

ESTUDO DA DRENAGEM LINFÁTICA E EFICÁCIA DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NA DETECÇÃO DE METÁSTASES LINFONODAIS EM PACIENTES CLINICAMENTE NO COM CARCINOMA ESPINOCELULAR DE BOCA E OROFARINGE*

Addah Regina da Silva Freire¹, Eduardo da Nóbrega Pereira Lima², Oslei Paes de Almeida³, Luiz Paulo Kowalski⁴

Resumo O exame clínico não é suficiente para avaliar, com precisão, o envolvimento linfonodal em carcinomas de boca e orofaringe. Avaliamos 21 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, estadiados clinicamente como N0. Em todos os pacientes foi feita tomografia computadorizada de face e pescoço, e linfocintilografia. A sensibilidade e a especificidade da tomografia computadorizada foram de 16% e 73% para o lado homolateral, e 0% e 90% para o contralateral, respectivamente. Drenagem linfática foi vista em 76,2% dos casos. A não-migração ocorreu em casos de difícil injeção do radiofármaco, como fossa amigdaliana e região retromolar. A migração bilateral ocorreu apenas em casos de soalho bucal, em que havia envolvimento da linha mediana. A partir desses resultados conclui-se que a tomografia computadorizada foi menos eficiente que o exame clínico. Porém, o tomógrafo utilizado foi o não-helicoidal e, portanto, a eficácia do tomógrafo helicoidal não foi avaliada. A linfocintilografia foi útil na avaliação de pacientes clinicamente N0 e estamos utilizando o método para avaliar linfonodo sentinela nos carcinomas de boca. *Unitermos:* Cintilografia. Medicina nuclear. Tomografia computadorizada.

Abstract *Lymphatic drainage and efficiency of computed tomography in the detection of lymph node metastasis in N0 staged patients with squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx.* Clinical examination alone is not sufficient to precisely evaluate lymph node involvement in head and neck cancer. The results of computed tomography of the neck and lymphoscintigraphy were evaluated in 21 patients with carcinoma of the mouth and oropharynx staged N0. Nine patients were treated by homolateral and 12 by bilateral neck dissection. Sensitivity and specificity of computed tomography were 16% and 73% for homolateral side and 0% and 90% for contralateral side, respectively. Lymphatic drainage was observed in 76.2% of the cases. No-migration was associated with cases involving the retromolar region and tonsillar fossa, where injection of the ^{99m}Tc-Dextran 500 is more difficult. Bilateral migration occurred only in carcinomas of the floor of the mouth, with involvement of the midline. From these results it was concluded that computed tomography was less efficient than clinical examination. Nevertheless, it must be considered that conventional computed tomography was used. We are currently undertaking similar studies with helical computed tomography. Lymphoscintigraphy showed promising results, and the same method to evaluate sentinel lymph nodes in patients with carcinoma of the mouth is being used. *Key words:* Scintigraphy. Nuclear medicine. Computed tomography.

INTRODUÇÃO

O câncer de boca e orofaringe mais frequente é o carcinoma espinocelular. A disseminação metastática destes tumores se

dá, na maioria das vezes, pelos vasos linfáticos. Portanto, linfonodos cervicais têm alto risco de conter metástases, sendo este o fator prognóstico mais importante, levando à redução da probabilidade do controle regional da doença e diminuição da sobrevida destes pacientes^(1,2).

Apenas o exame clínico não é suficiente para avaliar o envolvimento local e as metástases regionais. Principalmente em casos de pescoços clinicamente negativos, a falha do exame clínico em detectar metástases em linfonodos pode chegar a 40%^(3,4). Por outro lado, temos pacientes clinicamente N0 que não têm metástases no exame histopatológico ou que são estadiados incorretamente (falso-positivos), que

recebem tratamentos desnecessários, causando efeitos cosméticos e funcionais indesejáveis e aumento da morbidade^(5,6). Determinar se a dissecação eletiva do pescoço será benéfica para o paciente continua sendo importante dilema clínico.

Vários métodos de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e ultra-sonografia, têm sido usados na tentativa de aumentar a eficiência da avaliação de pacientes com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe^(7,8). Entretanto, cada uma destas modalidades de diagnóstico sofrem limitações na detecção de metástases, principalmente das micrometástases, mesmo quando associadas ao exame clínico de palpação^(9,10).

* Trabalho realizado no Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP.

