

# Análise prognóstica da densidade linfonodal de pacientes recidivados previamente submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por neoplasia de cabeça e pescoço

## *Prognostic Analysis of Lymph Node Ratio of Patients with Disease Recurrence Previously Submitted to Cervical Dissection Surgery for Head and Neck Cancer*

JOÃO PAULO ZENUN RAMOS<sup>1</sup> ; FELIPE RAULE MACHADO<sup>1</sup> ; VANIA APARECIDA LEANDRO MERHI<sup>1</sup> ; JOSÉ LUÍS BRAGA DE AQUINO<sup>1</sup> .

### R E S U M O

**Introdução:** recentemente tem-se estudado a variável densidade linfonodal como possível influenciador na sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. **Objetivo:** analisar a relação entre a densidade linfonodal e a sobrevida de pacientes recidivados previamente submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. **Método:** foram analisados retrospectivamente 71 prontuários pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Pontifícia Universidade Católica de Campinas que tinham sido submetidos a cirurgia de esvaziamento cervical e apresentaram recidiva tumoral entre os anos de 2006 e 2019. Dados relativos ao paciente e ao tumor tais como: idade, sexo, cor da pele, tabagismo, etilismo, localização do tumor primário, características anatomopatológicas e status linfonodal foram correlacionados ao tempo de sobrevida dos indivíduos. **Resultados:** encontramos predominância do sexo masculino e a média de idade foi de 59,5 anos. O sítio primário mais frequente foi a cavidade oral seguido da laringe e orofaringe. A taxa de mortalidade foi de 53,52% e a densidade linfonodal média 0,28. Encontramos influência na sobrevida com significância estatística para os parâmetros: densidade linfonodal, número de linfonodos dissecados e acometidos, estadiamento T e N, tipo de tratamento proposto (paliativo ou cirúrgico), presença de margens comprometidas no tumor primário e extravasamento linfonodal. **Conclusão:** o cálculo da densidade linfonodal em pacientes recidivados após cirurgia de esvaziamento cervical por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço deve ser levado em consideração durante o planejamento terapêutico e na avaliação prognóstica devido à sua direta influência na sobrevida dos indivíduos.

**Palavras-chave:** Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Esvaziamento Cervical. Razão entre Linfonodos.

### INTRODUÇÃO

Aproximadamente 500 mil novos casos de Carcinoma Espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço são diagnosticados a cada ano no mundo, e sua incidência representa cerca de 3% de todos os cânceres<sup>1</sup>.

Cerca de 40% das Neoplasias de Cabeça e Pescoço (NCP) localizam-se na cavidade oral, seguidas da orofaringe e da laringe. O tipo histológico mais frequente é o CEC, presente em mais de 90% dos casos<sup>2</sup>.

No Brasil, não existem estatísticas precisas. No entanto, considerando o CEC de cavidade oral, estima-se que o número de casos novos esperados no Brasil para cada ano no triênio 2020-2022 seja de 11.180 em homens e 4.010 em mulheres, ocupando o quinto lugar entre todos os cânceres no sexo masculino e o décimo terceiro no feminino<sup>3</sup>.

Embora essa neoplasia afete principalmente homens, nos últimos anos houve um aumento notável da prevalência entre as mulheres. Existem vários fatores de risco associados ao câncer de cabeça e pescoço, como nível socioeconômico, alimentação, higiene bucal, exposição ocupacional, histórico familiar e até algumas infecções. Entretanto, os fatores de risco conhecidos mais importantes são o tabagismo e o abuso de álcool, que, quando associados, aumentam o risco de carcinogênese<sup>4-6</sup>.

O sistema de estadiamento utilizado mundialmente para esta doença é o recomendado pela Union for International Cancer Control (UICC), denominado sistema TNM para classificação de tumores malignos, e o tratamento depende de fatores como localização do tumor, estadiamento clínico, bem como das condições físicas do paciente. O tratamento

1 - Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Campinas - SP - Brasil

pode incluir cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, separadamente ou em conjunto. No entanto, tumores com o mesmo estadiamento TNM podem apresentar diferentes padrões de evolução, sugerindo a necessidade de avaliação de outros fatores capazes de determinar, com maior precisão, o prognóstico da doença.

