

# VALOR DO PADRÃO DE ESTIMULAÇÃO LINFONODAL DA METÁSTASE NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DA HIPOFARINGE: ESTUDO DE 24 CASOS

## METASTATIC LYMPH NODE REACTIVITY PATTERN VALUE IN THE PROGNOSIS OF HYPOPHARYNX CANCER: STUDY OF 24 CASES

Marta Elizabeth Osório Fleitas<sup>1</sup>  
Abrão Rapoport, TCBC-SP<sup>2</sup>

**RESUMO:** Foram estudados 24 casos de pacientes portadores de carcinoma epidermóide da hipofaringe, sendo 13 deles sem metástase linfática (pN0) e 11 com metástase linfática sem ruptura (pN+RC-), tratados no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, São Paulo, no período de janeiro de 1977 a janeiro de 1993. Foram comparados parâmetros clínico-histopatológicos dos dois grupos com a sobrevida. As informações clínicas foram obtidas através da revisão dos prontuários dos pacientes, e as informações histológicas foram obtidas através da revisão das lâminas. Quando relacionadas às variáveis idade, sexo, categoria N, estadiamento clínico e recorrência cervical, não foi observada piora estatisticamente significativa no prognóstico dos pacientes com linfonodos positivos sem ruptura capsular (pN+RC-) comparados aos pacientes com linfonodos negativos (pN). Quando os tipos de reações linfonodais foram agrupados em estimulados e não estimulados, foi observado que o grupo com linfonodos positivos sem ruptura capsular (pN+RC-) apresentou maior porcentagem de linfonodos estimulados (Predomínio Linfocitário e de Centros Germinativos) que o grupo sem metástase linfonodal (pN0), tendo sido estatisticamente significativo ( $p=0,0333$ ).

**Unitermos:** Estimulação; Linfonodo; Metástase; Hipofaringe.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermóide é a neoplasia maligna que acomete a hipofaringe, onde a metástase linfonodal, um dos fatores determinantes do prognóstico, constitui-se na maior limitação de sua avaliação devido à incidência de pacientes falsos-negativos em 20% a 40% dos casos.<sup>1</sup> A metástase cervical é freqüente na hipofaringe mesmo em casos iniciais (T1 e T2), onde já são detectados 10% de linfonodos com ruptura capsular.<sup>2</sup> Enquanto características linfonodais como número, níveis, tamanho e ruptura capsular já foram bem estudadas,<sup>3</sup> outros, como grau de envolvimento e o padrão reacional linfonodal, não foram suficientemente detalhados.<sup>4,5</sup> Assim, a caracterização de quatro padrões básicos reacionais dos linfonodos permitiu, a partir de 1973, dividi-los em quatro grupos: o estimulado (predomínio linfocitário e dos centros germinativos); aquele onde ocorre depleção linfocitária; e, finalmente, os não estimulados.<sup>4</sup>

Desta forma, a partir do estudo de 24 pacientes com câncer da hipofaringe, objetivou-se estabelecer padrões de

estimulação linfonodal sem metástase (pN0) e com metástase sem ruptura capsular (pN+RC-), e seu valor prognóstico na sobrevida do câncer da hipofaringe.

### MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo baseou-se na análise de 24 pacientes portadores de carcinoma epidermóide da hipofaringe, tratados no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, São Paulo, de 1977 a 1993. Do grupo de estudo, 22 (91,6%) eram homens e duas (8,3%) mulheres, sendo que quatro (16,6%) apresentavam idade abaixo de 50 anos, e vinte (91,7%) acima de 50. Quanto à raça, 22 (91,6%) eram brancos e dois (8,3%) negros. Quanto à localização, 23 (95,8%) tinham acometimento do seio piriforme e um da parede posterior (4,2%).

No que diz respeito ao acometimento linfonodal no exame histopatológico, 13 não apresentavam metástase (pN0), e em 11 detectou-se linfonodo comprometido sem ruptura capsular (pN+RC-).

