

# Esvaziamento ganglionar Cervical após QT/RT no IPO FGL

## Neck dissection after chemoradiotherapy at the IPO FGL

Sara Ramalho • Luís Correia Oliveira • Pedro Montalvão • Hugo Estibeiro • Ana Hebe • Miguel Magalhães

### RESUMO:

**Introdução:** A Radioterapia (RT), associada a Quimioterapia (QT) são tratamentos propostos para muitos doentes oncológicos da área da cabeça e pescoço, sendo muitas vezes a escolha inicial, particularmente em tumores localmente avançados. A dissecação cervical seria realizada, caso necessário, se persistisse doença regional após QT/RT. A controvérsia é gerada principalmente na doença N2/N3 com resposta completa dada a difícil avaliação clínica, imagiológica e anatomo-patológica. Os defensores do esvaziamento ganglionar cervical sistemático pós QT/RT argumentam uma maior eficácia no controlo da doença regional e que uma resposta clínica não prediz necessariamente uma remissão anatomo-patológica. Por outro lado, os defensores do esvaziamento cervical apenas para doentes com evidência de doença, argumentam a baixa probabilidade de recorrência regional isolada após resposta clínica completa. A dissecação cervical sistemática apresentaria uma elevada taxa de dissecações cervicais desnecessárias, associadas a uma maior morbilidade.

A abordagem da doença regional no IPO FGL é o esvaziamento ganglionar cervical após QT/RT se existir evidência clínica ou imagiológica de persistência de doença cervical.

A evidência imagiológica é avaliada com recurso a TC cervical e/ou ecografia habitualmente após 6 semanas do término do tratamento de QT/RT. Mais recentemente, tem-se recorrido à PET para avaliação da resposta terapêutica.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é a caracterização dos doentes com tumores da cabeça e pescoço, cuja persistência

clínica da doença regional após QT/RT levou a decisão cirúrgica de realização de esvaziamento ganglionar cervical para controlo da doença regional.

**Material e métodos:** Foram analisados 71 processos de doentes submetidos a dissecação cervical nos anos de 2001-2010, tendo sido excluídos os doentes cuja terapêutica inicial ou salvage envolveu cirurgia da doença local. Desta forma foram selecionados 23 doentes que realizaram QT/RT como terapêutica inicial tendo sido posteriormente submetidos a esvaziamento cervical por persistência da doença regional.

**Resultados:** Dos doentes selecionados, 7 apresentaram-se com tumor primário da nasofaringe, 7 com tumor primário da amígdala, 7 da base da língua/hipofaringe e 1 com tumor primário do palato. A doença cervical foi maioritariamente avançada, nomeadamente N2/N3 em 74% dos casos. Em todos foi realizada TC para avaliação cervical após QT/RT tendo sido efetuada PET em 2 dos doentes operados. O resultado histológico dos gânglios excisados foi positivo para células neoplásicas em 83% dos doentes operados.

**Conclusão:** O esvaziamento ganglionar cervical é importante no controlo da doença regional e consequente sobrevida em doentes submetidos a QT/RT por tumores da cabeça e pescoço. Os resultados obtidos são satisfatórios quanto à eficácia do follow-up pós QT/RT, resultando em cirurgia nos doentes com persistência da doença e evitando associação de morbilidade a doentes que não beneficiem de terapêutica cirúrgica.

**Palavras Chave:** Esvaziamento Ganglionar Cervical, oncologia, tumores da cabeça e pescoço

### Sara Ramalho

Interna do Internato Complementar de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

### Luís Correia Oliveira

Assistente Hospitalar Graduado do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

### Pedro Montalvão

Assistente Hospitalar Graduado do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

### Hugo Estibeiro

Assistente Hospitalar Graduado do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

### Ana Hebe

Assistente Hospitalar do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

### Miguel Magalhães

Diretor de Serviço do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa

### Correspondência:

Sara Ramalho, Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Vila Nova de Gaia  
Rua Conceição Fernandes, 4434-502 Vila Nova de Gaia  
Email: sararamalho@gmail.com  
Tel: 911196992

### ABSTRACT

*Introduction: Radiotherapy and chemotherapy are treatment strategies for head and neck oncologic patients. In many cases they are the first line treatment, especially in locally advanced disease. Neck dissection would be done if the disease persisted after chemoradiotherapy.*

*Controversy lies on the N2/N3 cases with total response due to difficult clinical, imagiological and histological evaluation. The systematic pos chemoradiotherapy neck dissection defensors talk about a better regional disease control, and say that a clinical response doesn't mean a remission. On the other side, the nech dissection on patients with residual disease defensors claim that after a complete clinical response the probability of a single regional recurrence is very small; for that, the systematic neck dissection would be an unnecessary cause of morbidity. In IPO FGL neck dissection after chemoradiotherapy is performed*

if clinical or imagiological signs of persistente of disease are noticed.

