

RUI CARLOS SCANAVINI JÚNIOR

**ESTUDO DOS FATORES PROGNÓSTICOS DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR DE PELE DE CABEÇA
E PESCOÇO**

CAMPINAS

2005

RUI CARLOS SCANAVINI JÚNIOR

**ESTUDO DOS FATORES PROGNÓSTICOS DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR DE PELE DE CABEÇA
E PESCOÇO**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Cirurgia,
área de concentração em Cirurgia.*

ORIENTADOR: PROF. DR. ANTONIO SANTOS MARTINS

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sca61e Scanavini Júnior, Rui Carlos
Estudo dos fatores prognósticos do carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço / Rui Carlos Scavanini Júnior. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Antonio Santos Martins
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Pele. 3. Prognóstico. I. Martins, Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em ingles : A study of the prognostic factors of the squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck

Keywords: •Squamous cell carcinoma

- Skin
- Prognosis

Área de concentração : Cirurgia

Titulação : Mestrado

Banca examinadora: Prof Dr Antonio Santos Martins

Prof Dr Alfio José Tincani

Prof Dr Vergilius José Furtado de Araújo Filho

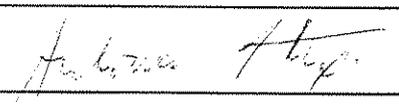
Data da defesa: 24/10/2005

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

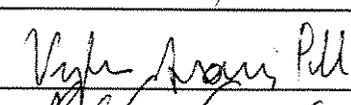
Orientador: Prof. Dr. Antonio Santos Martins

Membros:

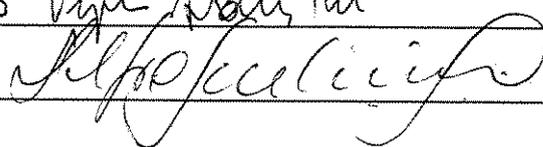
1. Prof. Dr. Antonio Santos Martins



2. Prof. Dr. Vergílius José Furtado de Araújo Filho



3. Prof. Dr. Álfio José Tincani



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 24/10/2005

079270000

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

aos meus pais, Rui e Maria,

*por me mostrarem a todo momento a importância e o valor da educação
por meio do seu mais eficiente artifício: o exemplo;*

à Adriana, minha amada esposa,

por seu incentivo em todos os aspectos de nossas vidas;

ao Arthur, meu filho,

pela luz radiante que projeta no meu caminho;

à família Scanavini,

*por me ensinar todos os dias de minha vida
o significado das relações entre pais, filhos e irmãos;*

à minha avó Sebastiana (in memoriam),

pela devoção de uma vida inteira.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou com a ajuda de muitas pessoas que, dificilmente poderiam ser nominalmente citadas, sem que se cometesse a injustiça do esquecimento. Agradeço a todos, e em especial:

ao meu orientador Prof. Dr. Antonio Santos Martins que, além da fundamental relevância na minha formação como médico e cirurgião, muito me estimulou ao longo de toda a pesquisa, com paciência e determinação, sendo para mim referência pessoal por mostrar como conciliar a atividade profissional de qualidade com a condição de pai e esposo dedicado;

ao Prof. Dr. Alfio José Tincani, por seu companheirismo, orientação e empenho nos anos de minha residência, tanto de cirurgia geral como de cirurgia de cabeça e pescoço;

à Prof^ª. Dra. Albina Altemani, pelo exemplo de rigor técnico e científico sempre demonstrado nos laudos e discussões acerca dos exames de anatomia patológica e por me ensinar, desde a graduação, a necessidade do estudo e da leitura para o aperfeiçoamento de nossa atividade profissional;

ao Prof. Dr. Nelson Adami Andreolo, pelos conselhos e exemplo constante de dedicação na atividade de docente e pesquisador da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP;

ao Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes, pela instrução na importância de se aprimorar a realização de trabalhos científicos;

ao Prof. Dr. Elinton Adami Chaim, pelo estímulo e compreensão na elaboração deste estudo;

aos médicos do Instituto de Anatomia Patológica de Bauru – ANATOM, em especial ao Dr. Cleverton Teixeira Soares, pelo apoio e assessoramento com as imagens de histologia que ilustram este trabalho;

à Prof^ª. Dra. Maria de Fátima Neves Sandrin, pela assessoria técnica e amizade espontânea;

ao Dr. Henrique José Vergili Silveira, pelas sugestões e companheirismo constante.

*“O artista sem talento não é nada,
mas o talento é nada sem trabalho”.*

Émile Zola (1840 – 1902), escritor francês.

	PÁG.
RESUMO	<i>xiv</i>
ABSTRACT	<i>xvi</i>
1- INTRODUÇÃO	18
2- OBJETIVOS	22
3- REVISÃO DA LITERATURA	24
4- MATERIAL E MÉTODOS	40
5- RESULTADOS	43
6- DISCUSSÃO	68
7- CONCLUSÃO	74
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
9- APÊNDICES	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
EUA	Estados Unidos da América
TNM	Classificação de tumores malignos
UICC	União Internacional Contra o Câncer
NIH	National Institute of Health
UV	Radiação ultravioleta
UV-A	Radiação ultravioleta A
UV-B	Radiação ultravioleta B
UV-C	Radiação ultravioleta C
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RL	Recidiva local
ET	Espessura tumoral
IPN	Invasão perineural
ML	Metástase linfática
MD	Metástase a distância
Ob	Óbito
G	Grau de diferenciação
IAL	Invasão angiolinfática
IPN-SIM	Presença de invasão perineural
G1	Grau 1
G2	Grau 2
G3	Grau 3
IPN-NÃO	Ausência de invasão perineural
IAL-SIM	Presença de invasão angiolinfática
IAL-NÃO	Ausência de invasão angiolinfática
TEF	Teste Exato de Fisher

A	Auricular
M	Malar
P	Palpebral
T	Temporal
F	Frontal
PN	Paranasal
N	Nasal
CA	Cervical anterior
CP	Cervical posterior
Me	Mentoniana
R	Ressecção
E	Enxerto
Re	Retalho
ACF	Acesso craniofacial
Par	Parotidectomia
EC	Esvaziamento cervical
Ex	Exenteração de órbita
ML-SIM	Presença de metástase linfática
ML-NÃO	Ausência de metástase linfática
RL-NÃO	Ausência de recidiva local
RL-SIM	Presença de recidiva local
MD-SIM	Presença de metástase a distância
MD-NÃO	Ausência de metástase a distância
Ob-SIM	Presença de órbita
Ob-NÃO	Ausência de órbita
NS	Não significativo

LISTA DE NOTAÇÕES

nm Nanômetro

mm Milímetro

cm Centímetro

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Resultados da análise estatística da relação entre os fatores histológicos e as variáveis da evolução do CEC de pele de cabeça e pescoço.....	62
Tabela 2- Resultados da análise estatística da relação entre as variáveis da evolução do CEC de pele de cabeça e pescoço.....	67
Tabela 3- Frequência absoluta da localização do tumor primário.....	86
Tabela 4- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo o grau de diferenciação e a presença de complicações.....	86
Tabela 5- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a espessura e a presença de complicações.....	87
Tabela 6- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a invasão perineural e a presença de complicações.....	87
Tabela 7- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a invasão angiolinfática e a presença de complicações.....	88
Tabela 8 - Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a recidiva local e a presença de complicações....	88
Tabela 9- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a metástase linfática e a presença de complicações.....	89
Tabela 10- Frequência absoluta de carcinomas espinocelulares de pele organizados segundo a metástase a distância e a presença de complicações.....	89

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Micrografia de carcinoma espinocelular de pele.....	25
Figura 2- Foto de ceratose actínica.....	30
Figura 3- Foto de carcinoma espinocelular de pavilhão auricular.....	31
Figura 4- Foto de carcinoma espinocelular cervical.....	31
Figura 5- Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo bem diferenciado – Grau I de Broders.....	37
Figura 6- Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo moderadamente diferenciado – Grau II de Broders.....	37
Figura 7- Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo pouco diferenciado – Grau III de Broders.....	37
Figura 8- Micrografia de invasão perineural no carcinoma perineural.....	38
Figura 9- Detalhe de micrografia de invasão perineural do carcinoma espinocelular de pele.....	38
Figura 10- Distribuição percentual em faixas etárias dos pacientes com carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço.....	44
Figura 11- Distribuição percentual dos locais do tumor primário.	45
Figura 12- Frequência percentual dos tipos de cirurgia.....	47
Figura 13- Frequência absoluta da metástase linfática de acordo com o grau de diferenciação.....	49
Figura 14- Frequência absoluta da recidiva local de acordo com o grau de diferenciação.....	50
Figura 15- Frequência absoluta da metástase a distância de acordo com o grau de diferenciação.....	50
Figura 16- Frequência absoluta de óbitos de acordo com o grau de diferenciação.....	51

Figura 17-	Frequência absoluta de metástase linfática de acordo com a espessura do tumor.....	52
Figura 18-	Frequência absoluta de óbitos de acordo com a espessura do tumor.....	53
Figura 19-	Frequência absoluta de recidiva local de acordo com a espessura do tumor.....	54
Figura 20-	Frequência absoluta de metástase a distância de acordo com a espessura do tumor.....	55
Figura 21-	Frequência absoluta de recidiva local e invasão perineural.....	56
Figura 22-	Frequência absoluta de metástase linfática e invasão perineural....	57
Figura 23-	Frequência absoluta de óbitos e invasão perineural.....	57
Figura 24-	Frequência absoluta de metástase a distância e invasão perineural.....	58
Figura 25-	Frequência absoluta de metástase linfática e invasão angiolinfática.....	59
Figura 26-	Frequência absoluta de metástase a distância e invasão angiolinfática.....	59
Figura 27-	Frequência absoluta de óbitos e invasão angiolinfática.....	60
Figura 28-	Frequência absoluta de recidiva local e invasão angiolinfática.....	61
Figura 29-	Frequência absoluta de recidiva local e metástase linfática.....	63
Figura 30-	Frequência absoluta de recidiva local e óbitos.....	64
Figura 31-	Frequência absoluta de recidiva local e metástase à distância.....	64
Figura 32-	Frequência absoluta de metástase linfática e óbito.....	65
Figura 33-	Frequência absoluta de metástase linfática e a distância.....	66
Figura 34-	Frequência absoluta de metástase a distância e óbito.....	66
Figura 35-	Micrografia de invasão angiolinfática.....	71

RESUMO



O carcinoma espinocelular ou de células escamosas constitui a segunda neoplasia de pele mais freqüente e apresenta índice de cura superior a 90%, quando tratado na fase mais inicial. Tumores maiores e uma pequena fração dos tumores iniciais costumam apresentar evolução desfavorável, representada pelas recidivas loco-regional e a distância, apesar do tratamento inicial. **Objetivo:** Identificar, por análise retrospectiva, os fatores histológicos e clínicos associados à evolução adversa, identificando os tumores de alto risco. **Material e método:** Foram analisados trinta e cinco prontuários de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo de cabeça e pescoço, sendo coletadas informações sobre espessura (milímetros), invasão perineural, grau de diferenciação e invasão angiolinfática. Realizou-se a análise estatística da associação desses fatores com as variáveis da evolução do CEC (recidiva local, metástase linfática, metástase a distância e óbito). Procedeu-se de forma similar na comparação das variáveis da evolução do CEC entre si. Admitiu-se diferença estatística de 5%. **Resultados:** Ocorreu associação estatística entre a recidiva local e invasão perineural; metástase linfática e invasão angiolinfática, espessura e invasão perineural; metástase a distância e invasão angiolinfática; óbito e invasão perineural, invasão angiolinfática, espessura tumoral. Entre as variáveis do CEC, verificou-se que a metástase linfática e a metástase a distância estiveram associadas ao óbito. **Conclusão:** Os fatores histológicos e clínicos observados na evolução permitem definir pacientes de alto risco para os quais o seguimento e novos protocolos terapêuticos prospectivos devem ser melhor estabelecidos.

Unitermos: Carcinoma de células escamosas, pele, prognóstico.

ABSTRACT



Squamous cell carcinoma represents the second most common cancer of the skin. Most of the patients, especially with the small tumors, can be cured at rates that exceed 90%. Larger tumors and a subset of the small ones will present substantial risk of recurrence. **Objective:** To identify, by retrospective analysis, histological and clinical features associated with recurrence and metastasis. **Material and method:** There were analyzed thirty five records of patients treated by surgery for squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck. From them we collected information about: tumor depth (millimeters), perineural invasion, grade (Broders) and angiolymphatic invasion. After that we verified the association of these features with the variants of prognosis: local recurrence, lymph node metastasis, distant metastasis and death caused by the disease. In a similar fashion we compared these variants of prognosis between them. Statistical significance was admitted at the level of 5%. **Results:** We found statistical significance between: *local recurrence* and perineural invasion; *lymph node metastasis* and perineural invasion, angiolymphatic invasion and depth; *distant metastasis* and angiolymphatic invasion; *death* and perineural invasion, depth and angiolymphatic invasion. Between the variants of prognosis we found association of death with distant and lymph node metastasis. **Conclusion:** Histological and clinical features of squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck may help to define high risk patients. Prospective protocols should be established for better treatment results in these patients.

Key words: Squamous cell carcinoma, skin, prognosis.

1- INTRODUÇÃO

O câncer de pele constitui a neoplasia maligna mais comum em humanos (BARKSDALE et al., 1997). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil também é o mais freqüente, correspondendo a 25% do total de tumores malignos (BRASIL, 1996-2004a), dos quais 95% são tumores não-melanocíticos e que abrangem carcinomas basocelulares (CBC) (70%) e espinocelulares (CEC) (25%) (BRASIL, 1996-2004a). Esses índices se aproximam dos registrados nos Estados Unidos, local em que correspondem a 80% e 20%, respectivamente (KWA et al., 1992). Os tumores melanocíticos compreendem os melanomas, tipo de neoplasia que atinge os melanócitos da pele (Brasil, 1996-2005).

O carcinoma espinocelular (CEC) ou epidermóide constitui uma neoplasia maligna que surge na epiderme e atinge os queratinócitos (BRASIL, 1996-2004a). O aumento de sua incidência tem sido constatado em diversos países da Europa e também na Austrália (STROM e YAMAMURA, 1997). Estudos longitudinais realizados nos EUA e Canadá demonstraram crescimento de 50 a 200% na incidência do CEC nos últimos trinta anos (GLASS e HOOVER, 1989; GALLAGHER et al., 1990), níveis considerados alarmantes por CHERPELIS et al. (2002). Nos EUA, a despeito da pesquisa intensiva, a causa desse aumento dos cânceres espinocelulares permanece sem esclarecimento (ALBERT e OSTHEIMER, 2002), contudo algumas hipóteses já foram elaboradas. De acordo com BARKSDALE et al. (1997), presume-se que dois fatores estão relacionados ao aumento: alterações nos hábitos de exposição ao sol e a depleção no ozônio estratosférico. Admitem que o hábito de se expor ao sol, voluntariamente, para fins estéticos e a exposição ocupacional muito contribuíram para a expansão dessa doença, que tem sido observada nos últimos quarenta anos. De fato, o fator de risco mais importante associado à etiologia desses tumores é a exposição solar (BRASIL, 1996-2004a), cuja ação é relevante principalmente em indivíduos de pele clara. Informações relativas à população de pele branca residente em países tropicais indicam que estas apresentam os mais altos níveis de ocorrência, como é o caso da Austrália, país de maior incidência de câncer de pele do mundo e no qual o CEC apresenta índice de 200 casos novos por ano por 100 000 habitantes (PETTER e HAUSTEIN, 2000). Outro fator apontado como relevante no aumento da incidência consiste na diminuição da camada de ozônio, permitindo maior intensidade dos níveis de radiação solar. Tendo em vista as áreas de exposição da pele ao sol, a localização mais freqüente destes tumores é a região da cabeça e pescoço, seguida das

mãos, braços e pernas (Du VIVIER e McKEE, 1993; LESHIN e WHITE, 1996). Segundo GALLAGHER et al., (1990), MARKS (1995), GLOESTER e BRODLAND (1996), outro fator que poderia contribuir para o crescimento do número de casos de CEC é o aumento da expectativa de vida e conseqüente exposição crônica a substâncias carcinogênicas.