1. Mestre em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis – SP.

2. Coordenador do Curso de Pós-Graduação do Hospital Heliópolis – SP.

Recebido em 23/5/97

Aceito para publicação em 25/6/98

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis – São Paulo.

Através da revisão dos prontuários dos pacientes, foram obtidas informações referentes à idade, sexo, cor, localização da lesão, estadiamento clínico, tratamento, evolução e dados anatomopatológicos. O estadiamento clínico foi atualizado tendo em conta os dados registrados nos prontuários para o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer – UICC 1993 (Tabelas 1,2 e 3).

**Tabela 1**

Distribuição dos pacientes segundo a categoria T

T	Número de pacientes	%
T1	1	4,16
T2	3	12,5
T3	8	33,33
T4	12	50,00

**Tabela 2**

Distribuição dos pacientes segundo a categoria N

N	Número de pacientes	%
N0	13	54,16
N1	5	20,83
N2a	2	8,33
N2b	0	0,00
N2c	4	16,66
N3	0	0,00

**Tabela 3**

Distribuição dos pacientes segundo estadiamento clínico

Estádio clínico	Número de pacientes	%
I	0	0,00
II	1	4,16
III	9	37,5
IV	14	58,33

Quanto à histopatologia, foram analisados os linfonodos dos 24 pacientes do estudo e confirmada a ausência de metástase em 13 e presença de metástase em 11 deles. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina e revisadas para classificação quanto à presença ou ausência de metástases e tipo de reação do parênquima dos linfonodos. Nos linfonodos metastáticos foram analisados o grau de substituição da arquitetura normal do linfonodo pela metástase (> que 50% e < que 50%); a localização da metástase dentro do linfonodo (subcapsular, cortical, paracortical e medular), sendo também estudado o tipo de reação do parênquima de um linfonodo não comprometido na mesma cadeia do linfonodo comprometido ou na cadeia adjacente.

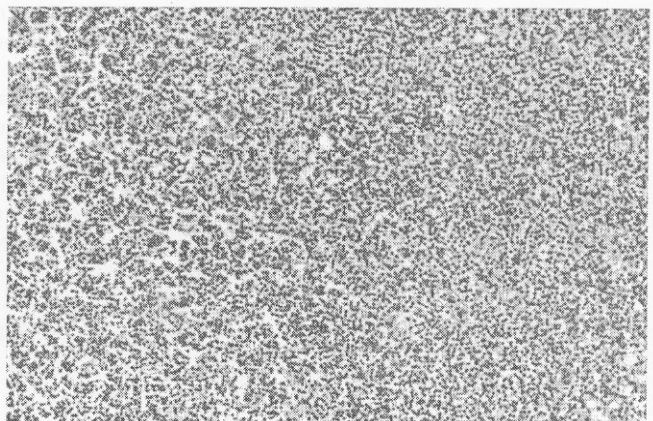
Para análise do tipo de reação linfonodal foi utilizada a classificação proposta em 1973,<sup>4</sup> que conta de quatro padrões básicos:

**a – Predomínio Linfocitário (PL):** Linfonodos moderadamente alongados com um número aumentado de pequenos linfócitos disseminados no córtex, área para cortical e

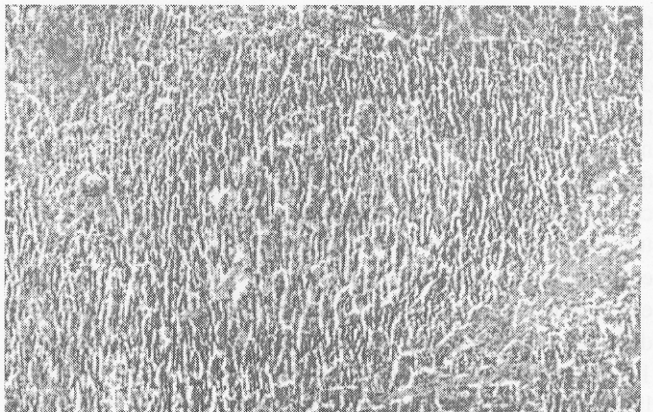
região medular. No córtex se observam folículos linfóides sem centros germinativos, os sinusóides apresentam histiocitose sinusal. A figura 1 representa um linfonodo com padrão de predomínio linfocitário.