1. Disciplina de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2. Medicina Nuclear/Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

3. Faculdade de Odontologia de Piracicaba e Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

4. Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

Endereço para correspondência: Dra. Addah Regina da Silva Freire, Avenida Artur Bernardes, 60, apto.1501, Vila Paris, Belo Horizonte, MG, 30350-310. E-mail: addah@uol.com.br

Recebido para publicação em 16/2/2001. Aceito, após revisão, em 3/10/2001.

A linfocintilografia atualmente é usada para verificar as vias de drenagem e localização de linfonodos sentinelas. São poucos os estudos do método no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, mas sabe-se que em melanomas e tumores de mama os resultados são muito satisfatórios^(11,12). O carcinoma espinocelular de boca e orofaringe possui drenagem linfática profunda e complexa, sendo, portanto, mais difícil de ser avaliado pela linfocintilografia.

O objetivo deste estudo foi avaliar a drenagem linfática por meio da linfocintilografia e, também, a eficácia da TC na detecção de metástases linfonodais em pacientes clinicamente N0 com carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados 21 pacientes estadiados clinicamente como negativos para metástase linfonodal, portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe, admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo, de março de 1994 a dezembro de 1997. Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico loco-regional, radiografia de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil, TC de pescoço e linfocintilografia.

A TC foi feita em aparelho de tomografia convencional CT/Pace (GE), com cortes axiais contíguos de 5 mm (5 mm de espessura e 5 mm de intervalo). Todos os exames foram feitos com injeção manual de contraste endovenoso Iopamiron® 300. Foi injetado 1 ml/kg com injeção em bolo. Os critérios de imagem para linfonodos com metástases foram os seguintes:

1 – Tamanho: linfonodo maior que 1,5 cm de diâmetro máximo, próximo ao ângulo da mandíbula, ou maior que 1 cm nos outros níveis do pescoço foram considerados metastáticos.

2 – Necrose central: apesar do tamanho do linfonodo ser relevante para a determinação de metástase, o achado mais confiável de conteúdo metastático é a presença de necrose no linfonodo, que se apresenta como imagem hiperdensa com uma área hipodensa central.

Foram calculados a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para presença de metástases em linfonodos, usando-se a TC, tendo como padrão ouro o resultado histopatológico da peça obtida no esvaziamento cervical.

Para a linfocintilografia foi utilizado o radiofármaco ^{99m}Tc-Dextran 500. A dose de 800 µCi foi colocada numa seringa de insulina e administrada no paciente. Esta administração seguia-se de: a) exame da região da administração e delimitação dos locais de injeção; b) identificação de quatro pontos cardeais, com margem da borda da lesão, onde em cada ponto foram injetados 25% da dose (excluindo exéreses recentes, não cicatrizadas ou infectadas/edemaciadas). O volume máximo de injeção por sítio foi de 0,1 ml a 0,2 ml.

Após 45 a 60 minutos da injeção do material, o paciente foi levado para uma gama câmara (GE Starcam, modelo 600 XR/T) com colimador de alta resolução e baixa energia, acoplada a um computador GE modelo 4000. O estudo feito foi o tardio, com obtenção das imagens estáticas 45 a 60 minutos após a injeção do radiofármaco.

Nove pacientes foram submetidos a esvaziamento cervical homolateral, e 12, a esvaziamento cervical bilateral.

RESULTADOS

Dos 21 casos clinicamente negativos para metástase, 15 também foram negativos no exame histopatológico. Portanto, para o exame clínico tivemos seis casos falso-negativos. De acordo com a TC, cinco casos tinham linfonodos metastáticos e 16 foram negativos. Tivemos quatro falso-positivos e cinco falso-negativos. A sensibilidade e a especificidade foram de 16% e 73% para a TC homolateral, e de 0% e 90% para a contralateral (Tabela 1). Dos 12 casos esvaziados bilateralmente, dois foram falso-negativos para o exame clínico.

Os padrões de migração da linfocintilografia estão ilustrados na Figura 1. A Tabela 2 mostra os resultados da linfocintilografia em relação aos fatores que influenciaram ou não a migração do radiofármaco. Ocorreu migração em 16 (76,2%) dos 21 casos avaliados. Não ocorreu migração em casos de borda da língua, área retromolar e fossa amigdaliana, que foram os locais de maior dificuldade de injeção. Tamanho do tumor, estadiamento T e presença de metástase tiveram pouca influência na não-migração do ^{99m}Tc-Dextran 500. Considerando-se os 16 casos de migração, 68,7% migraram homolateralmente ao tumor primário, e 31,3%, bilateralmente. Não foi observado nenhum caso de migração contralateral exclusiva. Em todos os casos de migração bilateral os tumores localizavam-se no soalho bucal. Houve maior tendência de migração bilateral nos casos menores que 3,5 cm e estadiados como T1 e T2.