A mortalidade devida ao CEC é de 1.000 a 2.000 óbitos por ano nos EUA, um indicador de que, apesar da alta incidência, a mortalidade destes tumores é baixa por causa da facilidade do diagnóstico precoce destes tumores (BRASIL, 1996-2004a; 1996-2005), já que ocorrem na forma de lesões iniciais de pele normalmente expostas. Apesar da baixa mortalidade, os CEC apresentam alta morbidade e podem provocar incapacitação por desfiguramento (POULSEN et al., 2003). Além disso, o carcinoma espinocelular tem comportamento biológico que permite, além da recorrência local, a ocorrência de metástases linfáticas e em órgãos a distância (CHERPELIS et al., 2002). A análise dos resultados de trabalhos sobre tumores, em geral, demonstra a existência de índices de 8% para recidiva local e 5% para metástases em cinco anos (ROWE et al., 1992; CZARNECKI et al., 1994; JACKSON, 1995). A ocorrência das metástases, muitas vezes, é responsável pelo insucesso do tratamento, sendo inclusive causa de óbito, maior destruição tecidual, disfunção do órgão e mortalidade (NGUYEN, 2004). Pacientes com doença metastática regional apresentam sobrevida inferior a 20% em dez anos e, se a metástase se faz em órgãos a distância, a sobrevida se reduz para menos de 10% (EPSTEIN et al., 1968; KWA et al., 1992). Um fator considerado relevante na ocorrência de recidivas e metástases consiste no tamanho da extensão, e já se constatou que tumores maiores que dois centímetros apresentam o dobro de risco de recorrência (JOHNSON et al., 1992; ROWE et al., 1992).

Outros fatores que também estão relacionados ao prognóstico são a localização, associação com imunossupressão, fatores histológicos como espessura de invasão vertical, invasão perineural, invasão angiolímfática, grau de diferenciação e associação com a ocorrência em locais onde a pele está cronicamente doente, por exemplo, nas áreas de cicatrizes e queimaduras (CHERPELIS et al., 2002). Segundo PETTER e HAUSTEIN (2000), o aumento da incidência, a agressividade do tumor e sua capacidade metastática justificam a necessidade do estabelecimento de parâmetros relevantes para o prognóstico.

Tendo em vista o desconhecimento de quais aspectos contribuem de forma mais relevante para a composição do complexo quadro de complicações na evolução do CEC, decidiu-se elaborar um estudo cujo objetivo é analisar fatores clínicos e histológicos suspeitos de serem determinantes de pior prognóstico no carcinoma espinocelular cutâneo de cabeça e pescoço. O intuito mais abrangente desse estudo é traçar um perfil anátomo-patológico que possibilite classificar os pacientes que necessitarão de maior vigilância no seguimento, bem como melhor planejamento de estudos prospectivos, de forma a agregar opções terapêuticas que permitam melhor controle da doença.

3- REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Carcinoma espinocelular (CEC)

O carcinoma espinocelular da pele (CEC) ou epidermóide constitui uma neoplasia maligna que afeta os queratinócitos da epiderme (BRASIL, 1996-2004a). Os CEC são tumores malignos classificados como não-melanocíticos e, juntamente com os carcinomas basocelulares, constituem os cânceres mais comuns em humanos (BARKSDALE et al., 1997). Os tumores não-melanocíticos constituem uma categoria que engloba todos os tipos de cânceres de pele, excetuando os melanomas, tumores dos melanócitos, células da epiderme (BRASIL, 1996-2004a).

3.1.1- Definição e classificação geral

Histologicamente, o carcinoma espinocelular é definido como uma proliferação maligna de células epidérmicas que retêm características variáveis da epiderme suprabasal normal (MURPHY e ELDER, 1991). Células poligonais atravessam a junção dermo-epidérmica com lóbulos de células normais e anaplásicas com núcleos hipercrômicos, mitoses atípicas, graus variados de queratinização e perda das junções intercelulares (MURPHY e ELDER, 1991) (figura 1).

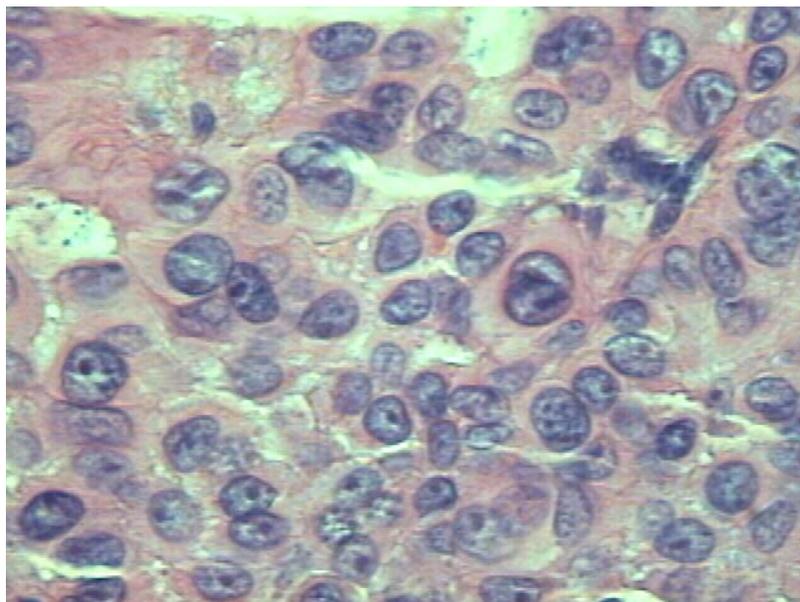


Figura 1- Micrografia de carcinoma espinocelular de pele (400X-HE). Foto: Instituto de Anatomia Patológica de Bauru – ANATOM.

A caracterização dos tumores pode ser realizada de acordo com diversas bases importantes na evolução da doença: localização anatômica, extensão clínica e patológica, duração dos sinais e sintomas, sexo, idade do paciente, características histológicas, entre outras. O Sistema TNM - Classificação dos Tumores Malignos — (*Classification of Malignant Tumours*), desenvolvido e publicado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e que realiza a classificação de tumores malignos e descrição anatômica, utiliza como critério para a formação de grupos a extensão anatômica da doença determinada pelos aspectos clínicos e histopatológicos (BRASIL, 2004). Este sistema não é freqüentemente utilizado na literatura sobre o CEC (GRIFFITHS et al., 2002), entretanto, segundo PETTER e HAUSTEIN (2000), quando aplicado aos carcinomas espinocelulares cutâneos, pode ser suplementado pelos parâmetros histológicos que permitem acurácia na classificação entre tumores de alta e baixa malignidade.

3.1.2- Epidemiologia

A incidência de tumores malignos de pele não-melanocíticos atinge, no Brasil, aproximadamente, 50 casos novos por 100.000 habitantes ao ano (BRASIL, 1996-2004a). Este valor é superior aos 40 casos novos por 100.000 habitantes que ocorrem anualmente nos EUA (PETTER e HAUSTEIN, 2000), país onde se estima a incidência de, aproximadamente, 1,3 milhões de casos ao ano (ALAM e RATNER, 2001). No Brasil, aproximadamente, 70% dos tumores não-melanocíticos correspondem ao carcinoma basocelular e 25% ao espinocelular (INCA, 1996-2004a), o que corresponde a cerca de 20.000 casos novos por ano.

A incidência do CEC está diretamente associada à exposição solar, o principal fator de risco do câncer de pele, e dobra a cada oito a dez graus de diminuição de latitude, atingindo, portanto, altos índices no nível do Equador (JOHNSON et al., 1992).

O CEC ocorre, predominantemente, em pessoas acima de cinquenta anos, de tal modo que, ao se ajustarem os índices por idade, verifica-se que a incidência passa a 100-150 por 100.000 habitantes nos EUA, localidade em que a incidência entre pessoas

acima de 75 anos é dez vezes maior do que o índice geral (ALAM e RATNER, 2001). Nos EUA, os estudos que relatam o aumento nos índices de CEC não apresentam consenso, visto que uma análise realizada pelo programa de seguros de saúde da região noroeste indicou que, no período entre 1960 e 1980, a incidência de CEC ajustada por idade aumentou 2,6 vezes para homens e 3,1 vezes para as mulheres (GLASS e HOVER, 1989). Por outro lado, o estudo realizado entre os anos de 1985 e 1996, no sudoeste do Arizona, mostrou que os índices ajustados por idade não aumentaram tão rapidamente tanto para o CBC quanto para o CEC (HARRIS et al., 2001). Na Austrália, o aumento de CEC correspondeu a cerca de 93% entre os anos de 1985 a 1995, um valor muito superior aos 20% de aumento dos CBC (STAPLE et al., 1998).

3.1.3- Etiologia e fatores de risco

Segundo o Instituto Nacional de Saúde (*National Institute of Health - NIH*) dos Estados Unidos (EUA, 2004), acima de 90% dos cânceres de pele ocorrem em áreas da pele regularmente expostas à luz do sol ou outra forma de radiação ultravioleta (UV), constituindo esta última, o principal fator etiológico do CEC (KRAEMER et al., 1987; BRASIL, 1996-2004b). A associação entre exposição à luz do sol e câncer de pele foi estabelecida pioneiramente por Paul Gerson Unna, em 1894, quando descreveu alterações histológicas pré-cancerosas da pele de marinheiros (ALBERT e OSTHEIMER, 2002).

A radiação UV faz parte do espectro eletromagnético na faixa entre 200 e 400 nanômetros (nm), e a que chega normalmente à Terra divide-se em dois tipos: ultravioleta A (UV-A), correspondente ao comprimento de onda entre 320 a 400 nm; e ultravioleta B (UV-B), correspondente aos comprimentos de onda entre 280 a 320 nm. A radiação UV-B é considerada a mais danosa por ser o principal responsável pelo efeito cancerígeno (RUNDEL, 1983) e, ao contrário da radiação UV-A, sua incidência aumenta muito no verão, principalmente nos horários entre 10 e 16 horas, quando atinge o seu nível máximo. Os raios ultravioleta induzem mutações no DNA, induzindo especialmente a formação de dímeros de timidina no gene supressor p-53 e a falha no reparo dessas mutações pode levar à formação das neoplasias (GROSSMAN e LEFFELL, 1997; ALAM e RATNER, 2001).

De forma geral, a radiação ultravioleta se altera dependendo da hora do dia, do dia do ano, da latitude e espessura da camada de ozônio. Esses quatro parâmetros foram utilizados para compor o cálculo do índice solar, um indicador criado com a finalidade de se realizar a educação pública sobre os riscos da exposição à luz solar e, conseqüentemente, a prevenção do câncer de pele nos EUA (JUCHEM et al., 1998). A radiação ultravioleta C (comprimento de onda entre 100 e 280 nm) não chega a atingir a superfície da Terra porque é filtrada pela camada de ozônio na estratosfera, que exerce, portanto, efeito protetor. A depleção dessa camada gasosa tem sido associada com a maior exposição de luz ultravioleta de todos os tipos (UV-A, UV-B e UV-C) (CZARNECKI, 1991). Atualmente estima-se que, para cada 1% de decréscimo na camada de ozônio, ocorram 2,3% de aumento na incidência de neoplasias malignas de pele – melanocíticas e não-melanocíticas (KRICKER et al., 1993).

A exposição voluntária ao sol tem ocorrido em maior escala nos últimos cinqüenta anos associada aos fatores recreacionais e estéticos, uma vez que o tom de pele mais “bronzado” é valorizado em termos de atributo de beleza física. Os fatores ocupacionais também contribuem para a exposição ao sol e suas conseqüências podem ser observadas entre imigrantes descendentes de europeus, trabalhadores da zona rural do nosso país e em outros locais de latitude tropical ou equatorial, como é o caso da Austrália, país que apresenta a maior incidência de neoplasia maligna de pele (BRASIL, 1996-2005).

Segundo BROOKES (1980), outros agentes externos também estão associados à etiologia do carcinoma espinocelular e incluem exposição à radiação ionizante, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, arsênico usado em pesticidas, principalmente na Ásia. A incidência real dos casos atribuídos a essas substâncias é desconhecida (BROOKES, 1980).

O fator mais importante inerente ao indivíduo é a cor da pele, uma característica que resulta dos níveis de concentração de melanina, substância que exerce efeito protetor contra os efeitos da radiação solar. Dessa forma, indivíduos muito brancos, que se expõem à radiação solar com altos níveis de ultravioleta por um período longo da vida, são os mais suscetíveis a desenvolver neoplasias malignas da pele (JOHNSON et al., 1992). Sendo assim, os indivíduos negros, que apresentam grande quantidade de melanina na pele,

raramente desenvolvem este tipo de câncer. Os cânceres de pele, em geral, são comuns em pessoas que possuem pele clara, olhos verdes ou azuis e cabelos claros ou ruivos (EUA, 2004).

Entre os fatores intrínsecos ao paciente, é relevante a imunossupressão, um aspecto extensivamente estudado entre transplantados renais, os quais, segundo HARTEVELT et al. (1990), apresentam após vinte anos do transplante, risco de aproximadamente 40% de desenvolver carcinoma de pele não-melanocítico; índice semelhante observado após sete anos de transplante cardíaco (ESPAÑA et al., 1995). Além da imunossupressão, ocorre associação com infecções do Papiloma Vírus (HPV), especialmente os subtipos 6, 11, 16 e 18 (KAWASHIMA et al., 1990; ALAM e RATNER, 2001). O maior risco de carcinomas está também associado às doenças cutâneas: xeroderma pigmentoso (KRAEMER et al., 1987), epidermodisplasia verruciforme (KWA et al., 1992) e albinismo (ALBERT e WEINSCTOCK, 2003). No caso do carcinoma espinocelular, constituem elementos de maior risco as lesões crônicas de pele como as cicatrizes de queimaduras, osteomielite, dermatite por radiação e úlceras crônicas (ROWE et al., 1992).

3.1.4- Diagnóstico

A apresentação clínica do CEC depende da localização e do tipo de lesão precursora. A mais freqüentemente associada é a ceratose actínica (figura 2), lesão elevada, áspera, de coloração variável e que pode apresentar a mesma tonalidade da pele normal, rósea ou parda. Ocorrendo principalmente em áreas expostas ao sol, habitualmente a ceratose actínica é considerada lesão pré-câncer, contudo, segundo HEAPHY e ACKERMAN (2000), pode ser considerada um CEC superficial. Indivíduos com múltiplas lesões desse tipo apresentam risco em torno de 6 a 10% de desenvolver, pelo menos, um carcinoma espinocelular (SALASCHE, 2000).

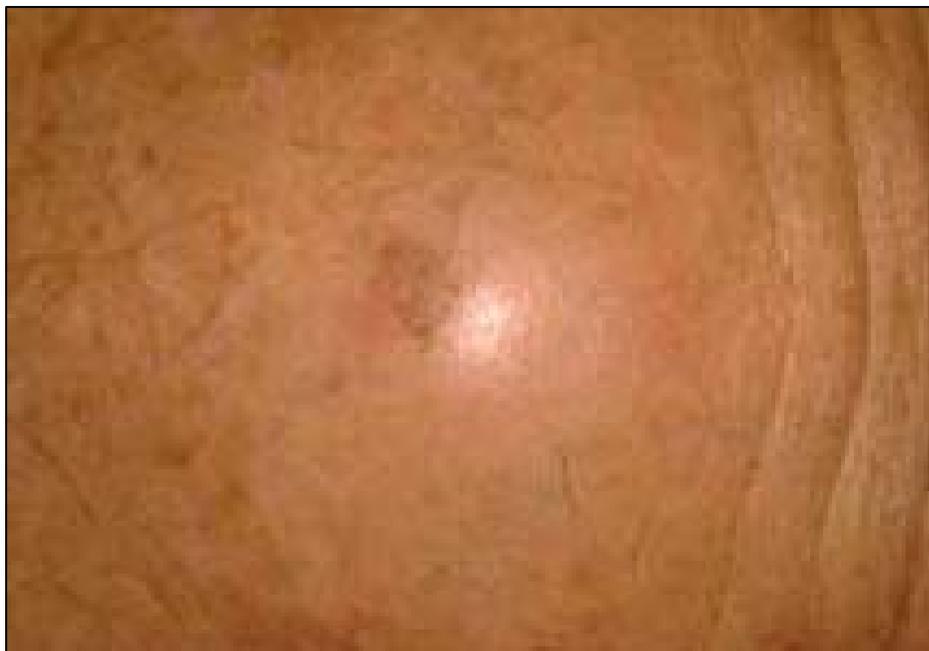


Figura 2- Foto de ceratose actínica.

As lesões do CEC estão geralmente limitadas a uma área discreta e a sua localização mais freqüente das lesões é a região da cabeça e pescoço (figuras 3 e 4), seguida do tronco (GRAY et al., 1997). Ocorrem na forma de pápulas ou placas (RINKER et al., 2001) endurecidas, inicialmente móveis, de cor avermelhada com ou sem ulceração. A textura da superfície pode parecer também áspera e, com freqüência, o paciente descreve as lesões como feridas, pruriginosas ou doloridas que não cicatrizam e sangram quando ocorrem pequenos traumas (JOHNSON et al., 1992).



Figura 3- Foto de carcinoma espinocelular de pavilhão auricular.



Figura 4- Foto de carcinoma espinocelular cervical.

O diagnóstico de certeza do CEC é realizado por meio de biópsia incisional. Normalmente o “punch” é suficiente, exceto nas lesões em cicatrizes e ulcerações que requerem amostra tissular mais representativa para a realização do diagnóstico diferencial com hiperplasia pseudoepiteliomatosa, uma condição benigna e que pode ocorrer nas bordas de lesões crônicas (McDONALD et al., 2001).

