A relação entre a profundidade de invasão e a presença de metástases cervicais no carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço

Relationship between depth of invasion and presence of cervical metastases in squamous cell carcinoma of head and neck

Eduardo Cambruzzi[1], Fernanda Brandão Pacheco[2], Andressa Alves Noshang[2], Luana Roberta Gassen[2], Larissa Riva Roman[2], Luciana Hoffman Miranda[2], Karla Lais Pêgas[3]

RESUMO

Introdução: O carcinoma epidermoide (CEC) representa cerca de 95% dos casos de câncer de cabeça e pescoço, e atualmente corresponde a sexta neoplasia maligna mais prevalente no Brasil. O processo acomete preferentemente homens, e, muitas vezes, o diagnóstico é estabelecido em estágios avançados de doença. Determinadas características anatomopatológicas do tumor, como tamanho e presença de metástases, podem ser correlacionadas com o tempo de sobrevida livre de doença. **Objetivo:** Estimar a relação entre o grau de diferenciação e a profundidade de invasão com a presença de metástases em linfonodos cervicais em casos de CEC de cabeça e pescoço. **Método:** Foram avaliados 47 casos distintos de CEC acometendo lábio, língua, palato ou laringe, previamente submetidos à ressecção cirúrgica, sendo determinadas as seguintes variáveis: sexo, idade, tamanho tumoral, grau de diferenciação, profundidade de invasão e presença de metástases em linfonodos cervicais. **Resultados:** A média de idade correspondeu a 61,9 ± 10,6 anos e o tamanho tumoral médio foi igual a 3,03 ± 1,70 cm. O processo foi mais frequente em 37 homens (78,7%), sendo que 09 destes pacientes apresentaram metástases nodais (24,32%). A presença de metástases esteve associada à profundidade de invasão (p=0,026), não sendo encontrada relação com idade (p=0,591), sexo (p=0,137), topografia (p=0,394), tamanho tumoral (p=0,612) e grau de diferenciação (p=0,452). **Conclusão:** O CEC de cabeça e pescoço predomina em homens, e a determinação histopatológica precisa da profundidade de invasão tumoral constitui fator preditivo da presença de metástases nodais.

UNITERMOS: Carcinoma Epidermoide, Língua, Laringe, Patologia, Prognóstico, Metástases.

ABSTRACT

Background: *Squamous cell carcinoma (SCC) accounts for about 95% of cases of head and neck cancer, and currently represents the sixth most prevalent malignancy in Brazil. The process preferably occurs in men, and often the diagnosis is established in advanced stages of disease. Certain pathological tumor characteristics, such as size and presence of metastases, can be correlated with the survival time free of disease.* ***Aim:*** *To estimate the relationship between the degree of differentiation and depth of invasion and the presence of metastasis in cervical lymph nodes in cases of SCC of the head and neck.* ***Method:*** *A total of 47 different cases of SCC affecting lip, tongue, palate, or larynx, previously submitted to surgical resection, were assessed according to the following variables: gender, age, tumor size, degree of differentiation, depth of invasion and metastasis in cervical lymph nodes.* ***Results:*** *The mean age was 61.9 ± 10.6 years and the average tumor size was 3.03 ± 1.70 cm. The process was more frequent in 37 men (78.7%), while 9 of these patients had node metastasis (24.32%). The presence of metastases was associated with depth of invasion (p = 0.026), but no relationship was found with age (p = 0.591), sex (p = 0.137), topography (p = 0.394), tumor size (p = 0.612) and degree of differentiation (p = 0.452).* ***Conclusion:*** *SCC of the head and neck is more prevalent among men, and accurate histopathological determination of tumor invasion depth is predictive of the presence of nodal metastases.*

KEYWORDS: *Squamous Cell Carcinoma, Tongue, Larynx, Pathology, Prognosis, Metastases.*

[1] Pós-Doutor pelo Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia (ICFUC). Médico Patologista. Professor Adjunto de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

[2] Acadêmica de Medicina da ULBRA.