DISCUSSÃO

Métodos auxiliares de diagnóstico que aumentem a eficácia do estadiamento cli-

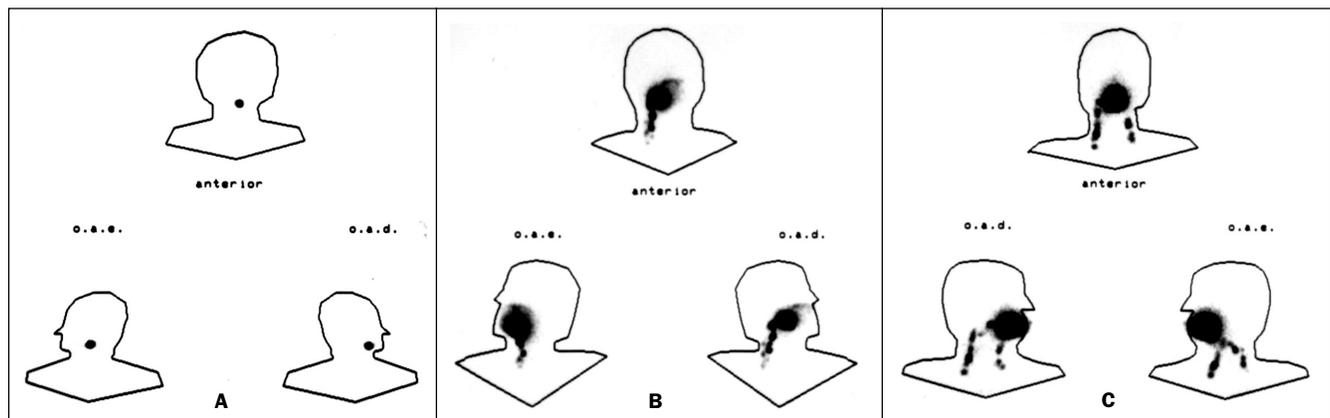
Tabela 1 Distribuição da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e eficiência global do teste para tomografia computadorizada nos casos de pescoço clínico negativo homolateral e contralateral.

Exame	Categoria	Anatomopatológico		Sensibilidade (95% IC)	Especificidade (95% IC)	Valor preditivo positivo (95% IC)	Valor preditivo negativo (95% IC)	Eficiência
		pN-	pN+					
Homolateral TC	N+	4	1	16% (0-64)	73% (44-92)	20% (0-71)	68% (41-88)	0,47
	N-	11	5					
Contralateral TC	N+	1	0	0% (0-100)	90% (55-99)	0% (0-100)	81% (48-97)	0,50
	N-	9	2					

TC, tomografia computadorizada; IC, intervalo de confiança. Os valores entre parênteses correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 Distribuição dos 21 casos, clinicamente negativos para metástase, de carcinoma espinocelular quanto às características do tumor com o padrão de migração do radiofármaco.

Variável	Categoria	Não migrou n = 5 (23,8%)	Homolateral n = 11 (68,7%)	Bilateral n = 5 (31,3%)
Local do tumor	Borda da língua (n = 5)	2 (40%)	3 (60%)	—
	Borda alveolar inferior (n = 2)	—	2 (100%)	—
	Soalho bucal anterior (n = 4)	—	1 (25%)	3 (75%)
	Soalho bucal lateral (n = 4)	—	2 (50%)	2 (50%)
	Mucosa jugal (n = 1)	—	1 (100%)	—
	Área retromolar (n = 2)	1 (50%)	1 (50%)	—
	Fossa amigdaliana (n = 3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	—
Tamanho (cm)	2,5–3,5 (n = 10)	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)
	> 3,5 (n = 11)	3 (27,3%)	6 (54,6%)	2 (18,1%)
Estadiamento T	T1 ou T2 (n = 9)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)
	T3 (n = 7)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)
	T4 (n = 5)	—	4 (80%)	1 (20%)
Anatomopatológico	Positivo (n = 5)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
	Negativo (n = 16)	4 (25%)	8 (50%)	4 (25%)

**Figura 1.** Padrões de migração encontrados do ^{99m}Tc -Dextran 500. **A:** não-migração; **B:** migração homolateral; **C:** migração bilateral.