The imagiological evidence is evaluated with a cervical CT and/or ecography 6 weeks after the chemoradiotherapy treatment; nowadays a PET scan is usually performed.

Objective: to characterize the head and neck oncologic patients with persistent disease after chemoradiotherapy leading to neck dissection for regional disease control.

Material and methods: revision of 71 clinical records of patients who underwent neck dissection in 2001-2010; the patients who had local disease surgery, as inicial therapy or salvage therapy, were excluded. Twenty three patients who had chemoradiotherapy as first line treatment, and a posterior neck dissection because of persistent local disease, were selected.

Results: From the selected group, 7 had a primary nasopharynx neoplasm, 7 a primary amígdala neoplasm, 7 a hypopharynx/tongue base neoplasm and 1 a primary palatal tumor. The neck disease was N2/N3 in 74% of the cases. All of them had a cervical CT scan after chemoradiotherapy, 2 of them also had a PET scan. The histological exam of the ganglia dissected was positive for neoplastic cell in 83% of the patients.

Conclusion: Neck dissection is importante in regional disease control and in the survival rates in head and neck cancer patients who have chemoradiotherapy as first line treatment. The results are satisfactory regarding the follow up efficacy, resulting in surgery in patients with persistent disease anff avoiding morbidity in patients who wouldn't have any benefict with surgical therapy.

Keywords: Neck dissection, Oncology, Head and Neck Cancer

## INTRODUÇÃO

A Radioterapia (RT) e a Quimioterapia (QT) são tratamentos propostos para muitos doentes oncológicos da área da cabeça e pescoço, sendo muitas vezes a escolha inicial, particularmente em tumores localmente avançados.

Os primeiros protocolos de preservação de órgão surgiram nos anos '90 e sugeriam um pior controlo da doença cervical comparativamente ao local primário<sup>6</sup>.

A estratégia original para tratamento da doença regional era o esvaziamento cervical planeado para os doentes após QT/RT, particularmente para os estadiamentos N2-N3, independentemente da resposta clínica no pescoço, para melhorar o controlo regional da doença.

A hipótese de que o esvaziamento ganglionar cervical poderia ser evitado em doentes com resposta completa local e regional à QT/RT é consequência da melhor avaliação diagnóstica e follow-up imagiológico e da eficácia dos regimes de QT/RT. No entanto, a doença residual cervical pode estar presente numa elevada percentagem de doentes após QT/RT.

Não há dúvida quanto à realização de esvaziamento cervical no contexto de uma resposta completa no local primário, sem metastização à distância mas com evidência clínica e radiológica de persistência da doença ganglionar cervical após QT/RT. A controvérsia foca-se principalmente nos estádios N2-N3 com resposta local e regional completa após QT/RT baseada em critérios clínicos e imagiológicos dada a difícil correlação entre

estes critérios e a efetiva ausência de células neoplásicas viáveis nas peças de dissecação cirúrgicas. Assim, geram-se duas correntes de opinião: os defensores do esvaziamento ganglionar cervical sistemático após QT/RT e os defensores de uma atitude expectante em doentes com resposta completa a QT/RT. Segundo os critérios WHO<sup>2</sup> e RECIST<sup>3</sup>, a resposta completa no pescoço é definida como a ausência de evidência de doença clínica ou radiológica.

Os proponentes da dissecação cervical sistemática argumentam que melhora o controlo regional e consequentemente a sobrevida. Referem que a resposta clínica não se relaciona totalmente com a resposta anatomo-patológica e que, no caso de recorrência de doença regional, uma cirurgia salvage não tem os mesmos resultados que a cirurgia de esvaziamento cervical antes da evidência da doença<sup>7</sup>. Recentemente, Ferlito et al<sup>1</sup> reviram um elevado número de estudos reportados na literatura recente tendo verificado um benefício no controlo da doença regional obtido por dissecação sistemática após QT/RT quando comparado com a atitude "wait and see" em doentes com doença avançada.