[3] Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Médica Patologista na Santa Casa de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide (CEC) representa 95% dos casos de câncer de cabeça e pescoço, podendo surgir em qualquer região da laringe e cavidade oral, sendo as localizações mais comuns o assoalho da boca, língua, palato duro e base da língua (1,2,3). No Brasil, estimam-se cerca de 11.280 casos de câncer da cavidade oral em 2014, o que determina um risco de 11,54 casos por 100 mil em homens e 3,92 casos por 100 mil em mulheres. Desconsiderando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente nas regiões Sudeste (15,48/ 100 mil) e Nordeste (7,16/ 100 mil), e o sexto mais comum nas regiões Sul (15,21/ 100 mil) e Norte (3,21/ 100 mil) (4).

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECCP) predomina em homens acima de 50 anos, sendo o tabagismo e o consumo de álcool importantes fatores de risco. Os principais fatores prognósticos são o tamanho tumoral, profundidade de invasão, presença de metástases e estado geral dos pacientes (1,2,5). Em geral, os tumores de cabeça e pescoço tendem a se infiltrar localmente antes de produzir metástases nodais ou à distância. As vias de disseminação estão diretamente relacionadas à localização e ao tamanho tumoral, e a presença de metástase em linfonodos cervicais está associada a uma redução de até 50% no tempo de sobrevida livre de doença. Os sítios mais frequentes de metástases extranodais cervicais são os linfonodos mediastinais, pulmões, fígado e ossos (5,6,7,8).

O objetivo do presente estudo é estimar a associação entre tamanho tumoral, grau de diferenciação e profundidade de invasão com a presença de metástases em linfonodos cervicais em casos de CECCP.

MÉTODO

O presente estudo analítico, transversal e retrospectivo avaliou 47 casos distintos de CECCP, previamente analisados no laboratório de patologia do Hospital N. S. da Conceição, Porto Alegre, RS, entre janeiro de 2014 e janeiro de 2015. A amostra consistiu de espécimes cirúrgicos de glossectomia parcial ou total, ressecção de tumores de palato ou lábio, e espécimes de laringectomia parcial ou total, associados à amostragem de linfonodos da região cervical. Todos os espécimes cirúrgicos foram inicialmente fixados em formalina 10% e incluídos em parafina. Foram excluídos da amostra os pacientes previamente submetidos a tratamento adjuvante (radioterapia ou quimioterapia), peças cirúrgicas com margens comprometidas, demais tipos histológicos de neoplasias benignas e malignas da cavidade oral e laringe, casos sem avaliação histológica de linfonodos cervicais e os pacientes com metástases de carcinoma epidermoide com metástases à distância (excluindo-se aqui as metástases cervicais). A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do Hospital Nossa Senhora da Conceição (protocolo 15085 / 2015). Em cada caso, foram determinadas as seguintes variáveis: sexo, idade, topografia, tamanho do tumor, grau de diferenciação, profundidade de invasão (tecido conjuntivo subepitelial ou músculo esquelético) e presença de metástases nodais cervicais.

A análise estatística do presente estudo foi realizada através de tabelas e variáveis descritivas (média, desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartílica), conforme os testes estatísticos a seguir. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre os grupos, o teste T de Student foi aplicado, e, em casos de assimetria, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

As tabelas 1 e 2 apresentam os resultados obtidos pelo estudo. A média de idade dos pacientes analisados correspondeu a 61,9 ± 10,6 anos. Os homens foram mais acometidos (n= 37 / 78,7%), sendo encontrados nove casos (64,3%) de metástase cervical. As mulheres corresponderam a 10 casos (21,3%), sendo encontrados cinco casos de metástases cervicais (35,7%). O tamanho tumoral médio foi igual a 3,03 ± 1,70 cm, com um predomínio de lesões moderadamente diferenciadas (n= 25 / 53,2%) (figura). A presença de metástases esteve associada à profundidade de invasão (p=0,026). As demais variáveis do estudo não apresentaram associação com a presença de metástases nodais cervicais.

Tabela 1 – Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço: Associação entre idade, sexo e presença de metástases cervicais.