**b – Predomínio de Centros Germinativos (PCG):** Linfonodos mais alongados que os de predomínio linfocitário com centros germinativos abundantes contendo células linfóides grandes. A figura 2 representa um linfonodo com o padrão de predomínio de centros germinativos.

**c – Depleção Linfocitária (DL):** Linfonodos pequenos hipocelulares fibróticos com depósitos hialinos, com centros germinativos ausentes e poucos linfócitos. A figura 3 representa um linfonodo com o padrão depleção linfocitária.



**Figura 1** – Microfotografia de linfonodo com Predomínio Linfocitário (H-E, 10x)



**Figura 2** – Microfotografia de linfonodo com Predomínio de Centros Germinativos (H-E, 10x)

**d – Não Estimulados (NE):** Linfonodos com folículos linfóides corticais sem centros germinativos, área paracortical hipocelular com pouco fibrose e sem depósito hialino. A figura 4 representa um linfonodo com o padrão Não Estimulados.

Para o tratamento estatístico da amostra foram utilizados o teste do qui-quadrado de Fisher, e para cálculo da sobrevida

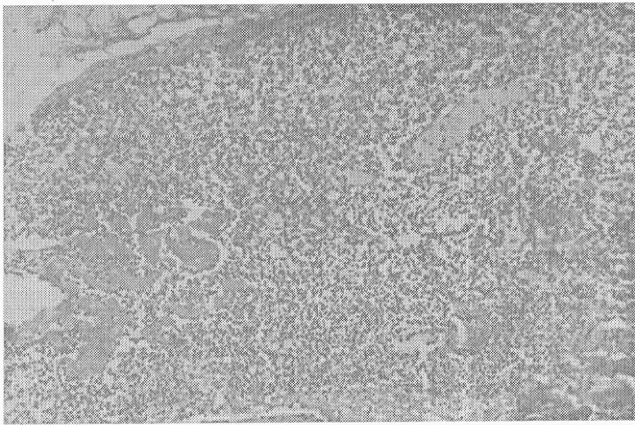


Figura 3 – Microfotografia de Linfonodo com Depleção Linfocitária (H-E, 10)

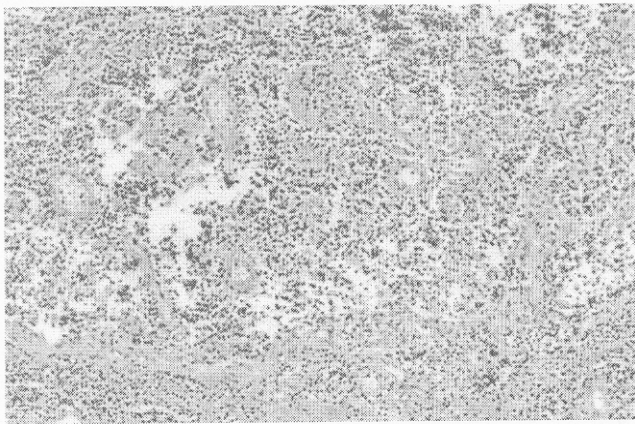


Figura 4 – Microfotografia de linfonodo Não Estimulado (H-E, 10x)

o método de Kaplan & Meyer<sup>6</sup> (1958), e as diferenças entre as taxas de sobrevida o teste de Mantel Cox (Mantel, 1966<sup>7</sup>; Cox,<sup>8</sup> 1977) e para a realização dos cálculos o programa KM SURU (Campos Filho & Franco, 1988).<sup>9</sup>

## RESULTADOS

Nos pacientes com linfonodos negativos (pN0), a idade média foi 60,53 e naqueles com positividade sem ruptura capsular (pN+RC-) foi de 59,9 anos (p=0,7774). Quanto ao sexo, no grupo pN0 havia 11 homens e duas mulheres, e no grupo pN+RC-, havia 11 homens e não se detectou a presença do sexo feminino (p=0,3168).