Os defensores de atitude expectante aquando da resposta completa a QT/RT argumentam que a cirurgia de dissecação cervical aumenta a morbidade em doentes que não necessitam de ser submetidos a cirurgia dada a baixa probabilidade de recorrência de acordo com critérios clínicos e imagiológicos de *follow-up*. Ferlito et al<sup>1</sup>, na mesma revisão acima referida verificaram ainda que os estudos reportados na literatura apontam para uma elevada correlação entre os achados clínicos e imagiológicos e a anatomia patológica. Estes resultados são consequência de regimes de QT/RT mais eficazes, melhoria das técnicas imagiológicas para *follow-up* dos doentes e melhor definição de viabilidade de células neoplásicas em peças de dissecação cervical.

A melhor definição imagiológica de persistência ou recorrência da doença torna-se uma peça fundamental para a correlação com o resultado anatomo-patológico e consequente defesa de uma atitude expectante. Desta forma, têm sido analisadas as várias técnicas imagiológicas no sentido de encontrar a mais sensível, específica e de melhor relação custo-benefício.

A Tomografia Computorizada (TC) é uma das técnicas de diagnóstico e *follow-up* mais utilizadas, no entanto os resultados são contraditórios. Há estudos que revelam um baixo valor preditivo positivo (VPP): 40% ou negativo (VPN): 75%<sup>8</sup>. Os critérios patológicos de avaliação ganglionar cervical usados para *follow-up* após QT/RT devem incluir: forma do gânglio linfático, diâmetro do gânglio cervical após QT/RT, presença ou ausência de atenuação interna focal ou calcificações, presença ou ausência de imagem de evidência de invasão extracapsular. O timing ideal para esta avaliação diagnóstica é 8 semanas após término da QT/RT.

A ecografia cervical com citologia aspirativa é altamente

específica no diagnóstico inicial, no entanto, Van der Putten et al registaram uma sensibilidade e especificidade de 80% e 42% respectivamente na avaliação após QT/RT<sup>10</sup>. As biopsias realizadas nas semanas subsequentes ao término da QT/RT podem ser falsamente positivas sendo maior a probabilidade de verdadeiros positivos 12 semanas após conclusão do referido tratamento.

A Tomografia Computorizada/Tomografia de Emissão de Positrões (PET/TC) tem sido utilizada nos últimos anos, dado o seu VPN elevado, próximo de 100%. No entanto, o *timing* para realização deste exame é de 12 semanas após conclusão de QT/RT dado o número elevado de falsos positivos nas semanas imediatamente seguintes ao término da terapêutica<sup>11</sup>. Este *timing* é referido como prolongado pelos defensores da dissecação cervical sistemática, sendo que argumentam uma maior taxa de complicações cirúrgicas associadas dada a maior fibrose e infiltração tumoral, quando comparado à dissecação cervical planeada realizada 4-12 semanas após conclusão de QT/RT<sup>12</sup>. No entanto, Goguen et al demonstraram ausência de maior taxa de complicações cirúrgicas ou diminuição de controlo da doença e consequente sobrevida quando a dissecação cervical foi realizada 12 semanas após QT/RT<sup>13</sup>. Referem que as complicações cirúrgicas estão relacionadas com a extensão da dissecação e não com o *timing* da mesma<sup>13</sup>.

A avaliação anátomo-patológica é também discutível relativamente a células neoplásicas viáveis nas peças de dissecação cervical. As células viáveis são identificadas morfológicamente ou usando imunofixação com Ki-67. A viabilidade de tumor residual é definida como a presença de células malignas individuais ou agrupadas em gânglios linfáticos fibróticos ou necróticos<sup>14</sup>. No entanto, não é fácil a distinção entre células apoptóticas de células viáveis. Sugere-se que a presença de células viáveis no pescoço pode ser usado para identificar doentes com elevado risco de insucesso terapêutico loco-regional que poderiam beneficiar de terapias adjuvantes, nomeadamente agentes biológicos.