O tumor epidermóide, além de promover invasão local, apresenta potencial de disseminação linfática na maioria das vezes, porém pode ocorrer também em órgãos a distância. Por causa desse fator, recomenda-se que o exame físico do paciente portador de CEC de pele deva incluir a palpação dos linfonodos das cadeias responsáveis pela drenagem do sítio primário da lesão, o que significa examinar, na cabeça e pescoço, a região parotídea e cervical; nos membros superiores e tronco, a região axilar; e nos membros inferiores, a região inguinal.

3.1.5- Evolução e tratamento

O carcinoma espinocelular apresenta potencial para recorrer, através de metástase loco regional para linfonodos e para órgãos a distância (RINKER et al., 2001). A média de recorrência local é de cerca de 3 a 18% com seguimento maior ou igual a cinco anos para todas as modalidades de tratamento (BARKSDALE et al., 1997). Segundo LEVER e FARR (1994), o CEC cutâneo apresenta metástase em 2 a 3% dos casos. Esse risco varia, dependendo da área atingida e estima-se que para os lábios e orelhas o risco é de 10 a 15%, e de 2% em outras áreas expostas ao sol (MARKS, 1995). Em relação às orelhas, em estudo realizado por WEINSTOCK et al. (1991) sobre mortes causadas por CEC no período de 1979 a 1987, verificou-se que a localização auricular ocorreu em 47% dos tumores.

O tratamento considerado padrão é cirúrgico e consiste na ressecção do tumor com margens de segurança mínimas de 0,5 cm e que podem ser maiores, chegando até um centímetro, dependendo de fatores como tamanho, padrão de invasão tumoral e grau de diferenciação histológica (BRODLAND e ZITELLI, 1992). RINKER et al. (2001), ao estudarem o CEC, sugeriram a importância de se identificar os tumores mais agressivos e que requerem, portanto, seguimento mais estreito e a realização de outros tratamentos como cirurgia micrográfica, linfadenectomia ou radioterapia.

A cirurgia micrográfica de Mohs é referida por vários autores como a melhor opção para tumores recidivados ou mais agressivos (ROBINS et al., 1981; ALAM e RATNER, 2001), contudo apresenta custo elevado quando comparada à cirurgia convencional e limitações quando o padrão de invasão mostra focos de neoplasia

não-contíguas (McDONALD et al., 2001). De acordo com GRIFFITHS et al. (2002), não foram encontradas evidências de que a cirurgia de Mohs tenha melhor resultado prognóstico que a cirurgia convencional quando se considera a espessura tumoral.

Além da ressecção existem tratamentos medicamentosos como: a) aplicação tópica de 5-fluoracil na concentração de 1 a 20%, por três a quatro semanas para lesões muito superficiais, realizada sob rigorosa vigilância, em virtude da ocorrência de níveis elevados de falha (McDONALD et al., 2001); b) injeção intralesional de interferon alfa 2 um tratamento que apresenta custo elevado, efeitos colaterais sistêmicos significativos e evidências que sugerem menor eficácia nos resultados a longo prazo (STADLER, 1989).

As outras opções de tratamento atualmente em uso incluem também outros procedimentos como crioterapia, eletrodissecção e curetagem, técnicas indicadas na literatura para pacientes com tumores pequenos (até 1 cm) (CHERNORSKY, 1978). A criocirurgia com nitrogênio líquido consiste em um recurso que apresenta resultados de cura de 97,3% para tumores pequenos de 0,5 a 1,5 cm (GRAHAM e CLARK, 1990). A eletrodissecção e curetagem apresentam resultados de cura de 96% para tumores pequenos e mais superficiais (HONEYCUT e JANSEN, 1973), porém, para tumores mais agressivos, esta técnica apresenta resultados menos satisfatórios (GREKIN e SALMON, 1998). Os tumores maiores ou recidivados apresentam menores índices de cura com esses procedimentos (GREKIN e SALMON, 1998) e requerem maior atenção na avaliação anátomo patológica. Nesses casos, os procedimentos mais recomendados são a cirurgia convencional de excisão com margens, controle com congelamento e cirurgia de MOHS (GRIFFITHS et al., 2002). As margens usualmente recomendadas para tumores de até 2 cm, bem diferenciados, e que não chegam a atingir o tecido subcutâneo são de 4 mm, para oferecer chance de 95% de margens adequadamente livres. Para tumores maiores, menos diferenciados e localizados em sítios associados a maiores chances de recorrência, recomenda-se 6 mm (BRODLAND e ZITELLI (1992).

Metástases linfáticas ocorrem em índices de 5,2% que, ajustados por localização, têm-se 11% para pavilhão auricular e 13,7% para lábio (ROWE et al., 1992). A combinação de outros fatores como baixo grau de diferenciação, maior espessura, invasão perineural e invasão angiolinfática pode fazer esses índices ultrapassarem 30%

(KWA et al., 1992; JOHNSON et al., 1992; BRODLAND e ZITELLI, 1992; HOLMQVIST e ROENIGK, 1998). Os primeiros dois anos após o tratamento do tumor primário representam o período de maior risco, visto que cerca de 80% das metástases ganglionares manifestam-se neste período (JOL et al., 2003). O tratamento mais freqüentemente indicado da doença metastática consiste no esvaziamento cervical, com a realização ou não de parotidectomia a depender da localização, associado à radioterapia adjuvante para obtenção de melhores resultados de controle loco regional (CHUA et al., 2002; VENESS et al., 2003; PALME et al., 2003). Nesses casos, a sobrevivência em dez anos varia de 20 a 60% (TAVIN e PERSKY, 1996; DINEHART et al., 1997; ALAM e RATNER, 2001; PALME et al., 2003).

Metástases em órgãos a distância ocorrem em incidência menor que as loco regionais. Cerca de 85% dos tumores metastáticos fazem-nas para linfonodos regionais e apenas 15% envolvem outros órgãos, dos quais os mais freqüentes são pulmão, fígado, cérebro e ossos (DINEHART e POLLACK, 1989; KWA et al., 1992; JOHNSON et al., 1992; ALAM e RATNER, 2001). As opções de tratamento disponíveis para esses casos, atualmente, incluem: quimioterapia tradicional, retinóides para uso sistêmico, interferon e radioterapia. A quimioterapia tradicional é baseada na cis-platina, em esquema de associação ao 5-fluoracil, bleomicina ou doxorubicina (GUTHRIE, 1990; SADEK, 1990), e oferecem apenas efeito paliativo. O uso de retinóides sistêmicos tem sido reportado como de efeito modulador, sendo capaz de provocar regressão temporária do tumor (LIPPMAN e MEYSKENS, 1987). O uso dos retinóides, bem como de imunomoduladores como interferon, ainda permanece em pesquisa para protocolos muito seletivos e sua eficácia ainda está por ser melhor determinada (LIPPMAN, 1996; ALAM e RATNER, 2001).

3.1.6- Fatores prognósticos

Os fatores determinantes do risco de recorrência, metástase e desenvolvimento de tumores de pele subsequentes ao tumor primário constituem alvo de extensa literatura publicada nos últimos quinze anos. Os principais fatores relacionam-se aos aspectos

anatômicos, histológicos e moleculares do tumor, além daqueles relativos ao paciente, como referido anteriormente por BARKSDALE et al. (1997), entre outros autores.

3.1.6.1- Fatores anatômicos

a. Localização do tumor - Segundo BARKSDALE et al. (1997), a localização do tumor pode afetar o prognóstico. Uma região associada à pior evolução consiste na área compreendida pelo pavilhão auricular JOHNSON et al. (1992) e periauricular. LEE et al. (1996) concluíram que, mesmo para tumores de tamanho pequeno (menores que 2 cm), ocorreram 30% de metástases para tumores localizados no pavilhão e área periauricular (figuras 3 e 4). Em outros estudos sobre os fatores prognósticos relacionados à metástase linfática, esse sítio também aparece com frequência significativa (TAVIN e PERSKY, 1996).

b. Tamanho do tumor - ROWE et al. (1992), enfatizaram que, quando o tumor excede a 2 cm, está associado aos níveis de recidiva local duas vezes maior e que podem ser até três vezes mais frequentes no caso das metástases. PETTER e HAUSTEIN (2000), após estudarem 184 pacientes com CEC cutâneo, concluíram que o diâmetro do tumor (categoria T) é importante na evolução da doença, e que o microestadiamento histológico e graduação aumentam a acurácia da avaliação do prognóstico, especialmente para carcinomas da categoria T1 (até 2,0 cm de extensão) serem classificados como alto ou baixo risco.

c. Associação com cicatriz prévia - Os tumores que se desenvolvem sobre áreas de lesões prévias, como cicatrizes e queimaduras estão associados ao maior risco de recidiva e metástase, sendo que para esta última atingem-se valores em torno de até 40% (NOVICK et al., 1977).

3.1.6.2- Fatores histológicos

De forma geral, os fatores histológicos com importância prognóstica incluem o tamanho do tumor, grau de diferenciação histológica do tumor, os subtipos histológicos e a invasão perineural (BARKSDALE et al., 1997; RINKER et al., 2001). Outros autores, como PETER e HAUSTEIN (2000), enumeraram fatores histopatológicos como índice mitótico, padrão de crescimento, nível de invasão na profundidade medido através da determinação da espessura e grau de diferenciação como aspectos de importância fundamental no microestadiamento.

CHERPELIS et al. (2002) também estudaram a evolução de CEC com metástases. Para tanto, compararam dois grupos de pacientes tratados por carcinoma espinocelular em um período de seguimento de dez anos: um deles apresentou metástase na evolução e o outro não. Durante o mesmo período de seguimento, verificaram que os fatores relevantes nesta ocorrência foram o padrão de crescimento, a invasão perineural, a ocorrência de acantólise e a associação com recidiva local. De modo contrário a outras séries, não encontraram diferença estatística na ocorrência de metástase quando correlacionada aos fatores de localização e espessura.

a. Grau citológico - o grau citológico de diferenciação está relacionado à recidiva local (RL) e foi introduzido por BRODERS (1920), utilizando como base principal o nível de pleomorfismo nuclear e maturação citoplasmática através da queratinização. Com tais referenciais, Broders criou uma escala que pode ser expressa de 1 a 3, ou por conceitos de “bem”, “moderadamente” ou “pouco diferenciado”, respectivamente (figuras 5-7). IMMERMANN et al. (1983) registraram recidiva local três vezes maior para tumores pouco diferenciados (grau 3) quando comparados aos bem diferenciados (grau 1). ROWE et al. (1992) descreveram que para tumores pouco diferenciados ou grau 3 ocorre a recidiva em torno de 30% e estado livre de doença após cinco anos de tratamento em torno de 61%. Esses resultados contrastam com os bem diferenciados ou grau 1 que, para os mesmos parâmetros, apresentaram valores de 13% e 94%, respectivamente.

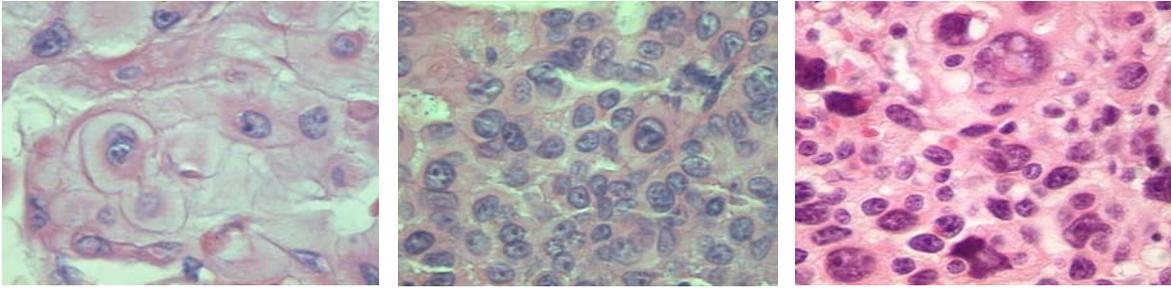


Figura 5- Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo bem diferenciado – Grau I de BRODERS; 6. Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo moderadamente diferenciado – Grau II de BRODERS; 7. Micrografia de carcinoma espinocelular cutâneo pouco diferenciado – Grau III de BRODERS. (400X-HE). Fotos: Instituto de Anatomia Patológica de Bauru ANATOM.

b. Espessura tumoral (ET) - A profundidade da invasão é um fator prognóstico bem estabelecido. A espessura dos CEC, assim como nos melanomas, é um fator avaliado pela medida em milímetros ou pela determinação do nível dérmico de invasão. O risco de metástase linfática parece ser superior para tumores com espessura maior ou igual a 4 mm ou que atingem a derme reticular (IMMERMAN et al., 1983; FRIERSON e COOPER, 1986; FRIEDMAN, 1992).

c. Invasão perineural (IPN) - A invasão perineural constitui um fator que vem ganhando crescente importância nos estudos e que foi bem demonstrado como adverso nos trabalhos de GOEPFERT et al. (1984), ROWE et al. (1992) e LAWRENCE et al. (1995). Os resultados dos estudos indicam que a IPN parece contribuir para um maior risco de metástases linfáticas e recidiva local, com impacto na sobrevida, como referido por JOHNSON et al. (1992). A invasão perineural consiste em um fator que, na maioria das vezes, é clinicamente inaparente e mesmo a análise histológica (figuras 8 e 9), muitas vezes, encontra dificuldades para o diagnóstico antes de um envolvimento tecidual mais extenso. Admite-se que ocorra em torno de 5% nos CEC cutâneos (JOHNSON et al., 1992), porém a mortalidade associada a esse subgrupo é notadamente maior, chegando a quase 50% em dois anos em algumas séries (BALLANTYNE et al., 1963; GOEPFERT et al., 1984).

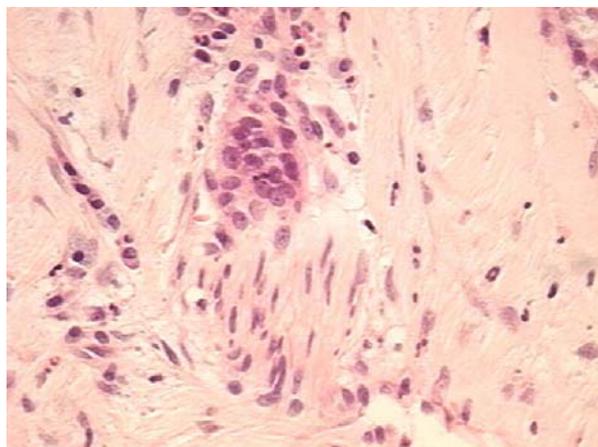


Figura 8- Micrografia de invasão neural no carcinoma espinocelular de pele (100X).

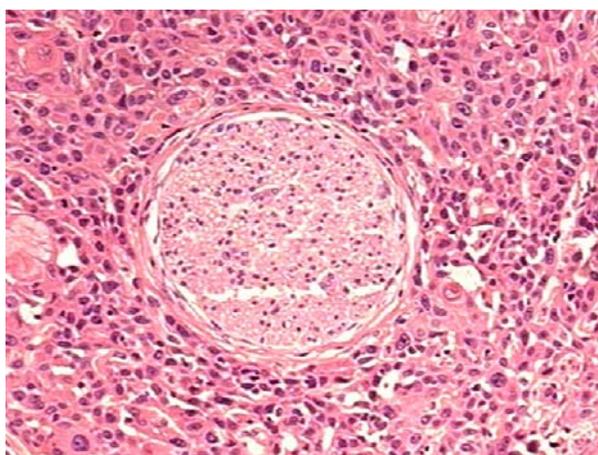


Figura 9- Detalhe de micrografia de invasão neural no carcinoma espinocelular de pele (200X). Fotos: Instituto de Anatomia Patológica de Bauru ANATOM.

d. Subtipos histológicos - Segundo RINKER et al. (2001), o subtipo histológico é considerado fator prognóstico relevante e, em seu estudo de revisão sobre o tema, além de caracterizarem cada subtipo clinicamente, também discorreram sobre os aspectos histológicos, diagnóstico e os riscos de recorrência e metástase que variam entre os mesmos. Entre os subtipos histológicos de prognóstico mais desfavorável tem-se o carcinoma espinocelular adenóide ou acantolítico e o carcinoma espinocelular desmoplásico (RINKER et al., 2001).

3.1.6.3- Fatores moleculares

Os fatores relacionados à biologia molecular que permitem distinção entre tumores mais e menos agressivos ainda não estão determinados. Apesar de as mutações no gene p-53 induzidas pela radiação ultravioleta constituírem o efeito inicial que parece promover a carcinogênese (CAMPBELL et al., 1993, GROSSMAN e LEFFELL, 1997), o nível de expressão do p-53 não parece ter correlação com estadiamento ou grau de diferenciação (RHIM et al., 1995). Deleções são observadas com frequência nos cromossomos 9p, 13q, 17p, 17q e 3p, sugerindo que genes nestes sítios devam ter papel importante na biopatologia dos CEC de pele (QUINN e REES, 1994).

3.1.6.4- Fatores relativos ao paciente

a. Imunossupressão - Este fator foi sugerido quando se observou que, em pacientes submetidos à imunossupressão por longos períodos, ocorreu redução em duas a três décadas na faixa etária mais comum de aparecimento destas neoplasias e taxa de metástases que ultrapassa 10% (TURNER e CALLEN, 1981; ROWE et al., 1992);

b. Cor da pele - O risco de desenvolvimento de câncer de pele é maior para a população branca de alto risco (JUCHEM et al., 1998).