Quanto à variável T (UICC/AJC, 1993) tivemos a seguinte distribuição: T1 (1pN0; 0pN+RC-); T2 (0pN0; 3pN+RC-); T3 (5pN0; 3pN+RC-) e T4 (7pN0; 5pN+RC-); N0 (7pN0; 4pN+RC-); N1 (4pN0; 1pN+RC-); N2 (0pN+RC-) para p=0,3168.

Para categoria N, tivemos Nx (2pN0, 0pN+RC-), N0 (7pN0; 4pN+RC-); N1 (4pN0; 1pN+RC-); N2 (0pN0; 6pN+RC-) para p=0,3949.

Finalmente, quanto ao estadiamento clínico, tivemos: estágio II (opN0; 1pN+RC-; III (6pN0; 3pN+RC-) e IV (7pN0; 7pN+RC-) para p=0,6968.

Quanto à sobrevida global (SG), a média para os casos pN0 foi de 42 meses e para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 37 meses. Para os pN+RC-, a SG foi de 33 meses e a SLD de 26 meses.

Quanto à correlação entre os linfonodos positivos e os negativos da cadeia adjacente dos pacientes, aferimos (Tabela 4):

Tabela 4

Correlação entre os linfonodos positivos e negativos da cadeia adjacente

Local	LN + RC		LN-
	Extensão	Reação	
Cortical-paracortical	>50%	P.C.G.	P.C.G
Subcapsular	difusa	P.C.G	N.E
Subcapsular-cortical	>50%	P.C.G	N.E
Paracortical	<50%	P.C.G	PI
Cortical	<50%	P.C.G	P.C.G
Paracortical-medular	<50%	P.C.G	P.C.G
Subcapsular-medular	<50%	P.C.G	P.C.G
Subcapsular-medular	<50%	P.C.G	N.E
Capsular-medular	>50%	N.E.	N.E.
Subcapsular-medular	>50%	N.E	N.E.
Subcapsular	<50%	P.C.G	P.C.G

Para correlação entre o tipo de reação linfonodal e a presença de metástase, obtivemos (Tabela 5):

Tabela 5

Correlação entre o tipo de reação e os linfonodos

Tipo de reação	pN0	pN+RC-
Predominância linfocitária	3	0
Predominância de centros germinativos	4	9
Depleção linfocitária	0	0
Não estimulado	6	2

Os tipos de reação linfonodal quando agrupados em não estimulados e estimulados, permitiu observar que o grupo pN+RC- apresentou maior porcentagem de linfonodos estimulados que os pN0, para p=0,0333. Para a cadeia adjacente do mesmo paciente, o mesmo aspecto foi detectado (p=0,5938) na tabela 6.

Tabela 6

Reação linfonodal	pN0	PN+RC-	
		N+	N-
Predomínio linfocitário	3	0	1
Não estimulados	6	2	5

Para a curva de sobrevida global (SG) dos grupos pN0 e pN+RC-, não houve significância estatística (p>0,05).

## DISCUSSÃO

Tsokraklides, Anastassiades, Kersey e Good (1974) descrevem quatro padrões básicos de resposta linfonodal: predomínio linfocitário (PL), predomínio de centros germinativos (PCG), depleção linfocitária (DL) e não estimulados (NE), onde os melhores resultados em termos de sobrevida estariam relacionados ao padrão PL, e os piores à DL. O PL poderia ser encaixado na resposta imune mediada por células, os linfonodos com PCG responderiam com a produção de anticorpos, o padrão NE poderia ser resultado de tumores não antigênicos ou debilmente antigênicos, e a DL poderia ser por exaustão da resposta imune. Na nossa casuística (Tabelas 4 e 5), nos linfonodos pN+RC-, houve predomínio de PCG, e nos linfonodos pN0 houve predomínio do padrão NE. Isto difere do observado por Tsokraklides, Anastassiades, Kersey e Good (1974), que, nos linfonodos positivos, encontraram um predomínio do padrão linfonodal DL, e nos linfonodos negativos houve um predomínio do padrão PL.