Por fim e não desprezível, está a relação custo-benefício da realização dos exames complementares de diagnóstico e/ou o esvaziamento ganglionar cervical salvage ou sistemático. Desta forma, há consenso relativamente a uma atitude expectante para os estadiamentos N1 com resposta completa a QT/RT embora se mantenha a discussão relativamente aos doentes N2 e N3. Recentemente foi realizado um estudo de avaliação custo-benefício comparando 3 estratégias: 1) dissecação cervical sistemática pós QT/RT; 2) dissecação cervical em doentes com doença residual em TC e 3) dissecação cervical em doentes com doença residual em PET/TC. A análise estatística concluiu um benefício económico para o terceiro grupo, que incluía dissecação cervical em doentes com doença residual evidenciada em PET/TC<sup>15</sup>.

A extensão da dissecação cervical é também um parâmetro importante a ter em consideração na avaliação pós QT/RT. No contexto pós QT/RT pode considerar-se que o

tratamento foi eficaz na eliminação dos níveis em risco de infiltração microscópica e que apenas os níveis em que a doença residual se mantém suspeita requerem remoção cirúrgica. Publicações recentes defendem a realização de dissecação cervical seletiva após QT/RT nos doentes com doença ganglionar persistente. A taxa de complicações pós-operatórias nos casos de realização de dissecação cervical seletiva foi de 10% e comparável à taxa de complicações observadas após cirurgia primária<sup>16</sup>.

## OBJECTIVO

O objectivo deste trabalho é a caracterização dos doentes com tumores da cabeça e pescoço do IPO FGL, cuja presumível persistência da doença regional por critérios clínicos e imagiológicos após QT/RT levou à decisão cirúrgica de realização de dissecação cervical para controlo da doença regional.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 71 processos de doentes submetidos a dissecação cervical nos anos de 2001-2010, tendo sido excluídos os doentes cuja terapêutica inicial ou pós QT/RT envolveu cirurgia da doença local. Foram também excluídos os doentes operados em que se tenha constatado doença regional irrissecável intra-operatóriamente. Desta forma foram seleccionados 23 doentes que realizaram QT/RT como terapêutica inicial tendo sido posteriormente submetidos a dissecação cervical por persistência ou recorrência da doença regional.

## RESULTADOS

Os doentes seleccionados apresentavam os seguintes locais primários de doença:

**TABELA 1**

Localização do tumor primário

Nasofaringe	7
Amígdala	7
Língua/Hipofaringe	7
Palato	2

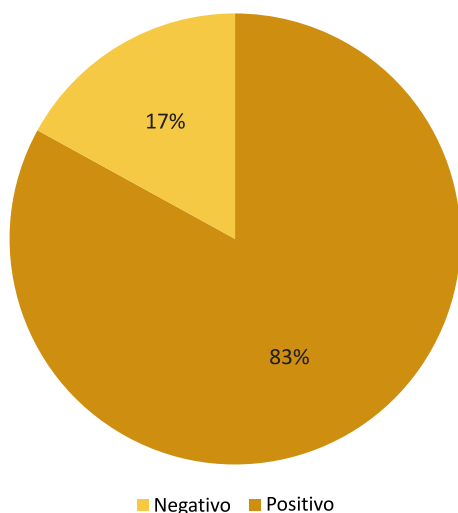
A doença cervical foi maioritariamente avançada, nomeadamente N2/N3 em 74% dos casos.

Foi sempre realizada TC cervical para avaliação após QT/RT tendo sido efectuada PET em 2 dos doentes, com resultado negativo. A punção com citologia foi realizada em 4 dos doentes tendo sido positiva em 3/4 e negativa em 1/4. A anatomia patológica da peça de dissecação cervical confirmou as 3 citologias positivas tendo o resultado histológico da peça de dissecação do doente com citologia negativa apresentado ausência de células neoplásicas.

O resultado histológico foi positivo para células neoplásicas em 83% dos doentes operados.

### GRÁFICO 1

Resultado histológico para presença de células neoplásicas nas peças de dissecação cervical



2 doentes realizaram PET na avaliação pós QT/RT tendo o SUV sido considerado negativo em ambos. O resultado histológico foi negativo para células neoplásicas após dissecação cervical.

O *timing* da dissecação cervical após término da QT/RT variou entre as 4 semanas e os 9 meses tendo a média sido 20 semanas entre o fim do tratamento e a data da cirurgia.

A dissecação cervical realizada foi radical ou radical modificada em 35% dos casos e selectiva em 65%.

A recidiva regional contra lateral após dissecação cervical verificou-se em 35% dos doentes operados, não havendo relação entre os doentes com recidiva e o *timing* da dissecação cervical.