A principal via de disseminação do CEC de cabeça e pescoço é a linfática. Portanto, a condição patológica do pescoço é um dos fatores determinantes para a indicação de terapia adjuvante<sup>7</sup>.

O conceito de densidade linfonodal (DL), representado por uma razão numérica entre o número de linfonodos acometidos pela neoplasia confirmado por exame anatomopatológico sobre o número total de linfonodos ressecados cirurgicamente, já foi descrito e é utilizado em oncologia clínica em tumores de mama, esôfago, estômago, cárdia e reto<sup>8-12</sup>. Todavia, desde que Shrimme e cols.<sup>13</sup> publicaram seu primeiro artigo sugerindo a aplicação desse parâmetro em cirurgia de cabeça e pescoço, discute-se a possibilidade de a DL ser um fator prognóstico independente para pacientes de cabeça e pescoço sobreviventes ao CEC<sup>14,15</sup>. Além disso, alguns estudos comparam a eficácia prognóstica da DL com a própria classificação TNM, mostrando resultados diferentes<sup>16-19</sup>.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar se a densidade linfonodal teve impacto na sobrevida de pacientes previamente submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cavidade oral, laringe ou faringe

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo realizado por meio da revisão de prontuários de pacientes do ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço de um hospital universitário submetidos a dissecação cervical por CEC de cavidade oral, laringe ou faringe entre 2006 e 2019 e apresentaram recorrência da doença. Excluímos pacientes com outros tipos histológicos ou que já haviam realizado quimioterapia ou radioterapia antes da primeira cirurgia.

Além da análise descritiva da amostra, estudamos os fatores associados ao tempo até o óbito por meio da Regressão de Cox. Para as variáveis contínuas

como idade, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos acometidos e densidade linfonodal, utilizamos o método Maximally Selected Rank Statistics, para encontrar os pontos de corte que mais diferiram para servir de parâmetro comparativo.

Também avaliamos a influência de outras variáveis na sobrevida, como sexo, cor da pele, idade, tabagismo, etilismo, localização anatômica do tumor primário, tratamento adjuvante após a primeira cirurgia, local da recidiva, tipo de tratamento proposto após a recidiva, número de linfonodos ressecados e linfonodos afetados, estadiamento T e N, estado das margens da peça cirúrgica, presença de invasão perilinfática e/ou perineural e extensão extralinfonodal.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), sob o Parecer nº 3.480.409.

## RESULTADOS

Selecionamos 71 pacientes, com média de idade de 59,5 anos. Houve predomínio do sexo masculino (76,0%); mais de 42,0% dos indivíduos eram pardos, 38% brancos e 19,7% pretos. A grande maioria era de fumantes (91,5%) e etilistas (61,9%).

A localização mais frequente do tumor primário foi a cavidade oral (43,6%), seguida da laringe (29,5%) e da orofaringe (26,6%). O estadiamento T mais frequente foi T3 (36,6%), seguido de T4, T2 e T1. Em relação ao estadiamento N, a maioria absoluta (76,0%) estava no estágio N2. O estudo das margens do tumor primário mostrou que 57,7% estavam livres, 26,7% eram pequenas (até 0,5cm) e 15,4% comprometidas. A disseminação linfática foi identificada em 81,6% dos pacientes e a perineural em 77,4% das peças cirúrgicas. O acometimento extralinfonodal foi observado em 43,6% dos indivíduos.

Terapia adjuvante foi realizada após a primeira cirurgia, 84,5% dos pacientes tendo sido submetidos à radioterapia e 66,3% à quimioterapia. O principal local de recidiva foi o sítio primário, com 73,2%. A maioria dos pacientes (69,0%) foi submetida à cirurgia de resgate após o diagnóstico da recidiva. No total, 38 pacientes (53,5%) morreram. Atualmente, 29 pacientes estão em acompanhamento ambulatorial, sem evidência de doença

ativa, e nove estão em acompanhamento oncológico com cuidados paliativos.