2- OBJETIVOS

Determinar, por meio de estudo retrospectivo, o valor dos fatores histológicos e dos relativos às complicações do carcinoma espinocelular de pele (recidiva local, recidiva regional, recidiva a distância e óbito) na evolução da doença e sua relação com a sobrevivência dos pacientes.

4- MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo se constituiu em uma análise retrospectiva de prontuários de pacientes submetidos à ressecção de carcinoma espinocelular de pele da região de cabeça e pescoço.

4.1- Pacientes

Foram analisados 35 prontuários de pacientes operados entre os anos de 1990 a 1997 pelo serviço da disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Para a constituição da amostra, foram utilizados os critérios de inclusão relacionados abaixo.

4.1.1- Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram os seguintes:

- a. seguimento de cinco anos no pós-operatório documentado regularmente para os pacientes vivos neste período;
- b. realização do tratamento do tumor primário desde o início pela equipe da disciplina;
- c. extensão do tumor que excede dois centímetros no seu maior diâmetro;
- d. margens livres de comprometimento no exame histológico do espécime do tumor primário;
- e. ausência de história de imunossupressão.

4.2- Procedimento

4.2.1- Análise dos prontuários

Após a seleção dos prontuários de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de acordo com os critérios de inclusão, procedeu-se a análise destinada à caracterização dos pacientes, anotando-se a idade dos mesmos no início do período estudado. Na seqüência, foram coletadas informações sobre os fatores clínicos: localização extensão do tumor primário e tipo de cirurgia realizada.

Foram elencadas, como variáveis do estudo, as complicações relativas à evolução adversa do carcinoma espinocelular cutâneo: recidiva local (RL), metástase linfática (ML); metástase a distância (MD); óbito causado pela doença (Ob).

Com a finalidade de se identificar os fatores histológicos que contribuíram significativamente para a ocorrência de complicações na evolução do CEC de cabeça e pescoço, foram selecionados os fatores histológicos: espessura tumoral, grau de diferenciação, invasão perineural, invasão angiolinfática, conforme detalhado a seguir.

A **espessura tumoral** (ET) foi expressa em milímetros (mm) e subdividida em três categorias: tumores que mediam 2 a 3 mm, 4 a 5 mm e maiores ou iguais a 6 mm.

O **grau de diferenciação** (G) adotado foi o de BRODERS e expresso em números ordinais e também em texto, quando necessário, e classificado em três categorias ou grupos: Grau 1 ou G1 – bem diferenciados, Grau 2 ou G2 – moderadamente diferenciados, Grau 3 ou G3 – pouco diferenciados.

A **invasão perineural** (IPN) e **invasão angiolinfática** (IAL) foram anotadas de acordo com a presença ou ausência em cada caso (IPN-SIM ou IPN-NÃO; IAL-SIM ou IAL-NÃO).

4.2.2- Análise estatística

Após a coleta dos dados, realizou-se o procedimento estatístico, verificando-se a possível associação dos fatores histológicos com as variáveis relativas às complicações da evolução do CEC de pele. A seguir, verificou-se a relação dos fatores de complicação entre si.

O teste selecionado para tal tarefa foi o Teste Exato de FISHER (TEF) (FLEISS, 1981; FONSECA e MARTINS, 1994; STOKES et al., 2000), e a análise estatística foi realizada pela equipe da ESTAT JÚNIOR – IMECC/UNICAMP. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, existiu associação entre as variáveis comparadas quando o p-valor do teste foi menor que 0,05.

5- RESULTADOS

5.1- Caracterização da amostra

5.1.1- Idade

A análise dos dados relativos à idade dos pacientes da amostra revelou que a idade média foi de $61,3 \pm 8,0$ anos; a idade mínima e a máxima foram de 42 e 81 anos, respectivamente. A distribuição dos pacientes nas diferentes faixas etárias está registrada na figura 10.

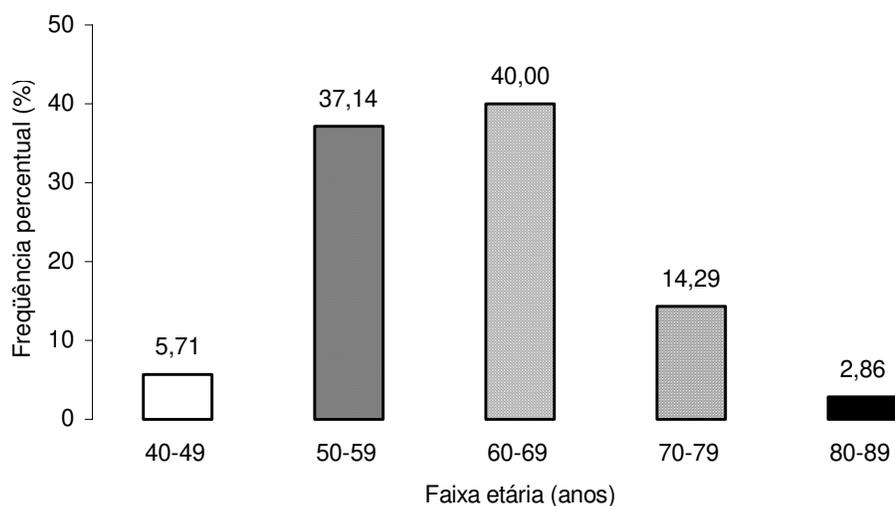


Figura 10- Distribuição percentual em faixas etárias dos pacientes com carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço; n=35.

5.2- Fatores clínicos

5.2.1- Local do tumor primário

Todos os pacientes portadores de CEC foram submetidos ao tratamento cirúrgico nos locais citados a seguir, cujas frequências percentuais estão plotadas na figura 11:

- auricular (periauricular + pavilhão) (n=8),
- malar (n=7),
- palpebral (n=4),
- temporal (n=4),
- frontal (n=3),
- paranasal (n=3),
- nasal (n=2),
- cervical anterior (n=2),
- cervical posterior (n=1) e
- mentoniana (n=1).

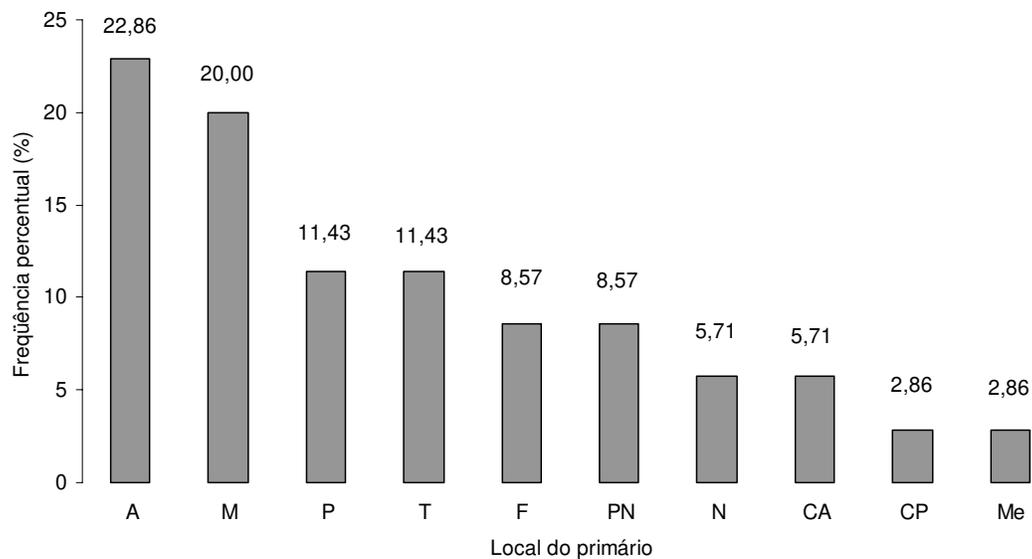


Figura 11- Distribuição percentual dos locais do tumor primário. Legenda: A – auricular, M – malar, P – palpebral, T – temporal, F – frontal, PN – paranasal, N – nasal, CA – cervical anterior, CP – cervical posterior, Me – mentoniana; n=35.

Os locais de cirurgia mais frequentes, em ordem decrescente de valores absolutos, foram: auricular, malar, palpebral, temporal, frontal e paranasal. Em conjunto, essas regiões corresponderam a 82,86% da amostra total. As regiões auricular e malar contribuíram com 42,86% do total (15/35 casos).

5.2.2- Tamanho do tumor primário

A extensão dos tumores primários variou de 2,2 a 4,0 cm, média de $2,8 \pm 0,4$ cm conforme as medidas realizadas nos exames anátomo-patológicos.

5.2.3- Tipos de cirurgia

Todos os pacientes foram submetidos à ressecção do tumor (R) em combinação com outros procedimentos como enxerto (E), retalho (Re), acesso craniofacial (ACF), parotidectomia (Par), esvaziamento cervical (EC) e exenteração de órbita (Ex). Para contemplar a variabilidade dos mesmos, foram estabelecidas sete categorias que demonstrassem os tipos de cirurgia realizada:

- ressecção + enxerto (R + E);
- ressecção + retalho (R + Re);
- ressecção + enxerto + retalho (R + E + Re);
- ressecção + enxerto + retalho e acesso craniofacial (R + E + Re + ACF);
- ressecção + retalho + parotidectomia (R + Re + Par);
- ressecção + retalho + parotidectomia + esvaziamento cervical (R + Re + Par + EC);
- exenteração de órbita + enxerto (Ex + E).

A distribuição percentual dos tipos de cirurgia está plotada na figura 12. Ocorreu predominância das cirurgias dos tipos ressecção + retalho (13/35), seguido de ressecção + enxerto (6/35) e ressecção + retalho + parotidectomia + esvaziamento cervical (6/35), que corresponderam a 71,43% do total (25/35). As cirurgias mais raras foram a ressecção + enxerto + retalho (1/35) e a exenteração de órbita + enxerto (2/35).

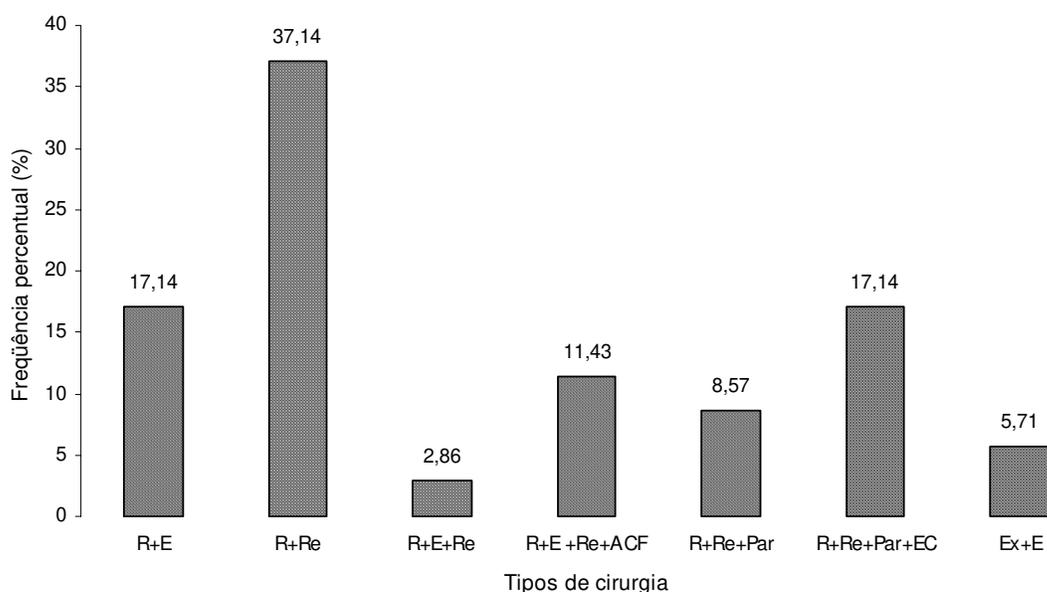


Figura 12- Frequência percentual dos tipos de cirurgia (n = 35). Legenda: R+E = ressecção + enxerto, R + Re – ressecção + retalho, R + E + Re = ressecção + enxerto + retalho, R + E + Re + ACF = ressecção + enxerto + retalho e acesso craniofacial, R + E + Par = ressecção + retalho + parotidectomia, R + E + Par + EC = ressecção + retalho + parotidectomia + esvaziamento cervical, Ex + E = exenteração de órbita + enxerto.

5.2.4- Evolução

Além do tratamento cirúrgico foi utilizada radioterapia adjuvante para os pacientes com metástase linfática. No seguimento deste tratamento foram encontrados:

- recidiva local – 22,86% (8/35);
- metástase linfática – 31,43% (11/35);
- metástase a distância – 8,57% (3/35).

Tanto as metástases linfáticas como as metástases a distância ocorreram dentro dos primeiros dois anos após o tratamento inicial. Os órgãos acometidos por metástases a distância foram: pulmão (1/3), cérebro (1/3) e osso (1/3).

A mortalidade geral foi de 22,86% (8/35), sendo a metástase linfática responsável por 50% (4/8) dos óbitos, metástase a distância 37,5% (3/8) e recidiva local 12,5% (1/8).

5.3- Fatores histológicos

5.3.1- Grau de diferenciação e evolução do CEC

Na amostra total, ocorreu predomínio de tumores de grau 2 ou G2 (19/35; 54,29%), seguido dos de grau 1 ou G1 (12/35; 34,28%) e grau 3 ou G3 (4/35; 11,43%).

A relação causal entre o grau de diferenciação (G) e as variáveis da evolução do CEC foi analisada, obtendo-se associação significativa apenas entre grau de diferenciação e metástase linfática, conforme demonstrado a seguir.

a) Grau de diferenciação e metástase linfática

A metástase linfática (ML) ocorreu em 31,43% da amostra (11/35). Desses pacientes metastáticos (n=11), analisou-se a proporção dos mesmos em cada grau de diferenciação e verificou-se que 63,64% estavam entre os pacientes de G2 (7/11) e 36,36% em G3 (4/11). Nenhum caso foi registrado em G1. A análise estatística revelou associação entre o grau de diferenciação e metástase linfática (p valor = 0,0003; TEF) (figura 13).

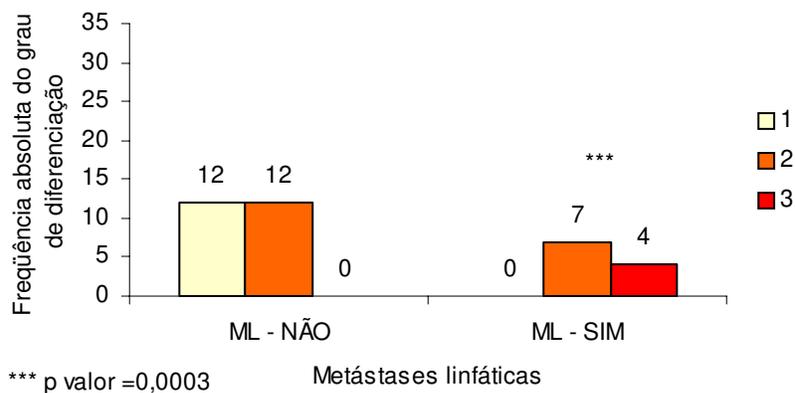


Figura 13- Frequência absoluta de metástase linfática de acordo com o grau de diferenciação. Legenda: ML - SIM – metástase linfática, ML - NÃO – ausência de metástase linfática (***p valor < 0,001, Teste Exato de Fisher); n = 35.

b) Grau de diferenciação e recidiva local

A recidiva local (RL) ocorreu em 22,89% dos pacientes (8/35), distribuídos entre em dois graus de diferenciação: 87,5% apresentaram G2 (7/8) e 12,5% apresentaram G3 (1/8). O estudo da distribuição desses pacientes quanto ao grau de diferenciação mostrou que a RL esteve ausente nos pacientes de G1 (0/12), ocorreu em 36,8% dos pacientes com G2 (7/19) e em 25,0% dos com G3 (1/4).

A análise estatística não demonstrou associação significativa entre o G e a RL, porque ocorreu em nível de 5% de significância ($p = 0,05$), (figura 14).

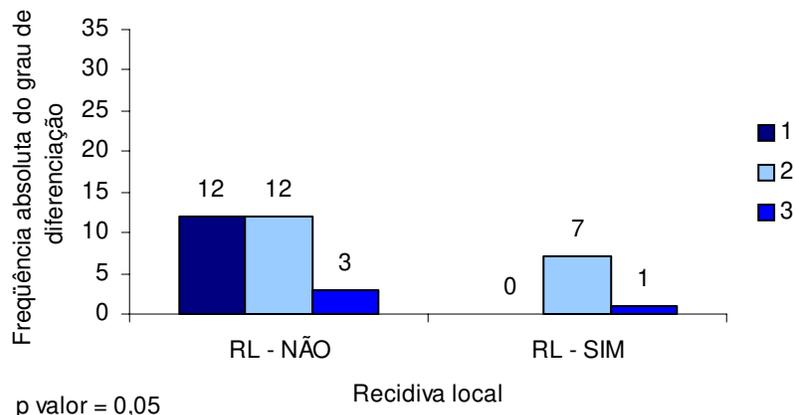


Figura 14- Frequência absoluta da recidiva local de acordo com o grau de diferenciação.

