾.

A avaliação da reatividade linfonodal visa avaliar de maneira indireta a resposta imunológica do hospedeiro à presença do tumor maligno.

A linfadenite reativa em pacientes com câncer consiste na resposta imunológica do hospedeiro ao tumor maligno. Em contraste a isso, um linfonodo normal ou com depleção representa manifestação morfológica da perda de reatividade do sistema linfático no desenvolvimento do tumor, sendo o linfonodo estimulado um fator prognóstico favorável⁽⁵⁾.

Na presente casuística, dos 105 casos, 50 (47,6%) apresentaram o padrão de HS na maioria dos linfonodos ressecados. O segundo padrão mais frequente foi a presença de HP, sendo predominante em 35 casos (33,3%). A HF foi o padrão que ocorreu em 20 pacientes (19,1%). A HF foi o padrão de reatividade mais frequente nos linfonodos do estudo de Cernea et al.⁽⁴⁾, no qual 13 (50%) dos 26 pacientes com carcinoma epidermoide de boca apresentavam a proeminência de folículos primários no córtex linfonodal. Nesse estudo, o segundo padrão mais frequente foi a HS, e o grupo de pacientes com predomínio de linfonodos estimulados (HF e HP) apresentou menor recidiva da doença (23% dos casos) e melhor sobrevida livre de doença em cinco anos (73%) – resultados esses com significância estatística ($p < 0,05$).

O padrão de reatividade linfonodal não apresentou relação estatisticamente significativa com a recidiva da doença e com a mortalidade.

Ring et al.⁽¹⁴⁾, em 1985, estudaram 43 paciente com câncer de assoalho de boca. Nesse trabalho, a HS esteve relacionada ao melhor prognóstico comparado aos pacientes com HP. Patt et al.⁽¹⁵⁾, em 1993, encontraram resultados semelhantes. Foram estudados 48 pacientes com câncer de laringe; o grupo com metástase linfonodal no estudo anatomopatológico apresentava um padrão de HS na maioria dos linfonodos e teve melhor sobrevida ($p = 0,007$).

Em câncer de mama, Black et al.⁽¹⁶⁾, em 1953, pioneiros no estudo da reatividade linfonodal, evidenciaram que os pacientes que apresentavam um maior grau de histiocitose nos linfonodos dos produtos dos esvaziamentos axilares também apresentavam melhor sobrevida.

Resultados diferentes são descritos na literatura. Bennet et al.⁽¹⁷⁾, em 1971, em estudo de 84 pacientes com câncer de laringe e hipofaringe, verificaram que aqueles com HF nos grupos de pacientes pN+ e com grau de diferenciação III ou IV apresentaram melhor prognóstico.

Fernández-Nogueras et al.⁽¹⁸⁾, em 1992, não encontraram relação entre o padrão de reatividade linfonodal e a sobrevida em cinco anos dos pacientes com câncer de laringe, assim como Amar et al.⁽⁷⁾, que estudaram 19 pacientes com tumor primário oculto e não encontraram relação entre a reatividade linfonodal e o prognóstico desse grupo de pacientes.

Os linfonodos regionais são os primeiros componentes do sistema imune a ter contato com as células tumorais e seus produtos. Assim, o aspecto microscópico no linfonodo de drenagem é importante na compreensão do sistema imunológico no controle das células malignas⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Os linfonodos que se encontram com padrão de HF ou paracortical mostram indiretamente um sinal de resposta imunológica ao tumor. Já a HS, quando predomina no linfonodo, corresponde à proliferação de macrófagos, que são células não-específicas de imunidade humoral ou celular⁽¹³⁾.

Em nossa série, quando divididos os pacientes em dois grupos conforme o estímulo no linfonodo (um grupo formado pelos pacientes com a maioria dos linfonodos ressecados apresentando o padrão de HF ou HP, isto é, linfonodos estimulados, e outro grupo formado pelos pacientes com a maioria dos linfonodos com predomínio de HS, isto é, não-estimulados), quando comparados quanto à recidiva e à mortalidade, não houve relação com significância estatística.

Starska et al.⁽²⁰⁾, em 2003, estudaram 179 casos de câncer de laringe, concluindo que pacientes que apresentavam linfonodos sem sinais de estímulo imunológico apresentavam pior prognóstico, com significância estatística.

Berlinger et al.⁽¹¹⁾ analisaram 84 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, tendo evidenciado sobrevida em cinco anos significativamente maior no grupo de pacientes com sinais de resposta imunológica no estudo anatomopatológico dos linfonodos ressecados, isto é, linfonodos estimulados.

Pohris et al.⁽¹³⁾, em 1987, avaliaram 107 pacientes com câncer de laringe em diferentes estágios, variando desde o II ao IV. Esse grupo relatou uma sobrevida livre de doença em cinco anos melhor no grupo de pacientes com linfonodos estimulados, isto é, com HF ou paracortical.

A região paracortical do linfonodo é o principal sítio de proliferação de linfócitos na resposta imune mediada por células, estando nessa região presente um número aumentado de grandes células linfoides⁽²⁰⁻²²⁾.

Os centros germinativos estão sempre relacionados à imunidade humoral, isto é, à produção de anticorpos⁽²⁰⁻²²⁾.