Quando os tipos de reações linfonodais foram agrupados em estimulados e não estimulados (Tabela 6), observamos que o grupo pN+RC- apresentou maior porcentagem de linfonodos estimulados comparados com o grupo pN0, que

mostrou maior porcentagem de linfonodos não estimulados, o que foi estatisticamente significativo ( $p=0,0333$ ) e similar aos dados observados pelos autores citados anteriormente, em termos de reatividade do hospedeiro ao tumor. Todavia, estes padrões reacionais não se comportaram com valor prognóstico, e geralmente não são usados, apesar de a metástase no linfonodo ser o indicador prognóstico mais importante. Ainda, características do tumor primário como sítio, tamanho, extensão, profundidade, padrão de infiltração, crescimento perineural ou intravascular e outras, provaram influenciar o prognóstico e podem ser usadas para estimar a probabilidade de metástase oculta. Outros fatores como ploidia, conteúdo de DNA e amplificação de diferentes oncogenes ainda não provaram ser confiáveis fatores prognósticos, apesar de merecerem estudos em futuros trabalhos que envolvam o valor prognóstico da metástase no câncer da hipofaringe. Vale ainda lembrar que os limites investigatórios à luz dos conhecimentos clínico-histopatológicos têm pouca possibilidade de avançar muito, abrindo-se rapidamente espaços para a busca de achados na intimidade da célula neoplásica.

Em síntese, o linfonodo pN+RC- foi mais reativo (predomínio linfocitário e de centros germinativos) que o linfonodo pN0, onde a metástase estava ausente.

## ABSTRACTS

*Twenty four patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated at the Head and Neck Surgery Service of the Heliópolis Hospital from January 1977 to January 1993, were studied. Thirteen cases had no lymphatic metastases (pN0) and eleven had lymph node metastases without extracapsular spread (pN+RC-). Clinical and histological standards of both groups were compared with survival. Clinical data were obtained by reviewing patients registers and histological data by reviewing histological slides. Age, sex, N stage, clinical stage and cervical recurrence had no statistically significant relation with prognosis in both groups. Patients were divided in two groups according to the lymph node reactional pattern: (Lymphocyte and Germinal Center Predominance) and unstimulated. Results showed that patients with positive lymph node without extracapsular spread (pN+RC-) had a higher percentage of stimulated lymph nodes than the group without lymphatic metastases ( $p=0,0333$ ).*

**Key Words:** Reactivity; Lymphnode; Metastasis; Hypopharynx.

## REFERÊNCIAS

1. Ali S, Tiwari RM, Snow GB – False positive and false negative neck nodes. *Head Neck Surg* 1985;8:78-82.
2. Carpenter RJ, De Santo LW, Devine KD, Taylor WF – Cancer of the hypopharynx. Analysis of treatment and results in 162 patients. *Arch Otolaryngol* 1976; 102:716-21.
3. Rapoport A – *Fatores determinantes da sobrevida no câncer da hipofaringe variáveis relacionadas ao estadiamento, terapêutica e evolução*. São Paulo, 1987, 142 p. (Tese de Docência Livre - Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina).
4. Tsokraklides V, Anastassiades OT, Kersey JH, Good RA – Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer. *Cancer* 1974;34:1.259-67.
5. Tsokraklides V, Tsokraklides E, Good RA – An autopsy study of human axillary lymphnode histology. *Am J Pathol* 1975;78:7-19.
6. Cox DR – Regression models and life tables. *JR Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
7. Kaplan EL & Meier P – Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
8. Campos Filho N, Franco EL – Microcomputer assisted univariate survival data analysis using Kaplan - Meier life table estimators. *Computer Methods Programs. Biomed* 1988; 27:223-8.
9. Mantel N – Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemoth Rep* 1966; 50:163-70.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Abrão Rapoport  
Praça Amadeu Amaral, 47 - cj. 82 - Paraíso  
1327-010 – São Paulo – SP