Variáveis	Amostra (n= 47)	Presença de Metástase cervical (n= 14; 29,8%)	Ausência de Metástase cervical (n= 33; 70,2%)	Valor de p
Idade (média em anos ± DP*)	61,9 ± 10,6	63,1 ± 8,6	61,3 ± 11,4	0,591
Sexo (n/%)				
Masculino	37 (78,7)	9 (64,3)	28 (84,8)	0,137
Feminino	10 (21,3)	5 (35,7)	5 (15,2)	

* DP= Desvio Padrão

Tabela 2 – Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço: Associação entre topografia, tamanho tumoral, grau de diferenciação e profundidade de invasão e a presença de metástases cervicais.

Variáveis	Total (n=47 / %)	Presença de Metástase Cervical (n=14; 29,8%)	Ausência de Metástase Cervical (n=33; 70,2%)	Valor de p
Topografia				
Palato	19 (40,4)	8 (57,2)	11 (33,3)	
Laringe	19 (40,4)	5 (35,7)	14 (42,4)	0,275
Lábio	7 (14,9)	1 (7,1)	6 (18,2)	
Língua	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (6,1)	
Tamanho tumoral (cm)	3,03 ± 1,70	2,84 ± 1,60	3,12 ± 1,76	0,612
Grau de diferenciação				
Bem diferenciado	16 (34,0)	5 (35,7)	11 (33,3)	0,452
Moderadamente diferenciado	25 (53,2)	6 (42,9)	19 (57,6)	
Pouco diferenciado	6 (12,8)	3 (21,4)	3 (9,1)	
Profundidade de invasão				
Músculo esquelético	20 (42,6)	2 (14,3)	18 (54,5)	0,026
Tecido conjuntivo subepitelial	27 (57,4)	12 (85,7)	15 (45,5)	