O número de linfonodos dissecados variou entre 14 e 175, com média de 50,4 linfonodos por dissecação. Em relação ao número de linfonodos acometidos, encontramos um valor entre um e 41, com média de 15,4, e a densidade linfonodal variou de 0,05 a 0,68, com média de 0,28. O tempo médio de sobrevida dos pacientes foi de 74,4 meses e a sobrevida em um, dois, três, quatro e cinco anos foi estimada em 83,00%, 72,96%, 58,00%, 53,00% e 51,20%, respectivamente.

Os melhores pontos de corte que diferenciaram o tempo de óbito para idade, número de linfonodos

ressecados, número de linfonodos acometidos e densidade linfonodal foram, respectivamente, 67 anos, 49, 15 e 0,18.

Na Regressão de Cox para avaliação do risco de morte, encontramos significância estatística nos fatores número de linfonodos acometidos, número de linfonodos dissecados, densidade linfonodal, estágio T, estágio N, tipo de tratamento proposto após o diagnóstico de recidiva, qualidade das margens do tumor primário e extensão extralinfonodal. Nas demais variáveis estudadas, não houve significância estatística. A Tabela 1 resume o risco relativo de cada variável estudada, além de explicar a comparação da sobrevida entre um e cinco anos.

**Tabela 1** - Regressão de Cox para avaliação de fatores associados ao óbito (resultados estatisticamente significativos).

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

Nota: Os números em negrito representam resultados que foram estatisticamente significativos.

Abreviações: IC: intervalo de confiança; N: estágio linfonodal; RR: risco relativo; T: estágio tumoral.

Podemos observar, na Figura 1, a curva de Kaplan-Meier, que ilustra a diferença de sobrevida entre os pacientes que apresentaram valores de DL maiores ou iguais e menores que 0,18.

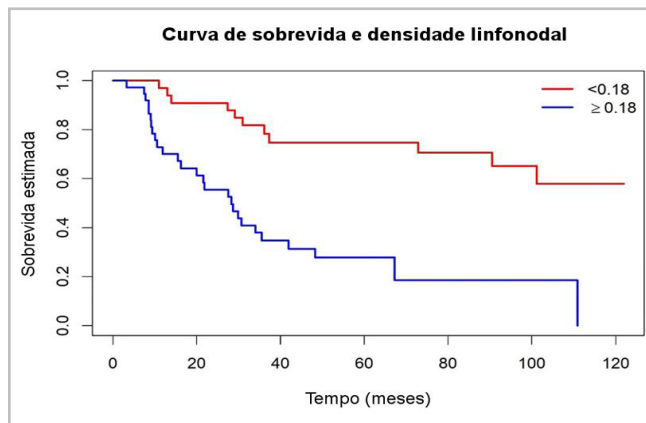
## DISCUSSÃO

Nosso estudo caracteriza-se por uma amostra composta exclusivamente por pacientes que já haviam

sido submetidos a ressecção e apresentaram recidiva da doença. Assim, temos um grupo mais homogêneo para análise dos dados.

Apesar de estarmos localizados em uma das regiões urbanas mais desenvolvidas do país, muitas vezes recebemos pacientes encaminhados de diversos Estados. Portanto, encontramos resultados condizentes com a literatura brasileira, principalmente quanto ao perfil demográfico dos pacientes<sup>2</sup>. O prognóstico desfavorável

para pacientes com estádios mais avançados, como III e IV, é descrito na literatura<sup>20,21</sup>.



**Figura 1.** Representação gráfica da curva de Kaplan-Meier, relacionando o valor de corte da densidade linfonodal (0,18) e a sobrevida dos indivíduos.