Legenda: RL - SIM – recidiva local, RL - NÃO - ausência de recidiva local (p valor = 0,05, Teste Exato de Fisher); n = 35.

c) Grau de diferenciação e metástase a distância

As MD ocorreram em 8,57% dos pacientes (3/35) em distribuição similar nos três graus de diferenciação, ou seja, um em cada grau. A análise estatística não detectou associação entre MD e G (p valor = 0,35; TEF) (figura 15).

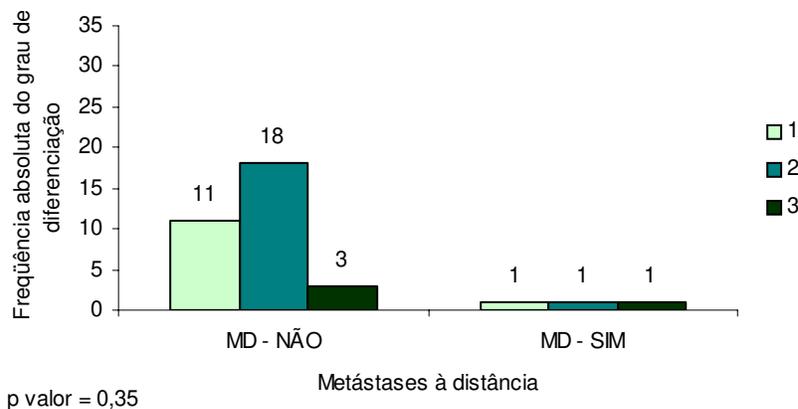


Figura 15- Frequência absoluta de metástase a distância de acordo com o grau de diferenciação.

Legenda: MD - SIM – metástase a distância, MD - NÃO - ausência de metástase a distância (p valor = 0,35, Teste Exato de Fisher); n = 35.

d) Grau de diferenciação e óbito

O óbito (Ob) ocorreu em 22,86% da amostra (8/35). Do total de óbitos (n=8), verificou-se que 62,5% eram de G2 (5/8), 25% eram de G3 (2/8) e 12,5% eram de G1 (1/8). A análise da distribuição dos óbitos entre os pacientes de cada faixa mostrou que 8,33% estavam entre os de G1 (1/12); 26,32% nos de G2 (5/19) e 50,00% dos G3 (2/4). Não ocorreu associação estatística entre G e Ob (p valor = 0,20, TEF) (figura 16).

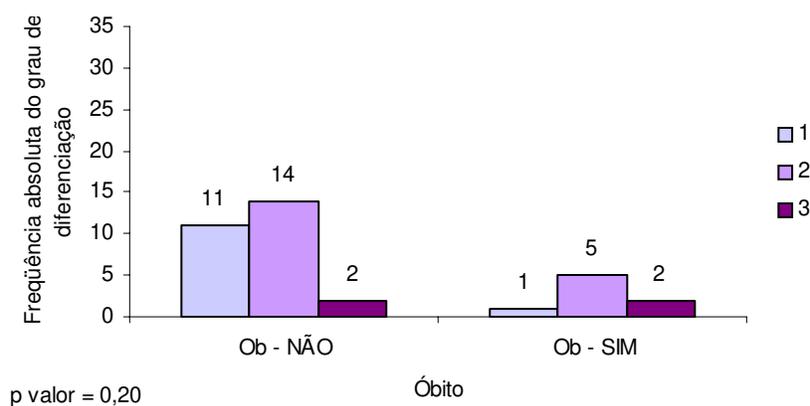


Figura 16- Frequência absoluta de óbitos de acordo com o grau de diferenciação. Legenda: Ob - SIM – óbito, Ob - NÃO - ausência de óbito (p valor = 0,20; Teste Exato de Fisher); n = 35.

5.3.2- Espessura tumoral (ET)

Quanto à espessura tumoral, verificou-se que 40,00% da amostra apresentaram tumores com espessura de 2 a 3 mm (14/35); 28,57% tinham espessura de 4 a 5 mm (10/35) e 31,43% tinham espessura maior ou igual a 6 mm (11/35). Portanto, do total da amostra, 60,00% apresentaram tumores de dimensão maior ou igual a 4 mm (21/35).

A relação entre a ET e as complicações do CEC estão detalhados a seguir.

a) espessura tumoral e metástase linfática

A ML ocorreu em 31,43% da amostra geral (11/35) e a análise da distribuição das mesmas em cada faixa de espessura tumoral, indicou que essa complicação ocorreu em 7,14% dos pacientes com espessura tumoral de 2 a 3 mm (1/14), em 70% dos que portavam tumores com espessura de 4 a 5 mm (7/10), e em 27,27% dos com tumores de espessura maior ou igual a 6 mm (3/11) (figura 17).

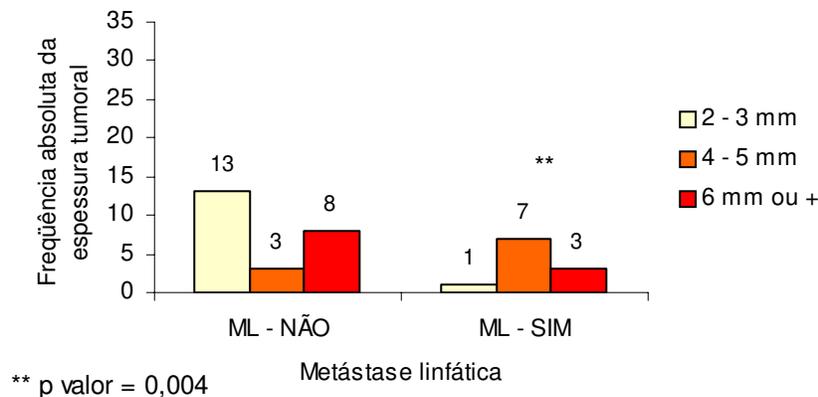


Figura 17- Frequência absoluta de metástase linfática de acordo com a espessura do tumor.

Legenda: ML - SIM – metástase linfática, ML - NÃO – ausência de metástase linfática (** p valor < 0,01, Teste Exato de Fisher); n = 35.

A seguir, foi realizado o estudo dos onze casos de ML, quando se verificou que 9,09% apresentaram ET de 2 a 3 mm (1/11); 63,64% tinham espessura de 4 a 5 mm (7/11) e em 27,27% a ET foi maior ou igual a 6 mm (3/11). Do total de casos de ML, 90,91% ocorreram em pacientes com ET maior ou igual a 4 mm (10/11).

A análise estatística revelou que ocorreu associação entre a metástase linfática e a espessura tumoral (p valor = 0,004; TEF).

b) Espessura tumoral e órbito

A análise dos órbitos por categoria de ET revelou que estes ocorreram em 30,00% dos pacientes com tumores com ET de 4 a 5 mm e em 45,45% dos pacientes com espessura maior ou igual a 6 mm (5/11). Dos pacientes com tumores com ET maior ou igual a 4 mm (21/35), 38,10% foram a órbito (8/21), correspondendo a 100% dos órbitos da amostra.

Todos os órbitos ocorreram com portadores de tumores de espessura igual ou maior do que 4 mm e sua distribuição mostrou que 37,5% mediram de 4 a 5 mm e 62,5% mediram 6 mm ou mais. A análise estatística detectou que ocorreu associação entre a espessura tumoral e a ocorrência de órbito (p valor = 0,01; TEF) (figura 18).

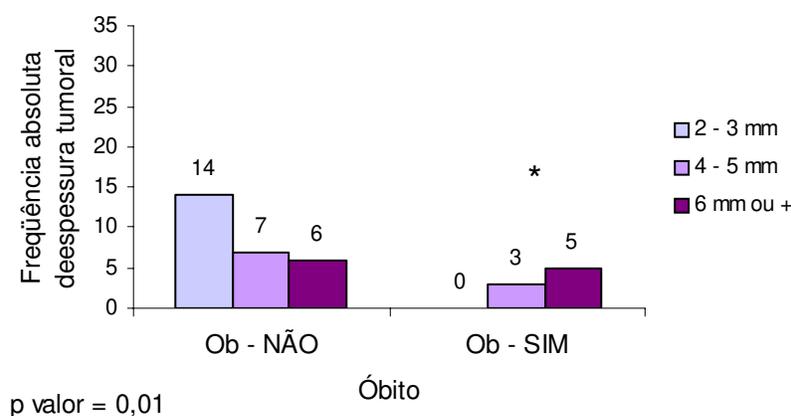


Figura 18- Frequência absoluta de órbitos de acordo com a espessura do tumor. Legenda: Ob - SIM – órbito, Ob - NÃO - ausência de órbito (*p valor < 0,05; Teste Exato de Fisher); n = 35.

c) Espessura tumoral e recidiva local

A recidiva local ocorreu em apenas oito casos distribuídos por espessura tumoral da seguinte forma: 12,5% de ET entre 2 a 3 mm (1/8); 37,5% de ET entre 4 e 5 mm (3/8); 50% com ET maior ou igual a 6 mm (4/8) (figura 19).

A análise da incidência de RL por categorias de espessura tumoral revelou que 7,14% da RL foram constatados nos pacientes com tumores de espessura de 2 a 3 mm (1/14), 30% nos pacientes portadores de tumores de 4 a 5 mm (3/10) e 36,36% nos que apresentavam tumores maiores ou iguais a 6 mm (4/11). Agrupando-se categorias, verificou-se que as RL ocorreram em 33,33% pacientes com tumores maiores ou iguais a 4 mm (7/21). A análise estatística demonstrou que não ocorreu associação entre a espessura tumoral e a recidiva local (p valor = 0,20; TEF).

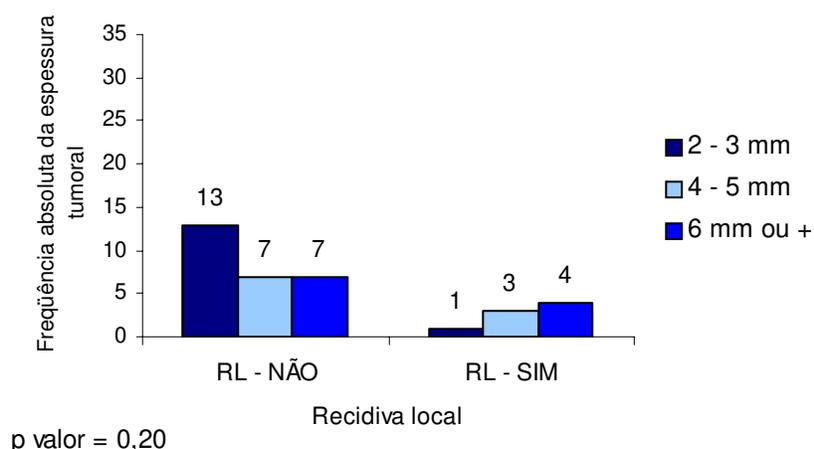


Figura 19- Frequência absoluta de recidiva local acordo com a espessura do tumor. Legenda: RL - SIM – recidiva local, RL - NÃO - ausência de recidiva local (p valor < 0,05, Teste Exato de Fisher); n = 35.

d) Espessura do tumor e metástase a distância

As MD foram três na amostra geral, das quais 33,3% ocorreram na categoria de ET de 4 a 5 mm (1/3) e 66,67% ocorreram na de ET maior ou igual a 6 mm (2/3). A avaliação da distribuição das MD em cada categoria de espessura mostrou que a metástase a distância ocorreu em 10,00% dos pacientes com ET de 4 a 5 mm (1/10) e 18,18% dos que tinham tumores com ET maior ou igual a 6 mm (2/11).

A MD não ocorreu em pacientes com tumores menores do que 4 mm. Dessa forma, a MD ocorreu em 14,29% do total dos tumores de ET maiores ou iguais a 4 mm (3/21). Não ocorreu associação estatística significativa entre a espessura tumoral e metástase a distância ($p = 0,20$; TEF) (figura 20).

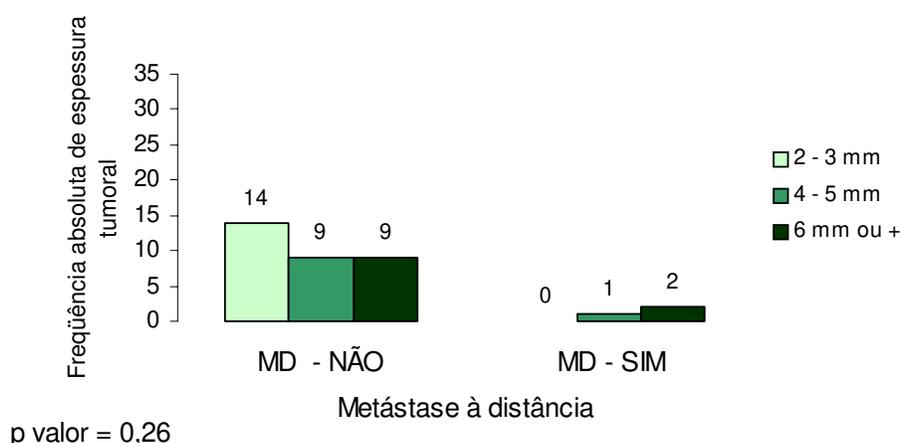


Figura 20- Frequência absoluta de metástase à distância e espessura do tumor Legenda: MD - SIM – metástase à distância, MD - NÃO - ausência de metástase à distância (p valor = 0,26, Teste Exato de Fisher).

5.3.3- Invasão perineural (IPN)

A IPN ocorreu em 40,00% da amostra (14/35). A análise estatística demonstrou que esse fator está associado significativamente com ocorrência de óbito, recidiva local e metástase linfática, porém não se correlaciona com metástase a distância. Os resultados dos estudos de correlação entre a IPN e as demais variáveis estão plotados a seguir.

a) Invasão perineural e recidiva local

Ocorreu RL em 50% dos casos de invasão perineural (7/14) e em 4,76% (um paciente) dos casos negativos. Ocorreu IPN em 87,5% do total de casos de recidiva local (7/8). A IPN está associada significativamente à RL (p valor = 0,003; TEF) (figura 21).

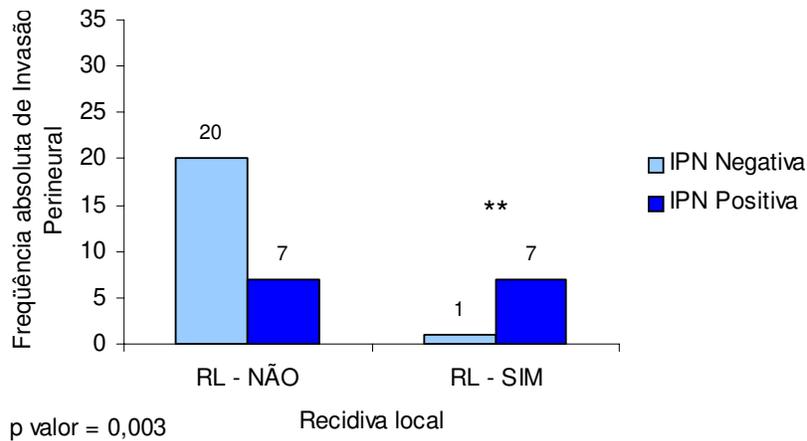


Figura 21- Frequência absoluta de recidiva local e invasão perineural. Legenda: IPN - invasão perineural; RL – NÃO – ausência de recidiva local, RL – SIM – presença de recidiva local (**p<0,01; Teste Exato de Fisher); n = 35.

b) Invasão perineural e metástase linfática

Ocorreram 14 casos de IPN na amostra geral e essa complicação foi positiva em 90,91% dos casos de metástase linfática (10/11). Ocorreram 71,43% de casos de ML entre os pacientes com invasão perineural (10/14) e 4,76% entre os que não tiveram IPN (1/21).

A análise estatística demonstrou que a IPN está associada à ML (p valor < 0,0001; TEF) (figura 22).