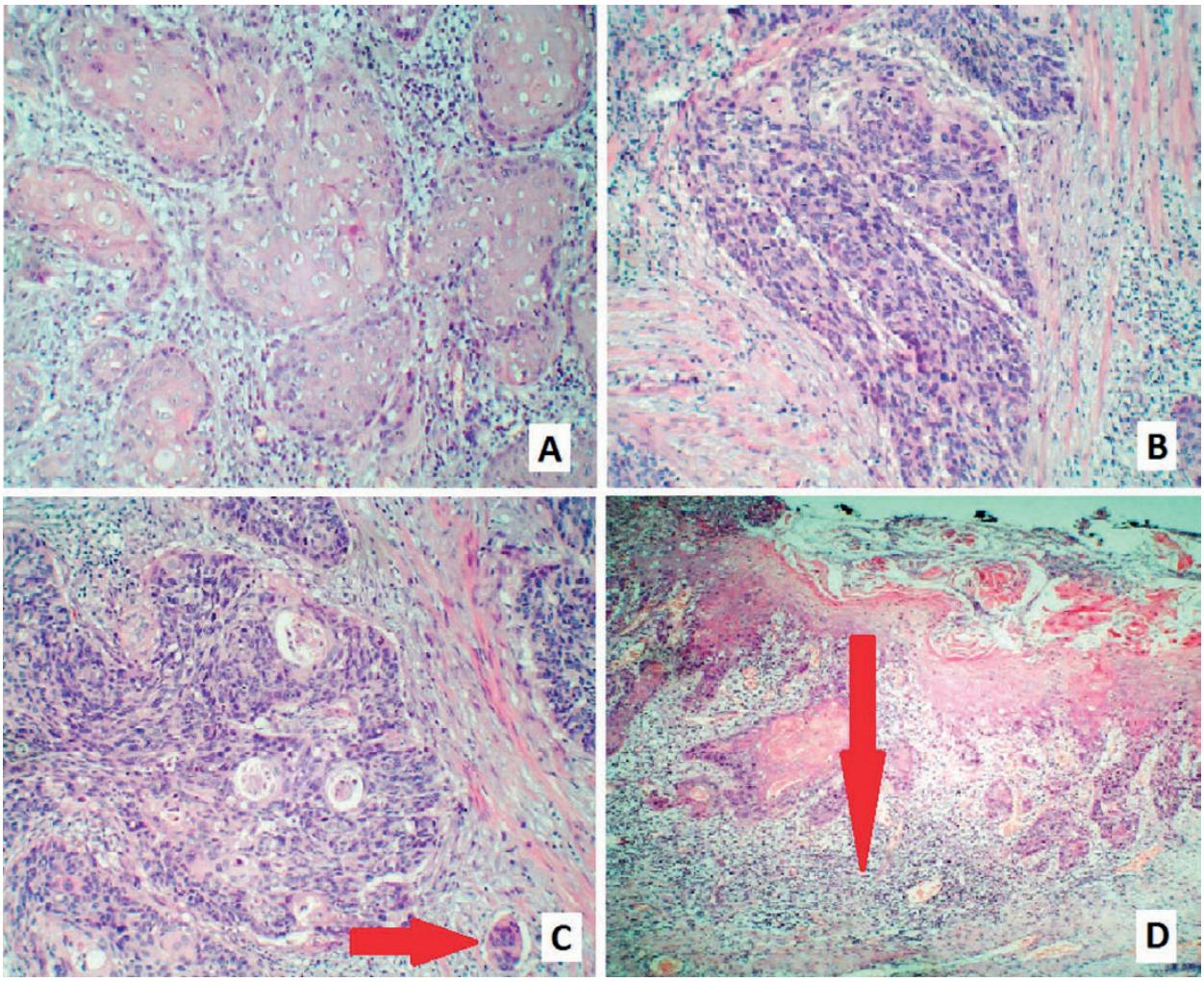


Figura 1 – Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço: A) Carcinoma moderadamente diferenciado, HE, 100x; B) Carcinoma pouco diferenciado, HE, 100X; C) Carcinoma pouco diferenciado com foco de invasão linfática (seta), HE, 100x; D) Carcinoma invadindo tecido conjuntivo subepitelial a partir da membrana basal de mucosa escamosa (seta), HE, 100x.

DISCUSSÃO

O CEC corresponde ao tipo histológico mais frequente dentre as neoplasias malignas de lábio, palato, língua e laringe, e o tabagismo e alcoolismo são fatores de risco relevantes. O lábio é o local mais frequente de acometimento da cavidade oral pelo CEC (aproximadamente 25% dos casos), sendo os tumores desta topografia, em geral, lesões moderadamente diferenciadas e de crescimento indolente (9,10,11,12). O assoalho da cavidade oral é a segunda topografia mais frequente do CEC de cavidade oral, e cerca de dois terços dos pacientes acometidos apresentam doença avançada ao diagnóstico inicial da neoplasia. Na laringe, o CEC predomina nas regiões glótica e supraglótica. Em geral, o CEC de cavidade oral e laringe apresenta-se, macroscopicamente, como uma lesão levemente elevada ou exofítica, pardo-acinzentada, granulosa, por vezes ulcerada (13,14,15,16).

Os principais fatores prognósticos são o tamanho tumoral, profundidade de invasão, grau de diferenciação, presença de invasão neoplásica angiolinfática e perineural e *status* nodal cervical. Em geral, a presença de metástases em linfonodos cervicais está associada ao tamanho tumoral. O número, o tamanho e o nível cervical dos linfonodos envolvidos com metástases de CECCP estão associados ao prognóstico dos pacientes. Em cerca de 20% dos pacientes com exame clínico negativo para a presença de metástases nodais, serão identificadas metástases ao exame microscópico. Os principais sítios de drenagem linfática da cavidade oral, orofaringe e palato são os linfonodos jugulogástricos, submandibulares e submentais (3,7,8,10,11,17). Na determinação do grau histológico do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, utiliza-se o sistema de Broder, que é composto por três graus. Os tumores bem diferenciados (grau 1) são constituídos por células neoplásicas grandes, eosinofílicas, com queratinização proeminente. Os tumores moderadamente diferenciados (grau 2) consistem de células neoplásicas com moderado pleomorfismo, dispostas em ninhos sólidos de tamanho pequeno a moderado, frequentes figuras mitóticas e diferenciação escamosa menos proeminente. Os tumores pouco diferenciados (grau 3) exibem células marcadamente atípicas dispostas em pequenos ninhos ou isoladas, de moderado a alto índice mitótico, com borda espiculada de invasão e pobre diferenciação escamosa (16,18,19,20,21).