Em relação ao estadiamento N, comparamos a sobrevida dos pacientes N1 com as dos pacientes N2a, N2b e N2c, e encontramos significância estatística, com pior sobrevida dos pacientes N2c em relação aos N1.

Em relação aos pacientes N2a e N2b, não houve diferença estatisticamente significativa. Podemos, portanto, inferir que a lateralidade pode ter influenciado neste caso, uma vez que a principal característica do N2c é pescoço com metástases contra ou bilaterais. De acordo com Ferlito e cols.<sup>22</sup>, a presença de linfonodo contralateral, acompanhado ou não de acometimento cervical ipsilateral, é um fator influenciador na diminuição da sobrevida desses indivíduos.

Ainda discutindo os parâmetros relacionados ao tumor, identificamos, com significância estatística, que o extravasamento extracapsular teve influência na sobrevida dos indivíduos. Esse achado está de acordo com o que a literatura apresenta atualmente, fato que contribuiu para a incorporação desse parâmetro no novo sistema de estadiamento da 8ª edição do TNM da UICC<sup>23</sup>.

Outro parâmetro oncológico amplamente utilizado é a presença de margens afetadas após a ressecção da lesão primária<sup>24</sup>. Nosso estudo teve uma vantagem metodológica, ou seja, foi realizado inteiramente com uma amostra de pacientes atendidos no mesmo serviço, com a mesma equipe de cirurgiões e patologistas, o que, de certa forma, gera maior confiabilidade devido

à padronização, tanto da técnica cirúrgica, quanto da avaliação anatomopatológica. Mostramos, com significância estatística, que pacientes com margens cirúrgicas tumorais afetadas tiveram sobrevida menor do que aqueles que tiveram margens livres.

Em relação à DL, ainda não há consenso na literatura sobre qual seria o valor de corte ideal que influenciaria a sobrevivência dos indivíduos. Prabhu e cols.<sup>25</sup> avaliaram pacientes com CEC de cavidade oral e laringe e mostraram que a densidade linfonodal acima de 0,2 implicou em diminuição da sobrevida. Além disso, estimaram que, a cada aumento de 1% no valor da DL, o risco de recorrência da doença e óbito aumentava 1,02 vezes. Recentemente, Talmi e cols.<sup>26</sup> concluíram que a densidade linfonodal que tem influência na sobrevida, conforme relatada na literatura mundial, variou de 0,02 a 0,2, com média de 0,09<sup>26,27</sup>.

O valor total dos linfonodos ressecados durante a dissecação é extremamente importante para que se possa ter confiança na perspectiva da oncologia cirúrgica. Alguns estudos utilizaram o valor total dos linfonodos ressecados para estudar se esse parâmetro é uma variável prognóstica independente<sup>28</sup>. Uma crítica ao uso da densidade linfonodal isolada como variável prognóstica independente se deve justamente ao fato de ela ser uma relação numérica simples. Portanto, devemos também ter acesso ao número total de linfonodos ressecados durante a dissecação cervical, para que o valor da densidade linfonodal seja válido. Em nosso estudo, tivemos um número consideravelmente elevado de linfonodos ressecados por dissecações (média de 50,4) provavelmente devido ao maior número de dissecações radicais do que seletivas, pois avaliamos casos de maior gravidade.

Vários autores tentaram avaliar o número ideal de linfonodos ressecados para considerar um estadiamento confiável<sup>29,30</sup>. Uma revisão sistemática recente encontrou entre 11 a 25 linfonodos ressecados, com média de 18, e quanto maior o número, maior a sobrevida dos pacientes<sup>28</sup>. Divi e cols.<sup>7</sup>, após um grande estudo envolvendo um banco de dados americano, também concluíram que o número mínimo de linfonodos ressecados para esvaziamento cervical adequado é 18, e pacientes com menor número de linfonodos ressecados tinham maior risco de morte. Em publicação recente, a UICC considera o número mínimo de 16 linfonodos<sup>31</sup>.