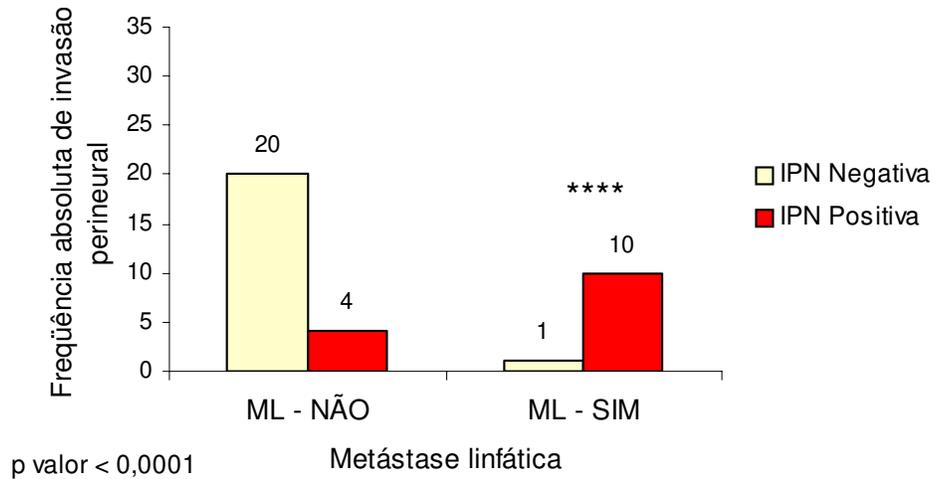


Figura 22- Frequência absoluta de metástase linfática e invasão perineural. Legenda: IPN – invasão perineural, ML - SIM – metástase linfática, ML - NÃO – ausência de metástase linfática (**** p valor < 0,0001, Teste Exato de Fisher); n = 35.

c) Invasão perineural e óbito

O óbito ocorreu em 57,14% dos casos de IPN (8/14) e a IPN ocorreu em todos os oito casos de óbito (100%). A análise estatística indicou que ocorreu associação entre IPN e óbito ($p = 0,0001$, TEF) (figura 23).

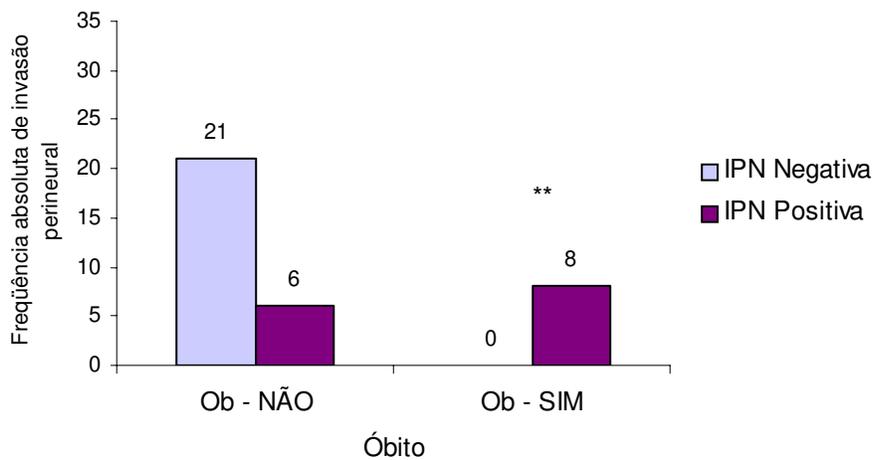


Figura 23- Frequência absoluta de óbito e invasão perineural. Legenda: IPN – invasão perineural, Ob - SIM – óbito, Ob - NÃO - ausência de óbito (** p valor < 0,001; Teste Exato de Fisher); n = 35.

Os pacientes que apresentaram invasão perineural e metástase a distância positiva corresponderam a 21,43% (3/14) da amostra total, porém a IPN foi positiva em todos os casos de metástase a distância (3/35). Não se verificou associação da IPN com a metástase a distância (p valor = 0,06; TEF) (figura 24).

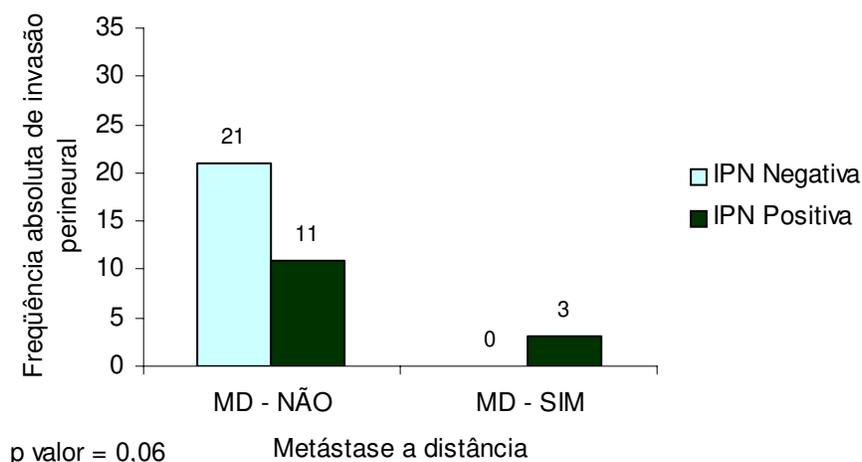


Figura 24- Frequência absoluta de metástase a distância e invasão perineural. Legenda: IPN – invasão perineural, MD - SIM – metástase a distância, MD - NÃO - ausência de metástase a distância (p valor = 0,06, Teste Exato de Fisher); n = 35.

5.3.4- Invasão angiolinfática (IAL)

Na amostra geral, foram registrados 11,43% de casos com invasão angiolinfática positiva (4/35). A análise estatística da relação ente a IAL e os fatores da evolução do CEC está registrada a seguir.

a) Invasão angiolinfática e metástase linfática

A metástase linfática ocorreu em todos os pacientes com invasão angiolinfática positiva (100%; 4/4) e estes representaram 36,36% de todos os casos de metástase linfática da amostra (4/11). A análise estatística detectou associação entre a metástase linfática e a invasão angiolinfática (p valor = 0,006, TEF) (figura 25).

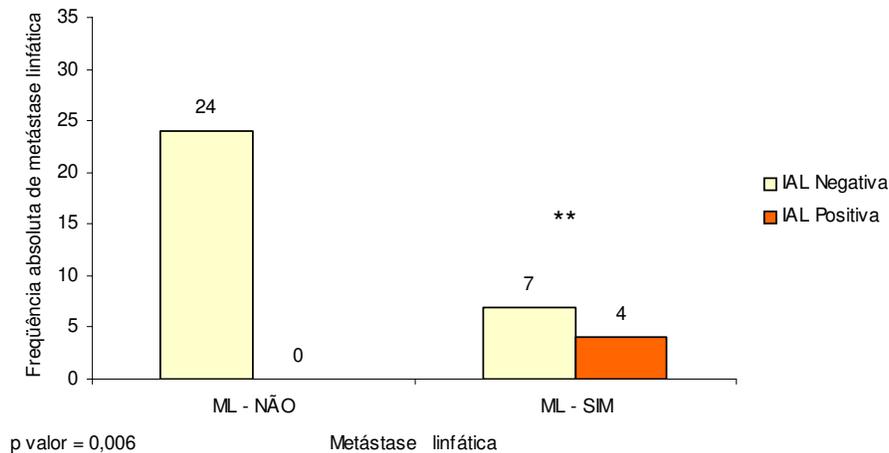


Figura 25- Frequência absoluta de metástase linfática e invasão angiolinfática. Legenda: IAL – invasão angiolinfática, ML - SIM – metástase linfática, ML - NÃO – ausência de metástase linfática (** p valor < 0,01, Teste Exato de Fisher); n = 35.

b) Invasão angiolinfática e metástase a distância

A MD ocorreu em 50% dos casos de IAL (2/4). Do total de MD (n=3), 66,67% apresentaram IAL concomitante (2/3) (figura 26). A análise estatística revelou que ocorreu associação entre invasão angiolinfática e metástase a distância (p valor = 0,03; TEF).

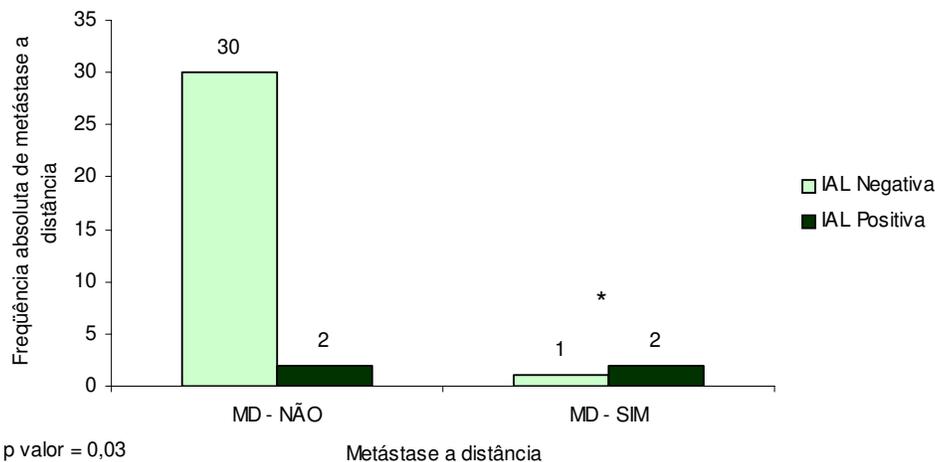


Figura 26- Frequência absoluta de metástase a distância e invasão angiolinfática. Legenda: IAL – invasão angiolinfática, MD - SIM – metástase a distância, MD - NÃO - ausência de metástase à distância (* p valor < 0,05, Teste Exato de Fisher); n = 35.

c) invasão angiolinfática e óbito

Todos os pacientes (100%) com IAL foram a óbito (4/4), correspondendo a 50% dos óbitos por CEC (4/8) (figura 27). A análise estatística demonstrou que a invasão angiolinfática está associada ao óbito (p valor = 0,001; TEF).

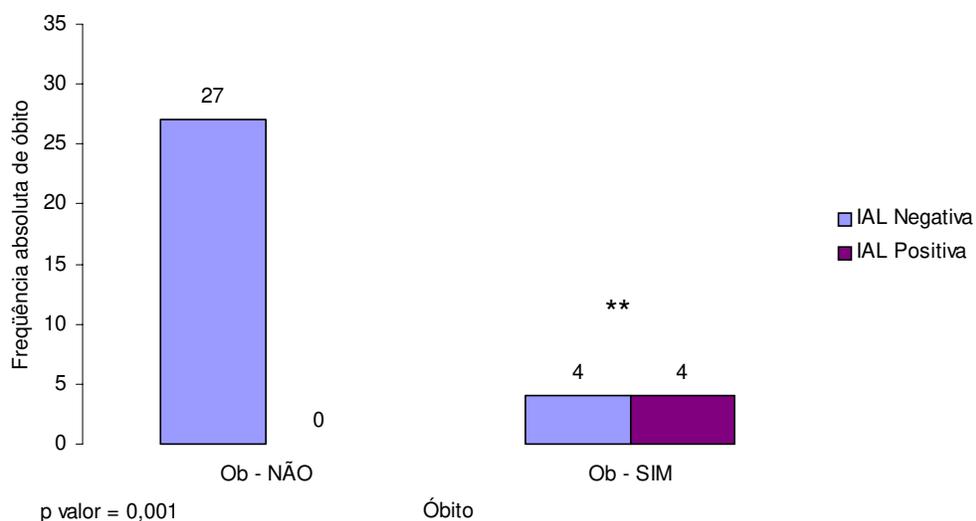


Figura 27- Frequência absoluta de óbito e invasão angiolinfática. Legenda: IAL – invasão angiolinfática, Ob-SIM – óbito, Ob - NÃO - ausência de óbito (** p<0,01; Teste Exato de Fisher); n = 35.

d) Invasão angiolinfática e recidiva local

Apenas um paciente com invasão angiolinfática apresentou recidiva local (1/4). Este caso correspondeu a 12,5% dos casos de RL (1/8) (Figura 28). A análise estatística não detectou associação entre a invasão angiolinfática e recidiva local (p valor = 1,0; TEF).

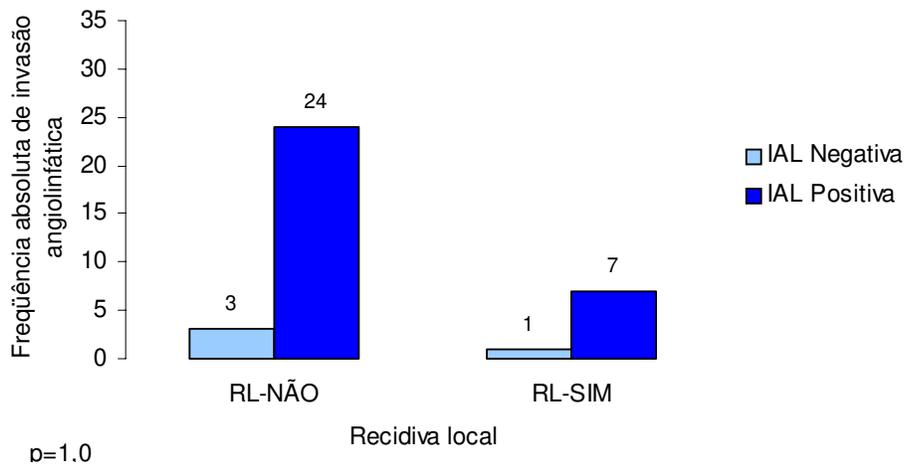


Figura 28- Frequência absoluta de recidiva local e invasão angiolinfática. Legenda: RL - SIM – recidiva local, RL - NÃO - ausência de recidiva local ($p = 1,0$; Teste Exato de Fisher), $n = 35$.

5. 3.5- Síntese dos resultados estatísticos

Os níveis obtidos de significância estatística com a análise da associação entre os fatores histológicos e as variáveis da evolução do CEC podem ser observada na Tabela 1. A síntese desses estudos mostra que:

- a) o grau de diferenciação está associado somente a metástase linfática;
- b) o fator de espessura tumoral influenciou a metástase linfática e a ocorrência de óbito;
- c) a invasão perineural influenciou a recidiva local, a metástase linfática e os óbitos;
- d) a invasão angiolinfática associou-se à metástase linfática, à metástase a distância e óbito;

- e) a metástase linfática foi influenciada por todos os fatores histológicos;
- f) a metástase a distância sofreu influência somente da invasão angiolinfática;
- g) o óbito foi influenciado por todos os fatores, exceto o grau de diferenciação.

Tabela 1- Resultados da análise estatística da relação entre os fatores histológicos e as variáveis da evolução do carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço. Teste Exato de Fisher (* p<0,05; ** p valor <0,01; *** p valor<0,001; **** p valor<0,0001); n = 35.

	p valor			
	RECIDIVA LOCAL	METÁSTASE LINFÁTICA	METÁSTASE A DISTÂNCIA	ÓBITO
Grau de diferenciação	0,05	0,0003 ***	0,35	0,20
Espessura tumoral	0,20	0,004 **	0,26	0,01 *
Invasão perineural	0,003 **	0,0001 ****	0,06	0,0001 ***
Invasão angiolinfática	1,0	0,006 **	0,03 *	0,001 **

5.4- Evolução do CEC

5.4.1- Recidiva local

A recidiva local ocorreu em oito pacientes. A localização das cirurgias realizadas nestes sujeitos foi: região auricular (50%; 4 casos), região malar (25%; 2 casos), região palpebral e temporal (12,5% cada; 1 caso cada). Portanto, houve predomínio das regiões auricular e malar nos casos de recidiva local.

a) Recidiva local e metástase linfática

A metástase linfática esteve presente em 50% dos pacientes com RL (4/8), porém não ocorreu associação entre essas variáveis (figura 29) (TEF).

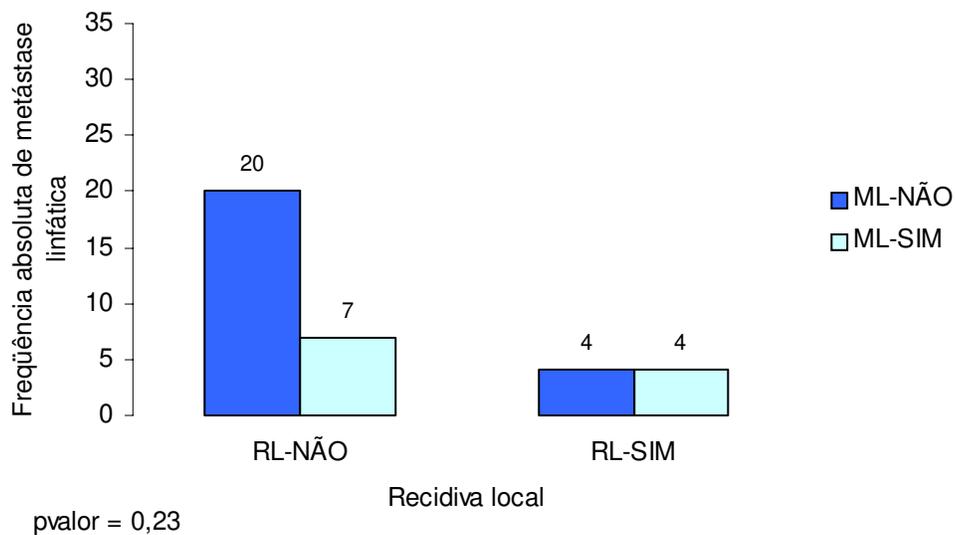


Figura 29- Frequência absoluta de recidiva local e metástase linfática. p valor = 0,23, Teste Exato de Fisher; (n=35). Legenda: ML-NÃO – ausência de metástase linfática, ML-SIM – presença de metástase linfática, RL-NÃO - ausência de recidiva local, RL – SIM – presença de recidiva local; n = 35.

b) Recidiva local e óbito

Ocorreram 50% de óbitos entre os pacientes com RL (4/8) (figura 30), contudo a análise estatística não revelou associação entre essas variáveis (p = 0,06; TEF).