### DISCUSSÃO

A localização dos tumores primários verificados corresponde a maior probabilidade de metastização, nomeadamente regional.

O exame complementar de diagnóstico mais utilizado para diagnóstico e *follow-up* foi a TC, sendo que a PET foi usada apenas em 2 dos doentes analisados. Este resultado poderá estar relacionado com a introdução mais recente da PET com a finalidade descrita, custos associados e maior facilidade de acesso a TC. Os resultados obtidos (correspondência do resultado negativo da PET com a negatividade da anatomia patológica da peça cirúrgica) evidenciam o elevado VPN associado ao exame em questão.

O esvaziamento ganglionar cervical salvage é uma terapêutica que resulta do insucesso do controlo regional inicial da doença com QT/RT. Conduz a maiores desafios cirúrgicos dadas as complicações tecidulares pós QT/RT, nomeadamente fibrose ou fragilidade vascular. Desta forma, é expectável que esteja associada a maior morbilidade e ainda maior probabilidade de recidiva do

que quando comparada a cirurgia de dissecação cervical como tratamento inicial ou sistemática após QT/RT.

A elevada percentagem de positividade de resultados para células neoplásicas nas peças de dissecação cirúrgicas pós QT/RT (83%) demonstram a boa seleção de doentes para cirurgia. No entanto não apura na totalidade a taxa de recidivas regionais após QT/RT dada a existência de doentes cuja cirurgia de dissecação cervical após QT/RT não foi realizada por várias razões, nomeadamente metastização à distância. Para estabelecer definitivamente a fiabilidade destes exames, devem ser estudados estatisticamente as taxas de recidiva dos doentes submetidos a dissecação cervical após QT/RT bem como dos doente não operados.

Desta forma, o estudo da evolução dos doentes após QT/RT com os exames complementares diagnóstico referidos, deve ser feito sistematicamente em todos os doentes, para diagnóstico de persistência ou recidiva cervical.

### CONCLUSÃO

O esvaziamento cervical é importante no controlo da doença regional e consequente sobrevida em doentes submetidos a QT/RT por tumores da cabeça e pescoço. Os resultados obtidos são satisfatórios quanto à eficácia do *follow-up* pós QT/RT, resultando em cirurgia nos doentes com persistência da doença e evitando associação de morbilidade a doentes que não beneficiem de terapêutica cirúrgica.

**Referências bibliográficas**

- 1.Ferlito A, Corry J, Silver CE, Shaha AR, et al. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy: a concept approaching obsolescence. *Head Neck* 2010; 32: 253-61
- 2.WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Suíça: World Health Organisation; 1979. P 48
- 3.Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216
- 4.Miriam N, Lango MD, Jeffrey N, Myers MD, et al. Controversies in Surgical Management of the Node-Positive Neck after Chemoradiation. *Seminars in Radiation Oncology*, 2009 Jan 19(1): 24-28
- 5.Thariat J, Hamoir M, Janot F, De Mones E, et al. Place du curage ganglionnaire après chimioradiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec atteinte ganglionnaire initiale (nasopharynx exclu). *Cancer Radiothérapie* 13 (2009) 758-770
- 6.The Departments of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90
- 7.Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 1012-1018
- 8.Velazquez RA, McGuff Hs, Sycamore D, Miller FR. The role of computed tomographic scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 30: 70-74
- 9.Roy S, Tibesar RJ, Daly K, et al. Role of planned neck dissection for advanced metastatic disease in tongue base or tonsil squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Head Neck* 2002; 24: 474-481
- 10.Van der Putten L, Van der Broek GB, de Bree, et al. Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck* 2009; 31: 593-603
- 11.Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 175-181
- 12.Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H , et al. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:950-956
- 13.Goguen LA, Chapuy CI, Li Y, Zhao SD, et al. Neck dissection after chemoradiotherapy: timing and complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 36: 1071-1077
- 14.Ganly I, Bocker J, Carlson DL, et al. Viable tumor in postchemoradiation neck dissection specimens as an indicator of poor outcome. *Head Neck* 2011; 33: 1387-1393
- 15.Sher DJ, Tishler RB, Annino D, Punglia RS. Coast-effectiveness of CT and PET/CT for determining the need of adjuvant neck dissection in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2009; 21:1072-1077
- 16.Hillel AT, Fakhry C, Pai SI, et al. Selective versus comprehensive neck dissection after chemoradiation for advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 737-742