Alguns estudos defendem que a DL pode sugerir uma melhor previsão de sobrevida do que a própria classificação TNM, enquanto outros sugerem que essa variável, em alguns casos, pode ser utilizada como ferramenta na indicação de terapia adjuvante, como quimio ou radioterapia<sup>30,32-34</sup>.

Em nosso estudo, encontramos um número consideravelmente elevado de linfonodos ressecados e acometidos, e a densidade linfonodal foi superior à média encontrada na literatura<sup>26</sup>. Este resultado provavelmente se justifica por nossa amostra ser composta exclusivamente por pacientes com recidiva.

Acreditamos que a simples aplicação do estadiamento TNM para definir procedimentos clínicos e/ou cirúrgicos em pacientes com CEC de cabeça e pescoço pode ser insuficiente. Como demonstramos neste estudo, existem diversas variáveis que não devem ser ignoradas para uma avaliação completa de cada caso. Características intrínsecas de indivíduos e peças anatômicas não incluídas no estadiamento TNM da UICC podem e devem ser consideradas para minimizar a indicação de terapias

excessivamente mórbidas ou mesmo insuficientes na oncologia de cabeça e pescoço.

## CONCLUSÃO

Em pacientes previamente submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical por CEC de cabeça e pescoço e com recidiva, a densidade linfonodal influenciou a sobrevida dos indivíduos, de modo que valores mais elevados de densidade linfonodal estão relacionados a menor sobrevida. Além disso, tanto o número total de linfonodos ressecados cirurgicamente quanto o número absoluto de linfonodos acometidos pela neoplasia também influenciaram no prognóstico. As características intrínsecas da peça cirúrgica, como o tamanho do tumor primário, o estadiamento N, a qualidade das margens e a presença de extravasamento extracapsular, também se mostraram variáveis importantes para um estadiamento pós-operatório mais preciso, pois, em nosso estudo, todos esses parâmetros mostraram influência na sobrevida, com significância estatística.

## ABSTRACT

**Introduction:** the variable lymph node ratio has recently been studied as a possible influencer in the survival of patients diagnosed with head and neck cancer. **Objective:** to analyze the correlation between lymph node density and survival of recurred disease patients previously submitted to cervical dissection surgery due to head and neck squamous cell carcinoma. **Method:** we retrospectively analyzed 71 medical records of patients treated at the Head and Neck Surgery Service of the Pontifícia Universidade Católica de Campinas who had undergone cervical dissection surgery and presented tumor recurrence between 2006 and 2019. Patient and tumor data such as age, gender, skin color, smoking, alcohol consumption, location of the primary tumor, anatomopathological characteristics and lymph node status were correlated with the survival time. **Results:** We found a predominance of males and the mean age was 59.5 years. The most frequent primary site was the oral cavity followed by the larynx and oropharynx. The mortality rate was 53.52% and the mean lymph node ratio 0.28. We found influence on survival with statistical significance for the parameters: lymph node ratio, number of dissected and affected lymph nodes, T and N staging, type of treatment proposed (palliative or surgical), presence of compromised margins in the primary tumor and lymph node extravasation. **Conclusion:** the calculation of lymph node density in patients with recurred disease after cervical dissection surgery by head and neck squamous cell carcinoma should be taken into account during therapeutic planning and prognostic evaluation due to its direct influence on the survival.

**Keywords:** Head and Neck Neoplasms. Neck Dissection. Lymph Node Ratio.

## REFERÊNCIAS

1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;91(3):386-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.
2. Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça T, Kanda JL. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2012;41(4):186-191.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-Incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
4. Boing AF, Antunes JLF. Condições socioeconômicas