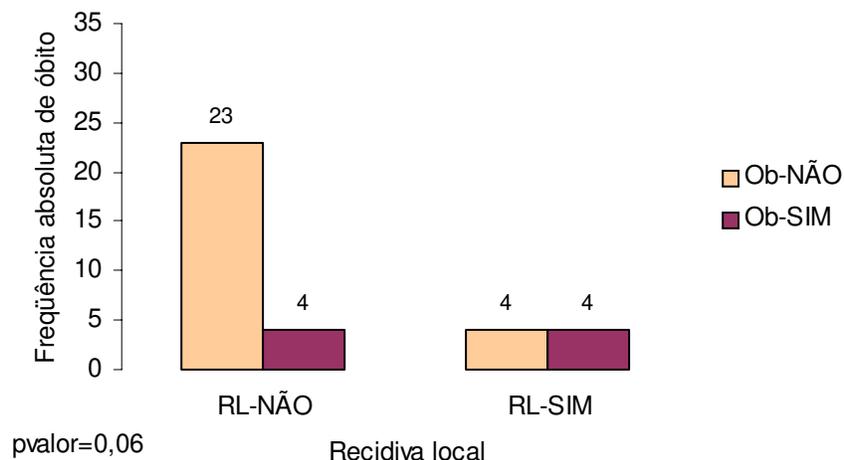


Figura 30- Frequência absoluta de recidiva local e óbitos. Legenda: Ob – NÃO – ausência de óbito, Ob – SIM – presença de óbito, RL – NÃO – ausência de recidiva local, RL – SIM – recidiva, $p = 0,06$, Teste Exato de Fischer; $n = 35$.

c) Recidiva local e metástase a distância

A metástase a distância não ocorreu em pacientes com RL (figura 31).

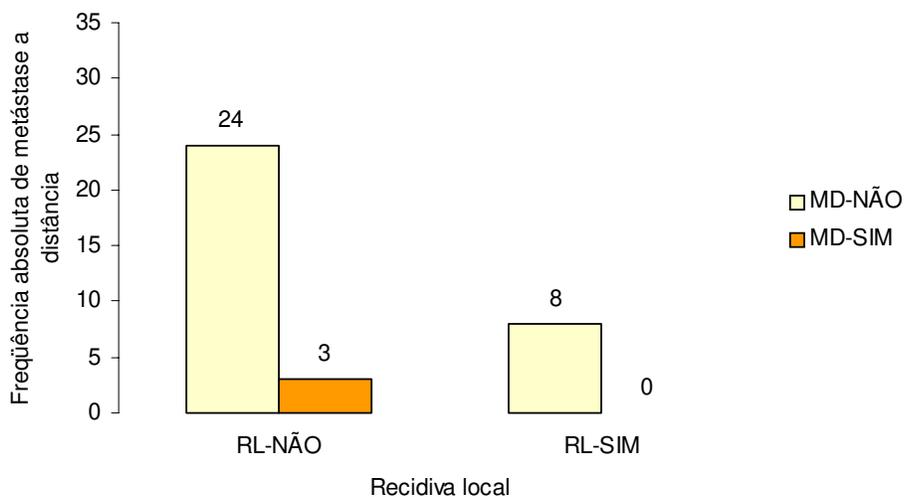


Figura 31- Frequência absoluta de pacientes com recidiva local e metástase a distância. Legenda: MD – NÃO – ausência de metástase a distância, MD – SIM – presença de metástase a distância, RL – NÃO – ausência de recidiva local, RL – SIM – presença de recidiva local, Teste Exato de Fisher, $n = 35$.

5.4.2- Metástase linfática (ML)

A metástase linfática ocorreu em 31,43% dos pacientes da amostra geral (11/35). Os locais de cirurgia realizada nesses pacientes foram, em ordem decrescente de valores percentuais: auricular (45,45%; 5/11), malar (18,18%; 2/11), temporal (18,18%; 2/11), cervical anterior (9,09%; 1/11) e mentoniana (9,09%; 1/11).

a) Metástase linfática e óbito

Ocorreu ML em 54,55% dos pacientes que chegaram ao óbito (6/11). A análise estatística detectou associação entre ambas variáveis (p valor = 0,006; TEF) (figura 32).

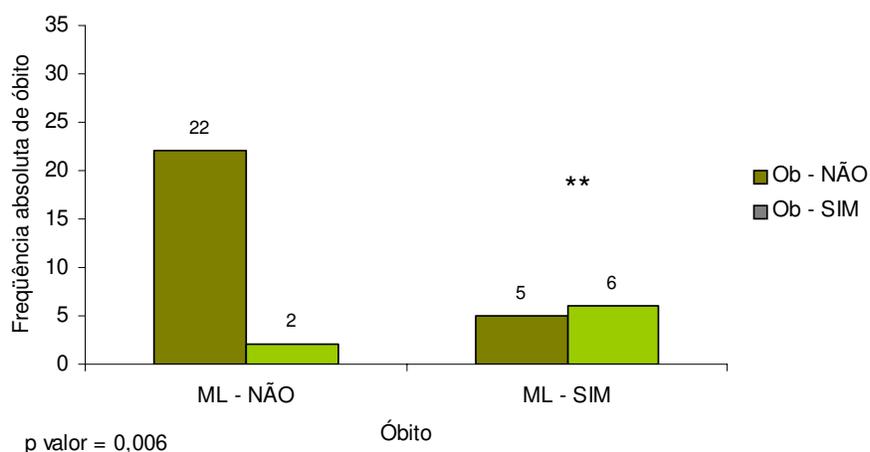


Figura 32- Frequência absoluta de metástase linfática e óbito. (p valor <0,01; TEF); n = 35.

b) Metástase linfática e metástase a distância

A metástase a distância ocorreu em 18,18% dos pacientes que apresentaram metástase linfática (2/11) (figura 33). A análise estatística não revelou associação entre ambas variáveis.

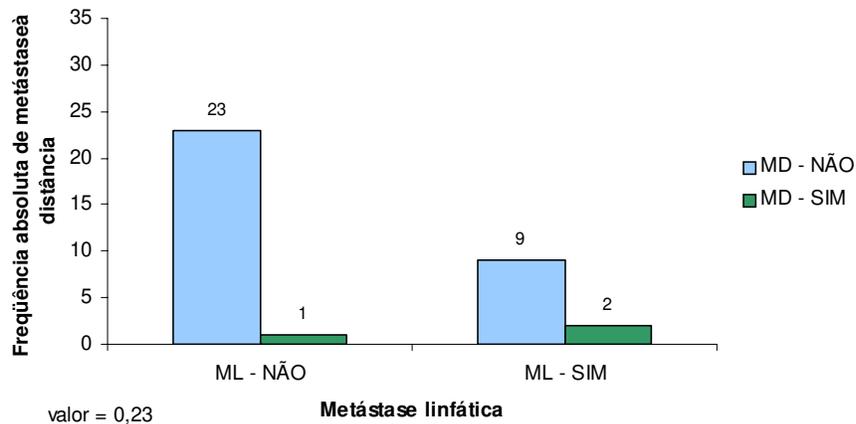


Figura 33- Frequência absoluta de metástase linfática e a distância. (n=35) (p=0,23; Teste Exato de Fisher); n = 35.

5.4.3- Metástase a distância

A metástase a distância ocorreu em apenas três pacientes e todos foram a óbito (100%). Neles, o local do tumor primário nos mesmos foi: frontal, temporal e cervical anterior (n=1 para cada). Representaram 37,5% de todos os pacientes que chegaram ao óbito (3/8). Ocorreu correlação estatística entre metástase a distância e óbito (p valor = 0,009; Teste Exato de Fisher) (figura 34).

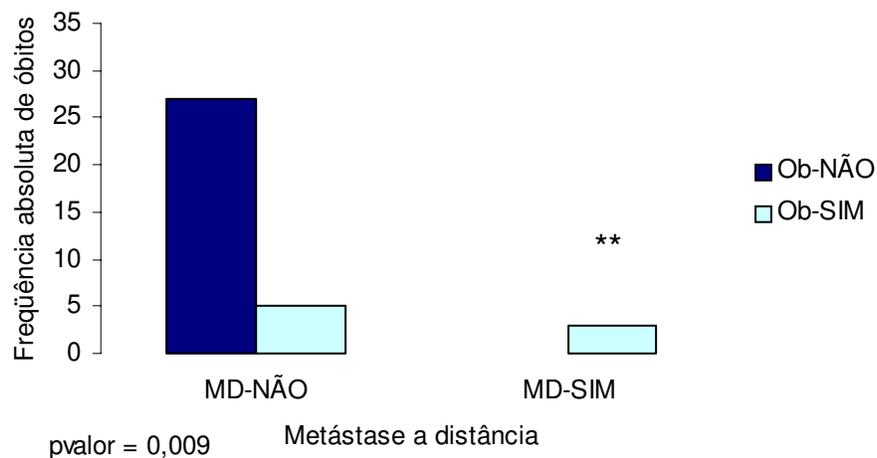


Figura 34- Frequência absoluta de metástase a distância e óbito (p valor<0,001; Teste Exato de Fisher).

5.44- Síntese dos resultados estatísticos

Tabela 2- Resultados da análise estatística da relação entre as variáveis da evolução do carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço. Teste Estado de Fischer - NS – não significativo, *p<0,05; ** p valor<0,01.

	p valor		
	RECIDIVA LOCAL	METÁSTASE LINFÁTICA	METÁSTASE A DISTÂNCIA
Metástase linfática	0,23 NS	-	-
Metástase a distância	1,0 NS	0,23 NS	-
Óbito	0,06 NS	0,006**	0,009**

5.5- Síntese geral dos resultados

- a) Os óbitos foram influenciados pela invasão perineural, invasão angiolinfática, metástase linfática e metástase a distância.
- a) A recidiva local foi influenciada pela invasão perineural.
- b) A metástase linfática foi influenciada pelo grau de diferenciação, espessura tumoral, invasão perineural, invasão angiolinfática.
- c) A metástase a distância relacionou-se à invasão angiolinfática e óbito.

6- DISCUSSÃO

O presente estudo retrospectivo foi realizado em prontuários de pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo de cabeça e pescoço. A amostra foi caracterizada quanto à idade, verificando-se que 91,43% estavam na faixa etária entre 50 e 79 anos; um achado que corrobora a literatura sobre a incidência (MILLER e WEINSTOCK, 1994; SALASCHE, 2000).

A seguir foi realizado o estudo dos fatores clínicos – localização do tumor primário e tipos de cirurgia. Quanto à localização dos tumores, foram obtidos dez sítios diferentes e essa variabilidade não permitiu realizar análise estatística com relação ao significado de cada sítio como determinante de prognóstico, portanto foi considerada uma distribuição com finalidade descritiva. O local mais freqüente foi a região auricular (22,86%), responsável por 62,5% (5/8) dos pacientes que apresentaram metástase linfática na evolução e 37,5% (3/8) dos óbitos. Esse resultado também está de acordo com vários autores (BYERS et al., 1983; LEE et al, 1996; KRAUS et al., 1998), que também encontraram essa localização como um fator relevante na determinação de maior chance de recidiva loco regional.

Quanto à cirurgia inicial realizada naqueles pacientes, as técnicas utilizadas foram as convencionais em que se fez ressecção com margens de segurança e, eventualmente, com controle de congelação intraoperatória, principalmente nos casos em que houve acesso craniofacial. Os métodos de reconstrução empregados, quando não era possível o fechamento primário, foram os retalhos de vizinhança e os enxertos livres de pele.

Após a análise estatística para se verificar o valor dos fatores histológicos para a ocorrência das complicações da evolução do CEC cutâneo, verificou-se que o grau de diferenciação (Broders) apresentou associação significativa apenas com metástase linfática, não se correlacionando com os outros fatores: recidiva local, metástase a distância e óbito. A associação do grau de diferenciação com a metástase linfática já foi registrada por ROWE et al. (1992) e CHERPELIS et al. (2002). Alguns autores também encontraram associação entre a menor diferenciação com a metástase a distância (FREEMAN e DUNCAM, 1973; FRIEDMAN, 1992), contudo o mesmo não ocorreu com DINEHART e POLLACK (1989), assim como no presente estudo. A espessura tumoral apresentou

associação com duas variáveis da evolução do CEC: metástase linfática e óbito, porém não apresentou correlação com a metástase a distância e com a recidiva local.

O valor de corte encontrado em nosso trabalho para separar os pacientes que apresentaram mais complicações foi de 4 mm, pois nessa faixa estavam 60% dos pacientes, dos quais 47,62% (10/21) apresentaram metástase linfática, correspondendo a 90,91% do grupo total de pacientes portadores desse sintoma. Todos os óbitos da amostra geral também ocorreram com pacientes com tumores de ET maior ou igual a 4 mm (100%; 8/8). A espessura em milímetros não constitui uma referência uniformemente reportada nos laudos anátomo-patológicos do CEC cutâneo, visto que uma pesquisa realizada com 120 patologistas dos Estados Unidos e Canadá revelou que apenas 8% dos mesmos utilizavam os valores em milímetros para definir a invasão vertical (KHANNA et al., 2003). Os procedimentos utilizados habitualmente para o tratamento dos melanomas baseiam-se, principalmente, na espessura da invasão vertical (Breslow) medida em milímetros. Dado o potencial de disseminação loco regional e a distância do CEC, possivelmente a adoção dessa medida venha a ser adotada para a determinação de grupos de alto risco em pacientes com CEC cutâneo.

A invasão perineural influenciou o óbito, a recidiva local e a metástase linfática e não apresentou relação com a metástase a distância. A invasão perineural, entre todos os fatores histológicos, influenciou três dos quatro fatores adversos da evolução do CEC e com intensidade muito significativa, uma vez que todos os p valores foram muito baixos. Esses achados corroboram a literatura que enfatiza a importância desse fator no prognóstico desses casos (GARCIA-SERRA et al., 2003) e, portanto, a sua pesquisa rotineira é recomendável na análise histológica do CEC de pele.

A invasão angiolinfática (figura 35) mostrou-se associada às ocorrências de óbito, metástase linfática e metástase a distância, não apresentando correlação com recidiva local. Da mesma forma que a invasão perineural, a invasão angiolinfática também influenciou três fatores da evolução do CEC cutâneo, porém esta última não apresentou correlação com recidiva local e sim com metástase a distância.

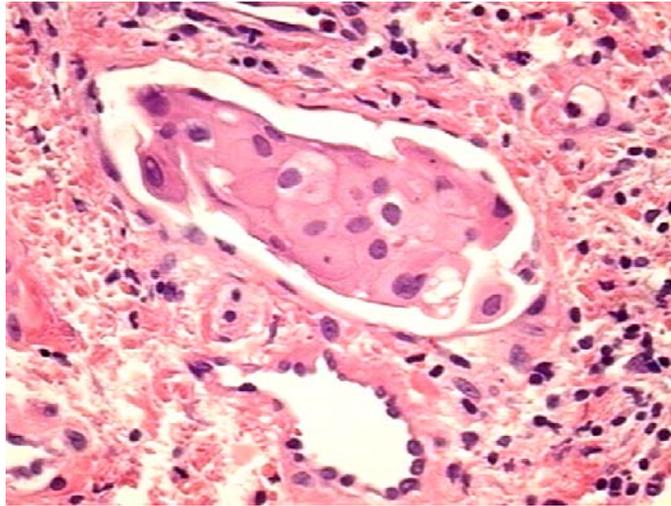


Figura 35- Micrografia de invasão angiolímfática (200X). Foto: Instituto de Anatomia Patológica de Bauru ANATOM.

A associação entre invasão angiolímfática com metástase linfática e a distância já está bem demonstrada como fator adverso nos melanomas, inclusive nos estádios iniciais (I e II) (ZETTERSTEIN et al., 2003); porém há uma lacuna na literatura, ao que se sabe, sobre evidências de estudo específico da invasão angiolímfática com o prognóstico do CEC de pele. Em nosso estudo, o número de ocorrências de IAL não foi muito representativo em relação à amostra (n=35), porém entre os quatro casos, ocorreram dois casos de metástases a distância, quatro casos de metástases linfáticas e quatro casos de óbitos.

Após a análise dos fatores histológicos, foi realizado o estudo comparativo entre os resultados das variáveis da evolução do CEC cutâneo: recidiva local, metástase a distância, metástase linfática e óbito.

A recidiva local foi encontrada em 22,86% da amostra geral (8/35) e não houve associação com quaisquer das outras variáveis da evolução. Alguns autores, no entanto, reportam que tumores recidivados apresentam maior risco de metástases (TAVIN & PERSKY, 1996; CHERPELIS et al., 2002).