nico de pacientes com tumores malignos são de grande interesse. A TC tem sido usada para aumentar a acurácia do exame clínico no estadiamento de pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço^(7,13). Quando os pacientes não apresentam linfonodos clinicamente palpáveis, os resultados da TC são controversos, podendo apresentar altas taxas de resultados falso-negativos. A maioria dos linfonodos com micrometástases é menor que 1 cm e geralmente não apresentam áreas de necrose central^(3,14). Nossos resultados mostraram sensibilidade da TC de 16%. Apenas um caso clinicamente N0 foi reestadiado corretamente pela TC como positivo para metástase, em virtude da presença de necrose central no linfonodo. Certamente, as micrometástases foram responsáveis por esta baixa sensibilidade. Do lado contrala-

teral não tivemos nenhum caso de reestadiamento pela TC. Os nossos resultados estão de acordo com Watkinson *et al.*⁽¹⁵⁾, que consideraram pouco útil a TC para casos clinicamente N0. Segundo os autores, a indicação da TC deve ser para ajudar no reestadiamento de pescoços clinicamente positivos de N1 para N2 ou N3. Deve-se considerar que neste trabalho foi usado tomógrafo não-helicoidal. Atualmente, no Hospital do Câncer, tomografias de pescoço são realizadas em tomógrafo helicoidal, cuja eficácia nos casos clinicamente N0 precisa ser melhor avaliada.

A linfocintilografia tem sido relatada com sucesso no estudo da drenagem linfática de melanomas e tumores de mama^(11,12). Devido à drenagem destes tumores ser mais superficial, este estudo é mais fácil de ser realizado do que em carcinomas de boca e

orofaringe, que têm drenagem em linfonodos cervicais profundos do pescoço. Em nosso estudo a não-migração ocorreu em 23,8% e mostrou drenagem linfática em 76,2% dos casos clinicamente N0.

Neste estudo a não-migração do radiofármaco ocorreu em tumores da fossa amigdaliana, região retromolar e borda da língua. Estas localizações dificultaram a injeção do radiofármaco, o que pode estar relacionado com a não-migração. Também Klutmann *et al.*⁽¹⁶⁾ encontraram dificuldade de realização desta técnica em mucosa bucal. Resultados também semelhantes aos deste estudo foram descritos por Terui *et al.*⁽¹⁷⁾, no qual a não-migração foi mais comum em pescoços sem metástases histológicas. No entanto, no mesmo estudo, esses autores relatam também 15 casos histologicamente positivos e apenas um sem

migração. Mais recentemente, Chiesa *et al.*⁽¹⁸⁾ demonstraram drenagem linfática em todos os 11 casos clinicamente N0 avaliados, enfatizando que a técnica tem melhores resultados em tumores iniciais do que em tumores avançados.

Tumores do soalho bucal ou próximos da linha média tendem a drenar bilateralmente^(19,20). Zitsch *et al.*⁽²¹⁾ descreveram que metástases bilaterais aumentaram de 6% para 23% em tumores da linha média. Em nosso estudo, em todos os casos de drenagem bilateral os tumores localizavam-se no soalho bucal, e apenas um distava mais que 1 cm da linha média. Em todos os outros casos os tumores chegavam ou ultrapassavam a linha mediana. Os tumores mediam entre 2,5 e 3,5 cm, dois (40%) dos cinco casos tinham metástase homolateral, e nenhum, metástase contralateral exclusiva. Estes fatores podem ter levado apenas a uma obstrução parcial dos linfáticos homolaterais, estimulando a drenagem contralateral. Copeland⁽²²⁾ relatou a mesma explicação para a ocorrência de drenagem bilateral em tumores grandes. Sato *et al.*⁽²³⁾ relataram que todos os seus casos de drenagem bilateral tinham metástase, histologicamente. Sabe-se, entretanto, que a localização ou envolvimento da linha média é o fator mais relevante para migração bilateral. Por outro lado, tivemos três casos de drenagem homolateral de tumores localizados no soalho bucal. Nestes casos, o esperado era uma drenagem bilateral, e não sabemos a razão destes resultados. Dos seis casos falso-negativos para o exame clínico, cinco mostraram drenagem (três homolaterais e dois bilaterais). Na presença de células metastáticas na corrente linfática pode ocorrer obstrução da drenagem linfática, mas provavelmente trata-se de micrometástases, que não chegam a formar êmbolos. Os tumores T4 mostraram 80% de drenagem homolateral, resultado também não esperado, pois tumores T4 são profundos e tendem a concentrar localmente o material injetado. Portanto, a presença histológica de metástases não impediu a migração. Kazem *et al.*⁽²⁴⁾ relataram que a integridade do linfonodo é importante para a concentração do radiofármaco. Em nosso estudo as micrometástases não chegaram a alterar funcionalmente e morfolo-