A HS apresenta um predomínio de macrófagos e histiócitos, não sendo específico de nenhum tipo de resposta imunológica⁽¹³⁾.

Se caracterizada a HP como resposta imune celular e HF como resposta imune humoral e, analisando-se esse tipo de resposta imunológica presente no linfonodo ao desenvolvimento do tumor, o grupo de pacientes com sinais de resposta humoral na maioria dos linfonodos apresentou maior mortalidade com significância estatística ($p = 0,025$) comparado aos pacientes com resposta imune celular. Já a recidiva da doença não apresentou relação estatisticamente significativa com o tipo de resposta imunológica à presença do tumor, existindo uma tendência de maior recidiva nos casos de resposta imune humoral, ocorrendo em 41,9% dos casos, comparado a 24,4% de recidiva nos casos de resposta imune celular ($p = 0,17$).

Relacionando o padrão de reatividade linfonodal ao tipo de recidiva, houve uma distribuição bastante homogênea entre o tipo de hiperplasia e o local da recidiva da doença, não havendo relação com significância estatística nesta análise.

CONCLUSÕES

Pacientes com sinais de estímulo de imunidade celular (HP) apresentaram menor mortalidade comparado aos pacientes com predomínio de resposta imune humoral (HF; $p = 0,025$).

O padrão de reatividade linfonodal analisado isoladamente não apresentou relação com a recidiva da doença e com a mortalidade.

A sobrevida global em cinco anos foi significativamente menor em pacientes com a ativação da resposta imune humoral (60%), comparada à sobrevida global dos pacientes com ativação da resposta imune celular (76%) ($\log\text{-rank} = 0,05$).

REFERÊNCIAS

1. Oosterkamp S, de Jong JM, Van den Ende PL, Manni JJ, Dehing-Oberije C, Kremer B. Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(11):2067-70.
2. Shah JP, Medina JE, Shaha AR, Schantz SP, Marti JR. Cervical lymph node metastasis. *Curr Probl Surg*. 1993;30(3):284-335.
3. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160(4):405-9.
4. Cernea CR, Montenegro F, Castro I, Cordeiro A, Gayotto L, Ferraz A, et al. Prognostic significance of lymph node reactivity in the control of pathologic negative node squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Am J Surg*. 1997;174(5):548-51.
5. Stankiewicz C. Prognostic significance of lymph node reactivity in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(7):418-22.
6. Gallo O, Boddì V, Bottai GV, Franchi A, Storchi OF. Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer*. 1995;75(5):1077-83.
7. Amar A, Rosa MP, Rapoport A, Magalhães MR, Carvalho MB. Reatividade linfonodal com metástase cervical de tumor primário oculto – Estudo de 24 pacientes. *Rev Col Bras Cir*. 2001;28(3):193-7.
8. Tsakraklides V, Anastassiades OT, Kersey JH. Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer. *Cancer*. 1973;31(4):860-8.
9. Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet*. 1967;1(7501):1171-4.
10. Albery J, Wardelmann E. Histomorphologic reaction patterns in cervical lymph nodes of different neck sites. *Lymphology*. 2001;34(2):77-83.
11. Berlinger NT, Tsakraklides V, Pollak K, Adams GL, Yang M, Good RA. Immunologic assessment of regional lymph node histology in relation to survival in head and neck carcinoma. *Cancer*. 1976;37(2):697-705.
12. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet*. 2009;25(1):30-8. Review.
13. Pohris, E, Eichhorn T, Glanz H, Kleinsasser O. Immunohistological reaction patterns of cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinomas. *Arch Otorhinolaryngol*. 1987;244(5):278-83.
14. Ring AH, Sako K, Rao U, Razack MS, Reese P. Immunologic patterns of regional lymph nodes in squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg*. 1985;150(4):461-5.
15. Patt BS, Close LG, Vuitch F. Prognostic significance of sinus histiocytosis in metastatic laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 1993;103(5):498-502.
16. Black MM, Kerpe S, Speer FD. Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Am J Pathol*. 1953;29(3):505-21.
17. Bennet SH, Futrell JW, Roth JA, Hoye RC, Ketcham AS. Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer*. 1971;28(5):1255-65.
18. Fernández-Nogueras FJ, Fernández-Nogueras V, Esquivias López-Cuervo JJ. [Prognostic value of lymph node histologic pattern in epidermoid carcinoma of the larynx]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1992;43(3):165-7.
19. Verastegui E, Morales R, Barrera JL, Müller A, Guzman B, Meneses A, et al. Immunological approach in the evaluation of regional lymph nodes of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Immunol*. 2002;102(1):37-47.
20. Starska K, Kulig A, Łukomski M. [Prognostic significance of sinus histiocytosis and lymphocyte predominance in lymph nodes of patients with laryngeal carcinoma]. *Otolaryngol Pol*. 2003;57(1):45-50.
21. Cottier H, Türk J, Sobin L. A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. *J Clin Pathol*. 1973;26(5):317-31.
22. Ferlito A, Polidoro F. Biological and prognostic implications of the morphologic aspects of immune reaction in lymph nodes draining head and neck cancers. *J Laryngol Otol*. 1979;93(2):153-75.