No estudo atual, a média de idade correspondeu a 61,9 ± 10,6 anos, e o tamanho tumoral médio foi igual a 3,03 ± 1,70 cm, sendo a neoplasia mais frequente homens (n=37 / 78,7%). A presença de metástases esteve associada à profundidade de invasão (p=0,026), não sendo encontrada relação com idade (p=0,591), sexo (p=0,137), topografia (p=0,394), tamanho tumoral (p=0,612) e grau de diferenciação (p=0,452). Ali *et al* avaliaram 21.011 pacientes com CECCP e encontraram uma maior prevalência em homens (n= 16.212 / 81,0%) e uma média de idade igual a 59 anos. Neste estudo, a presença de metástases em linfonodos estava associada à idade, ao sexo e à faixa etária (17). Burasapat *et al* analisaram 165 pacientes casos de CECCP, e descreveram uma taxa igual a 52,72% para a presença de invasão neoplásica angiolinfática, sendo 35 pacientes (81,40%) submetidos a esvaziamento cervical terapêutico e 18 pacientes (69,23%) com esvaziamento cervical profilático. O tamanho médio dos linfonodos acometidos por metástases esteve associado ao sítio primário, ao tamanho tumoral e à profundidade de invasão (11). Jardim *et al.*, dentre 142 casos de CECCP, determinaram que o tempo de sobrevida livre de doença esteve associado ao tamanho tumoral (p= 0,003), à presença de metástases em dois ou mais linfonodos cervicais (p = 0,002), à espessura do tumor (p= 0,04) e à presença de invasão neoplásica perineural (p< 0,001) e linfática (p= 0,012) (13). Yilmaz *et al*, dentre 305 casos de CEC de laringe com estadiamento entre T1 e T3, determinaram que a extensão lateral das neoplasias supraglóticas não está associada à presença de metástases nodais contralaterais (22). Joo *et al* avaliaram 42 casos de CEC de laringe e determinaram que a presença de invasão do espaço pré-epiglótico está associada à presença de metástases cervicais (23). Yang *et al* avaliaram 182 pacientes com CEC de hipofaringe e laringe e determinaram que o volume tumoral e a profundidade de invasão estão associados ao tempo livre de doença (24). Wermker *et al*, dentre 326 pacientes que desenvolveram CEC de lábio, encontraram uma prevalência de metástases igual a 8% (n=26), sendo a profundidade de invasão e o grau histológico os principais preditores de metástases nodais cervicais (25). Santos *et al* analisaram 59 casos de CEC do lábio inferior e descreveram que as lesões bem diferenciadas precoces não estão associadas à presença de metástases nodais (16).

As limitações do presente estudo incluem o número de casos de cada topografia (47 pacientes distintos com tumores de lábio, palato, língua ou laringe) e possíveis diferenças epidemiológicas / geográficas em relação a outros trabalhos. Os casos de CECCP associados à presença de metástases à distância, em especial aquelas associadas ao envolvimento ósseo, apresentam um tempo livre de doença 50% inferior aos demais pacientes (5,6,9,16,17,18). Takahashi *et al*, dentre 502 pacientes com CEC de cavidade oral, determinaram a presença de metástases à distância em 54 casos, incluindo metástases pulmonares e/ou ósseas, e que os principais fatores prognósticos foram a profundidade de invasão, a presença de metástases cervicais e neoplasias pouco diferenciadas (6). Kolokythas e colaboradores relataram que o grau de diferenciação, a extensão das áreas de queratinização tumoral e o grau de resposta inflamatória à neoplasia estiveram associados ao tempo de sobrevida livre de doença em casos de CEC primários de língua (20).