gicamente os linfonodos a ponto de dificultar a concentração do material injetado. Koch *et al.*⁽²⁵⁾ relataram que, dos seus cinco casos clinicamente N0, 40% tinham metástases histológicas e a drenagem linfática foi registrada.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que a drenagem linfática em pacientes clinicamente N0 foi registrada na maioria dos casos. A presença de micrometástases não impediu a migração do radiofármaco na maioria dos casos. Tumores do soalho bucal mostraram predominantemente drenagem bilateral, sendo que a não-migração do radiofármaco se deu em casos localizados em regiões de maior dificuldade de injeção. A linfocintigrafia pode ser útil na avaliação de pacientes clinicamente N0, e atualmente estamos utilizando-a para detecção de linfonodos sentinelas em carcinoma de boca e orofaringe. A TC foi menos eficiente que o exame clínico na avaliação de linfonodos metastáticos. Entretanto, os tomógrafos helicoidais são os mais indicados para avaliação do pescoço, embora sua eficácia na determinação de metástases linfonodais precise ser mais bem avaliada no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Kowalski LP, Magrin J, Sabóia M, Santos JC, Torloni H. Squamous cell carcinoma of the tongue: a review of 629 patients treated at a single institution. *South Am J Cancer* 1997;1:245-54.
2. Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soong S, Urist MM. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck* 1999;21:124-30.
3. Bergman SA, Ord RA, Rothman M. Accuracy of clinical examination *versus* computed tomography in detecting occult lymph node involvement in patients with oral epidermoid carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:1236-9.
4. Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JAL, Aguiar S Jr, Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:410-2.
5. Stern WBR, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990;12:109-13.
6. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the N0 neck in squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995;105(12 Pt 1):1334-6.
7. Mancuso AA, Maceri D, Rice D, Hanafey W. CT of cervical lymph node cancer. *AJR* 1981;136:381-5.
8. Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of

- ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck* 1997;19:604-10.
9. Feinmesser R, Freeman JL, Feinmesser M, Noyek A, Mullen JBM. Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection. *Head Neck* 1992;14:173-6.
10. Umeda M, Nishimatsu N, Teranobu O, Shimada K. Criteria for diagnosing lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a study of the relationship between computed tomographic and histologic findings and outcome. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:585-95.
11. Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:755-61.
12. Jansen L, Koops HS, Nieweg OE, *et al.* Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck* 2000;22:27-33.
13. Stevens MH, Harnsberger HR, Mancuso AA, Davis RK, Johnson LP, Parkin JL. Computed tomography of cervical lymph nodes. Staging and management of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 1985;111:735-9.
14. Moreau P, Goffart Y, Collignon J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes. A clinical, computed tomographic, pathologic correlative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1190-3.
15. Watkinson JC, Lazarus CR, Todd C, Maisey MN, Clarke SEM. Metastatic squamous carcinoma in the neck: an anatomical and physiological study using CT and SPECT ^{99m}Tc(V) DMSA. *Br J Radiol* 1991;64:909-14.
16. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, *et al.* Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. *J Nucl Med* 1999;40:766-82.
17. Terui S, Terauchi T, Ebihara S, *et al.* Lymphoscintigraphy of head-and-neck cancer. *Angiology* 1992;43:925-32.
18. Chiesa F, Mauri S, Grana C, *et al.* Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? *Surgery* 2000;128:16-21.
19. Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Stanetz CA Jr. *The lymphatics in cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 1972.
20. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JRL, Santos RL, Tagawa EK, Santos IRB. Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 1999;21:104-10.
21. Zitsch RP III, Lee BW, Smith RB. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck* 1999;21:447-53.
22. Copeland MM. An evaluation of neck dissection associated with other radical procedures for the treatment of cancer in the head and neck. *Ann Surg* 1955;141:910-39.
23. Sato T, Morita Y, Kawabata Y, *et al.* Clinical evaluation of lymphoscintigraphy with a new technetium compound for metastatic cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofac Radiol* 2000;29:230-7.
24. Kazem I, Antoniadis J, Brady LW, Faust DS, Croll MN, Lightfoot D. Clinical evaluation of lymph node scanning utilizing colloidal gold-198. *Radiology* 1968;90:905-11.
25. Koch WM, Choti MA, Civelek C, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:455-9.