- e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática de literatura. *Ciênc saúde coletiva*. 2011;16(2):615-22. doi: 10.1590/S1413-81232011000200025.
5. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human Papillomavirus-Positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1226-35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2350.
  6. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International HNC epidemiology consortium. *Int J Cancer*. 2009;124(2):394-404. doi: 10.1002/ijc.23848.
  7. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, et al. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3892-7. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3863.
  8. Hwang SH, Kim HI, Song JS, Lee MH, Kwon SJ, Kim MG. The ratio-based N staging system can more accurately reflect the prognosis of T4 gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy compared with the 7th American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Staging System. *J Gastric Cancer*. 2016;16(4):207-14. doi: 10.5230/jgc.2016.16.4.207.
  9. Lykke J, Jess P, Roikjaer O. Danish Colorectal Cancer Group. The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):504-12. doi: 10.1016/j.ejso.2016.01.012.
  10. Zhang H, Shang X, Chen C, et al. Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection. *Oncotarget* 2016;7(45):74337-49. doi: 10.18632/oncotarget.11188.
  11. Wen J, Yang Y, Liu P, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients. *Breast*. 2017;33:14-22. doi: 10.1016/j.breast.2017.01.017.
  12. Iocca O, Di Maio P, De Virgilio A, et al. Lymph node yield and lymph node ratio in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: preliminary results from a prospective, multicenter, international cohort. *Oral Oncol*. 2020;107:104740. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104740.
  13. Shrimme MG, Ma C, Gullane PJ, et al. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31(9):1129-36. doi: 10.1002/hed.21073.
  14. Sano D, Yabuki K, Takahashi H, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor for survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(4):846-53. doi: 10.1016/j.anl.2017.11.015.
  15. Chang W, Lin C-S, Yang C-Y, Lin C-K, Chen Y-W. Lymph node density as a prognostic predictor in patients with betel nut-related oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1513-21. doi: 10.1007/s00784-017-2247-3.
  16. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lübbers H-T, Gander T, Lanzer M. Is Lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1912-8. doi: 10.1245/s10434-014-3634-5.
  17. Ridder M, Marres CCM, Smeele LE, et al. A critical evaluation of lymph node ratio in head and neck cancer. *Virchows Arch*. 2016;469(6):635-41. doi: 10.1007/s00428-016-2015-9.
  18. Patel SG, Amit M, Yen TC, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2087-95. doi: 10.1038/bjc.2013.570.
  19. Roberts JT, 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(9):1388-97. doi: 10.1002/cncr.29932.
  20. Leeman JE, Li J-G, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1487-94. doi: 10.1001/

- jamaoncol.2017.0973.
21. Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncol.* 2017;72:90-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.002.
  22. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers R. Skip metastases from head and neck cancers. *Acta Otolaryngol.* 2002;112(7):788-91.
  23. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
  24. Montoro JRM, Hicz HA, Souza L, et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74(6):861-6. doi: 10.1590/S0034-72992008000600008.
  25. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, 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(6):777-82. doi: 10.1002/hed.23662.
  26. Talmi YP, Takes RP, Nixon IJ, et al. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018;40(5):1082-90. doi: 10.1002/hed.25080.
  27. Huang TH, Li KY, Choi WS. Lymph node ratio as prognostic variable in oral squamous cell carcinomas: Systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019; 89:133-43. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.12.032.
  28. Kort WWB, Maas SLN, Van Es RJJ, Willems SM. Prognostic value of the nodal yield in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Head Neck.* 2019;41(8):2801-10. doi: 10.1002/hed.25764.
  29. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C. Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(3):465-72. doi: 10.1177/0194599815622409.
  30. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer.* 2011;117(13):2917-25. doi: 10.1002/cncr.25834.
  31. Lydiatt W, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers-major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122-37. doi: 10.3322/caac.21389.
  32. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer.* 2009;115(24):5700-10. doi: 10.1002/cncr.24631.
  33. Liao CT, Hsueh C, Lee L-Y, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. *Oral Oncol.* 2012;48(4):329-36. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.017.
  34. Ong W, Zhao R, Lui B, et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1):E859-66. doi: 10.1002/hed.24113.

Recebido em: 02/09/2021

Aceito para publicação em: 22/03/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

João Paulo Zenun Ramos

E-mail: jpz.ramos@uol.com.br