Com relação à metástase linfática, encontrou-se associação significativa com a ocorrência de óbito e não se obteve correlação com metástase a distância. Na literatura, os trabalhos de DINEHART e POLLACK (1989), DINEHART et al. (1997), entre outros, reportam a associação de maior ocorrência de metástase a distância em pacientes com metástase linfática. Possivelmente, em nossa amostra, a mortalidade significativa associada à metástase linfática (54,55%; 6/11) represente uma falha no controle loco regional da doença. Pode-se supor que o tratamento mais adequado e mais precoce da doença linfática poderia permitir a observação da real ocorrência de metástase a distância em pacientes com controle loco regional.

A análise dos dados relativos à metástase a distância demonstrou que todos os casos que tiveram essa complicação foram a óbito (11,43%), o que mostra que a mortalidade é alta em conformidade com os dados da literatura onde observamos que não há nenhum esquema de quimioterapia ou radioterapia que possa oferecer resultados além da palição (SADEK, 1990; DENIC, 1999).

Com relação aos fatores histológicos, invasão angiolinfática, invasão perineural, espessura tumoral e grau de diferenciação, observamos que houve importância na associação com, pelo menos, um dos fatores adversos da evolução do CEC cutâneo e que são a metástase linfática, metástase a distância, recidiva local e óbito. Em grande parte dos serviços de Anatomia Patológica não há padronização quanto aos itens que devam ser pesquisados de maneira regular na análise dos espécimes de CEC cutâneo. KHANNA et al. (2003), após pesquisa com 120 dermatopatologistas dos Estados Unidos e Canadá, constatou que apenas 54% reportam grau histológico (Broders), 63% reportam invasão vertical pelo nível anatômico e somente 8% o fazem por meio da medida em milímetros. Tendo em vista essas considerações, acreditamos que a padronização sistemática da pesquisa dos fatores acima citados seja útil para identificar pacientes de maior risco, principalmente, quando se tratar de áreas de localização associadas à pior evolução e para identificar entre os pacientes com lesões iniciais (menores do que 2 cm), aqueles com maior risco para recidiva loco regional.

A doença linfática representa causa importante associada à mortalidade do CEC cutâneo de cabeça e pescoço (GRIFFITHS et al, 2002; VENESS et al., 2003; CHU e OSGUTHORPE, 2003). A extensão da doença linfática é um fator determinante na maior

possibilidade de resultados favoráveis na terapêutica, portanto, quanto mais precocemente tratada, maiores serão as chances de cura (PALME et al., 2003). Essa detecção precoce vem sendo utilizada em tratamentos de doenças como o melanoma (CHAO et al., 2003) e o câncer de mama (MATEOS et al., 2001), por meio da pesquisa do linfonodo sentinela. Esse recurso já é utilizado para o CEC cutâneo (PITMAN et al., 2002), porém, para o melhor aproveitamento do método, é importante a delimitação adequada dos grupos de maior risco para a disseminação linfática. Tal delimitação seria realizada por meio de estudos prospectivos que levassem em conta os fatores histológicos aqui apresentados, de forma a dissecar as relações destes entre si através de grupos de controle apropriados, além de outros citados na literatura (RINKER et al., 2001), bem como fatores clínicos como a localização. A detecção de metástases microscópicas linfáticas permitiria, além do melhor controle terapêutico, menor morbidade relacionada aos procedimentos cirúrgicos, como ocorre no caso das metástases parotídeas, e a verificação também através de estudos prospectivos do melhor momento da utilização de tratamentos adjuvantes como a radioterapia.

7- CONCLUSÃO

O presente estudo foi capaz de demonstrar que:

- ocorreu associação entre os fatores histológicos de invasão perineural, grau de diferenciação e invasão angiolinfática com as variáveis relativas as complicações na evolução do carcinoma espinocelular cutâneo de cabeça e pescoço;
- a recidiva local não foi associada com as variáveis das complicações supracitadas;
- as metástases linfáticas representam causa importante de mortalidade.

O estudo estatístico de fatores clínicos e histológicos na evolução do CEC cutâneo de cabeça e pescoço fornece dados que podem ser utilizados para o melhor delineamento de estudos prospectivos através da criação de grupos de alto risco. Este delineamento pode influenciar o planejamento de testes de hipóteses terapêuticas a serem empregados como o estudo do linfonodo sentinela e o uso de radioterapia adjuvante.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975-83.
- Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (part 1): 930-7.
- Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte carcinoma. *Ca Cancer J Clin* 2003; 53: 292-302.
- Ballantyne AJ, McCarten AB, Iboney ML. The extension of cancer of head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg* 1963; 106: 651-657.
- Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis, and development of subsequent skin cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6: 625-39.
- Brasil. Ministério da Saúde/MS. Instituto Nacional do Câncer – INCA. União Internacional Contra o Câncer - UICC. TNM – classificação de tumores malignos. 6th ed. 2004. 254s. Available in www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde/MS. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Câncer de pele – não melanoma. MS 1996-2004a. Available in www.inca.gov.br.
- Brasil. Ministério da Saúde/MS. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Radiação solar. MS 1996-2004b. Available in www.inca.gov.br.
- Brasil. Ministério da Saúde/MS. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Incidência de Câncer no Brasil. MS 1996-2005. Available in www.inca.gov.br/estimativa/2005.
- Broders AC. Squamous cell carcinoma of the skin. *Ann Surg* 1920, 73: 141-160.
- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 241-8.
- Brookes P. Chemical carcinogens. *Br Med Bull* 1980, 36:1.
- Byers R, Kesler K, Redmon B et al. Squamous cell carcinoma of the external ear. *Am J Surg* 1983; 146(4): 447-450.
- Campbell C, Quinn AG, Ro YS. P-53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 746-750.

Chao C, Wong SL, Edwards MJ et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(1): 21-26.

Chernorsky ME. Squamous cell and basal cell carcinoma. Preliminary study of 3817 primary skin cancers. *South Med J* 1978; 71: 802-3.

Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28(3): 268-73.

Chu A, Osguthorpe JD. Nonmelanoma cutaneous malignancy with regional metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128(5): 663-673.

Chua MS, Veness MJ, Morgan G, Shakespeare T, et al. Parotid lymph-node metastasis from cutaneous cell carcinomas: treatment outcome and prognostic factors following surgery and adjuvant radiotherapy. *Australas Radiol* 2002; 46(2): 174-179.

Czarnecki D, Staples M, Mar A, Giles G, Msehan C. Metastasis from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994; 189: 52-4.

Denic S. Preoperative treatment of advanced skin carcinoma with cisplatin and bleomicin. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 32-34.

Dinehart SM, Nelson-Adesokan P, Chockerell C, et al. Metastatic squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer* 1997; 79: 920-923.

Dinehart SM, Pollack SV. Metastasis from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 241-248.

Du Vivier A, Mckee PH. Atlas of clinical dermatology. 2nd ed. London: Mosby-Wolfs; 1993.

Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastasis from squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1968; 97: 245-51.

España A, Redondo P, Fernandez AL, Zabala M. Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dematol* 1995; 32(3): 458-65.

Estados Unidos da América. National Institutes of Health – NIH and MedlinePlus Medical Encyclopedia. Squamous cell cancer. Available in: www.nih.gov. 2004.

Fleiss JL. Statistical Methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.

Fonseca JS, Martins GA. Curso de Estatística. 5th ed. São Paulo: Ed. Atlas, 1994.

Freeman RG, Duncan WC. Recurrent skin cancer. Arch Dermatol 1973; 107: 395-399.

Friedman NR. Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip (letter). J Am Acad Dermatol 1992; 28: 281.

Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. Hum Pathol 1986; 17: 346-351.

Gallagher RP, Ma B, McLean DI. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 413-21.

Garcia-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. Head and Neck 2003; 25: 1027-33.

Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemia of melanoma and squamous cell skin cancer. JAMA 1989; 262: 2097-100.

Gloester HM, Brodland D. The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg 1996; 22(3): 228-33.

Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE. Perineural invasion of squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Surg 1984; 148: 542-549.

Graham G, Clark L. Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer. Clin Dermatol 1990; 8: 101-107.

Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS. Trends in the population based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984-1992. Arch Dermatol 1997; 133(6): 735-40.

Grekin RC, Salmon PJM. Surgical management of local disease. In Miller SJ, Maloney ME, eds. Cutaneous oncology pathophysiology, diagnosis and management. Malden, Mass Blackwell Science 1998. p. 506-17.

Griffiths RW, Freelgy K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 years follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002; 55(4): 287-92.

Grossman D, Leffell DJ. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer: new understanding. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1263-70.

Guthrie TH. Cisplatin based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8(2): 342-346.

Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 528-36.

Hartevelt MM, Baviner JN, Koote AM. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49(3): 506-9.

Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 138-50.

Holmqvist KA, Roenigk RK. Squamous cell carcinoma of the lip treated with micrographic surgery outcome at five years. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 960-6.

Honeycutt WM, Jansen GT. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1973; 108: 670-2.

Immerman SC, Scanlon EF, Christ M. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1983; 51: 1537-1543.

Jackson A. Prevention, early detection and team management of skin cancer in primary care. Contribution to the health of the nation objectives. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 97-101.

Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 467-84.

Jol JA; van Velthuysen ML; Hilghers FJ; Keus RB; Neering H; Balm AJ. Treatment of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*; 29(1): 81-6, Feb, 2003.

Juchem PP, Hochberg J, winogron A et al., Riscos à saúde da Radiação ultravioleta. Rev Soc Bras Cir Plástica 1998; 13 (2). Available in www.cirurgiaplastica.org.br/revista/vol13_n2/ultravioleta/acesso.

Kawashima M, Faure M, Obalekn S, Jablonska S. Premalignant lesions and cancers of the skin in the general population: evaluation of the role of human papilomaviruses. J Invest Dermatol 1990; 95(5): 537-42.

Khanna M, Fortier-Riberdy G, Dinehart SM et al. Histopathologic evaluation of cutaneous squamous cell carcinoma: results of a survey among dermatopathologists. J Am Acad Dermatol 2003 48(5): 721-726.

Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum: cutaneous ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol 1987; 123: 241-50.

Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. Arch Dermatol 130: 1018, 1994.

Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 582-587.

Kricker A, Armstrong BK, Parkin DM. Measurement of skin cancer incidence. Health Rep 1993; 5(1): 63-6.

Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. Am Acad Dermatol 1992; 26: 1-26.

Lawrence N, Cattel WI. Squamous cell carcinoma of the skin with perineural invasion. J Am Acad Dermatol 1995; 31: 30-35.

Lee D, Nash M, Har-El G. Regional spread of auricular and periauricular cutaneous malignancies. Laryngoscope 1996; 106(8): 998-1001.

Leshin B, White WL. Malignant neoplasms of keratinocytes. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology. Philadelphia: WB Saunders 1996: 1378-40.

Lever LR, Farr PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high dose PUVA patients. Br J Dermatol 1994; 131: 215-220.

Lippman SM. 13-cis-Retinoic acid and interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(4): 235-240.

Marks R. An overview of skin cancers: incidence and causation. *Cancer* 1995; 75 (suppl): 607-12.

Lippman SM, Meyskens FL. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Ann Intern Med* 1987; 107(4): 499-503.

Lippman SM. 13-cis-Retinoic acid and interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(4): 235-240.

Marks R. An overview of skin cancers: incidence and causation. *Cancer* 1995; 75 (suppl): 607-12.

Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001; 22(1): 17-24.

McDonald CJ, Krause M, Dufresne RJ, Bostom LR. Neoplasms of the skin. In: *Surgical Oncology – Contemporary principles and practice*. McGraw Hill 2001: 483-503.

Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 774-778.

Murphy GF, Elder DE. Atlas of tumor pathology. Non-melanocytic tumors of the skin. 3th series. Fascicle 1. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1990.

Nguyen TH. Mechanisms of metastasis. *Clin Dermatol* 2004; 22(3): 209-16.

Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M. Burn scar carcinoma, a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977; 17: 809-17.

Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ et al. Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(7): 750-753.

Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; 26(6): 521-30.

- Pitman KT, Johnson JT, Brown ML et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112(12): 2101-2113.
- Poulsen M, Burmeister B, Kennedy D. Preservation of form and function in the management of head and neck skin cancer. *World J Surg* 2003; 27(7): 868-74.
- Quinn AG, Rees JL. Allelotyping and detection mapping of chromosome losses in non-melanoma skin cancers using microsatellite polymorphisms. *Br J Dermatol* 1994; 131(44): 21-27.
- Rhim KJ, Hong SI, Hong WS. Overexpression of p-53 in squamous cell carcinoma of the skin. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 36-40.
- Rinker MH, Fensket NA, Scarf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control* 2001; 4(8): 354-63.
- Robins P, Dzubow LM, Rigel DS. Squamous cell carcinoma treated by Mohs surgery: an experience with 414 cases in a period of 15 years. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 800-1.
- Rowe DE, Carrol RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-985.
- Rundel RD. Promotional effects of ultraviolet radiation on human basal and squamous cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1983; 38(5): 569-75.
- Sadek H. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluoracil and bleomycin. *Cancer* 1990 66(8): 1692-1697.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 pt 2): 4-7.
- Stadler R: Interferons in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(4): 650-657.
- Staple M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Austrália 1985-1995: Are primary prevention programs starting to have an effect ? *Int J Cancer* 1998; 78: 144-8.
- Stokes MA, Davis CS Koch GG. *Categorical Data Analysis using the SAS System*. 2nd ed. Cary: NC, USA: SAS Institute Inc, 2000.

Strom SS, Yamamura Y. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 1997; 24: 627-36.

Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996; 106 (2 Pt 1): 156-8.

Turner JE, Callen JP. Aggressive behavior of squamous cell carcinoma in a patient with preceding lymphocytic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 446-450.

Veness MJ, Palme CE, Smith M et al. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymphnodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope* 2003; 113(10): 1827-1833.

Weinstock MA, Bogaars H, Ashley M, et al. Nonmelanoma skin cancer mortality: A population-based study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1194-1197.

Zetterstein E, Shaikh L, Ramirez R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin North Am* 2003 83(1): 61-75.

9- APÊNDICES

Tabela 3- Frequência absoluta da localização do tumor primário; (n=35).

LOCAL	FREQÜÊNCIA ABSOLUTA
Frontal	3
Malar	7
Mentoniana	1
Nasal	2
Palpebral	4
Paranasal	3
Cervical anterior	2
Cervical posterior	1
Auricular	8
Temporal	4
TOTAL	35

Tabela 4- Frequência absoluta de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo o grau de diferenciação e presença de complicações . Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática , MD - metástase a distância e Ob – óbito; (n=35), Teste Exato de Fisher, p valor<0,05).

GD	RL		ML		MD		Ob	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
1	11	1	12	0	11	1	11	1
2	14	5	12	7	18	1	14	5
3	2	2	0	4	3	1	2	2
Total	27	8	24	11	32	3	27	8
p valor	0,05		0,0003(S)		0,35		0,20	

Tabela 5- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo a espessura e presença de complicações. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, p<0,05).

E	RL		ML		MD		Ob	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
2 - 3	13	1	13	1	14	0	14	0
4 - 5	7	3	3	7	9	1	7	3
6 ou +	7	4	8	3	9	2	6	5
Total	27	8	24	11	32	3	27	8
p valor	0,20		0,004		0,26		0,01	

Tabela 6- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo a invasão perineural e presença de complicações. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, p<0,05).

IPN	RL			ML			MD			Ob		
	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total
Negativa	20	1	21	20	1	21	21	0	21	21	0	21
Positiva	7	7	14	4	10	14	11	3	14	6	8	14
Total	27	8	35	24	11	35	32	3	35	27	8	35
p valor	0,003			<0,0001			0,06			0,0001		

Tabela 7- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo a invasão angiolinfática e presença de complicações. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$).

IAL	RL			ML			MD			Ob		
	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total
Negativa	24	7	31	30	1	33	30	1	31	27	4	31
Positiva	3	1	4	2	2	4	2	2	4	0	4	4
Total	27	8	35	32	3	37	32	3	35	27	8	35
p valor	1,0			0,006			0,03			0,001		

Tabela 8- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo a recidiva local e presença de complicações. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$).

RL	ML			MD			Ob		
	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total
Negativa	20	4	24	24	8	32	23	4	27
Positiva	7	4	11	3	0	3	4	4	8
Total	27	8	35	27	8	35	27	8	35
p valor	0,23			1,0			0,06		

Tabela 9- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele organizados segundo a metástase linfática e presença de complicações. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$).

ML	MD			Ob		
	Não	Sim	Total	Não	Sim	Total
Negativa	23	9	32	22	5	27
Positiva	1	2	3	2	6	8
Total	24	11	35	24	11	35
p valor	0,23			0,006		

Tabela 10- Frequência absoluta dos casos de carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço organizados segundo a metástase a distância e o óbito. Legenda: GD – grau de diferenciação, RL - recidiva local, ML - metástase linfática, MD - metástase a distância e Ob – óbito, p – probabilidade; (n=35), Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$).

MD	Ob		
	Não	Sim	Total
Negativa	27	0	27
Positiva	5	3	8
Total	32	3	35
p valor	0,009		