CONCLUSÃO

A profundidade de invasão está associada à presença de metástases nodais cervicais em casos de CECCP, mesmo

quando topografias distintas como lábio, palato, língua e laringe são comparadas. A determinação dos tecidos envolvidos pela neoplasia a partir da membrana basal da mucosa de origem do CEC constitui achado anatomopatológico relevante, o qual pode ser indicativo da presença de metástases nodais e do prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Dedivitis R.A, França C.M, Mafra A.C et al. Clinic and epidemiologic characteristics in the with squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx. Rev Bras Otorrinolaringol 2004; 70 (1): 35-40.
2. McMahon S, Chen AY. Head and neck cancer. Cancer and Metastasis Rev 2003; 22 (1): 21-24.
3. Costa A, Raimundo F, Ramos C. Correlation between TNM classification and malignancy malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma Rev Bras Otorrinolaringol. 2005; 71 (2): 181-187.
4. Home Page. Instituto Nacional do Câncer. (Acessado em 15 de maio de 2015). Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativa/2014
5. Zender CA, Petruzzelli GJ. Why do patients with head and neck squamous cell carcinoma experience distant metastases: can they be prevented? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 13: 101-104.
6. Takahashi M, Aoki T, Nakamura N et al. Clinicopathological analysis of 502 patients with oral squamous cell carcinoma with special interest to distant metastasis.Tokai J Exp Clin Med. 2014; 39: 178-185.
7. Venturi BRM, Pamplona ACF, Cardoso A.S. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients and its increasing incidence: literature review. Rev Bras Otorrinolaringol 2004; 70 (5): 679-686.
8. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS et al. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. Cancer. 2015; 121 (10): 1608-1619.
9. Alvarenga LM, Ruiz MT, Bertelli ECP et al. Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of Northwestern São Paulo State. Braz J Otorhinolaryngol. 2008; 74 (1): 68-73.
10. Walker DM, Boey G, Mcdonald LA. The pathology of oral cancer. Pathology 2003; 35 (5): 376-383.
11. Burusapat C, Jarungroongruangchai W, Charoenpitakchai M. Prognostic factors of cervical node status in head and neck squamous cell carcinoma. World J Surg Oncol. 2015; 13: 51.
12. Yang X, Song X, Chu W et al. Clinicopathological characteristics and outcome predictors in squamous cell carcinoma of the gingiva maxillary and hard palate. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73 (7): 1429-1436.
13. Jardim J.F, Francisco A.L, Gondak R et al. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 2015; 44 (1): 23-28.
14. Thomas JO, Myers JN. Current Management of Advanced Resectable Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2011; 4 (1): 1-10.
15. Kowalski L.P, Ágra GMI, Carvalho AL et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. Head Neck. 2006; 107-13.
16. Santos HB, Silva AL, Cavalcante LH et al. Histopathological grading systems and their relationship with clinical parameters in lowe. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014; 43: 539-545.
17. Ali AN, Switchenko JM, Kim S et al. A model and nomogram to predict tumor site origin for squamous cell cancer cancer confined to cervical lymph nodes. Cancer. 2014; 120 (22): 3469-3476.
18. Platz H, Fries R, Hudec M. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient: retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. J Maxillofac Surg. 1983, 11: 3-12.
19. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wall I. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of the mouth: retrospective study in 128 patients. J Oral Pathol Med. 2009; 38: 343-347.
20. Kolokythas A, Park S, Schlieve T et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: histopathological parameters associated with outcome. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015, doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.027.
21. Civantos F, Zitsch R, Bared A. Sentinel node biopsy in oral squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2007; 96: 330-336.
22. Yılmaz T, Süslü N, Atay G et al. The effect of midline crossing of lateral supraglottic cancer on contralateral cervical lymph node metastasis. Acta Otolaryngol. 2015; 135 (5): 484-488.
23. Joo Yh, Park JO, Cho KJ et al. Relationship between preepiglotic space invasion and lymphatic metastasis in supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2014; 7 (3): 205-209.
24. Yang CJ, Kim DY, Lee JH et al. Prognostic value of total tumor volume in advanced-stage laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. J Surg Oncol. 2013; 108 (8): 509-515.
25. Wermker K, Belok F, Schipmann S et al. Prediction model for lymph node metastasis and recommendations for elective neck dissection in lip cancer. J Craniomaxillofac Surg. 2015; 43 (4): 545-552.

✉ Endereço para correspondência
Eduardo Cambruzzi
Av. Loureiro da Silva, 1500/1308
90.050-240 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3357-2164
💻 dudacambruzzi@yahoo.com.br

Recebido: 17/7/2015 – Aprovado: 30/8/2015