

**PAULO DE FREITAS GUIMARÃES**

**METÁSTASES GANGLIONARES CERVICAIS EM  
CARCINOMA ESCAMOSO ORAL:  
IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS  
HISTOLÓGICOS**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de  
Pós-Graduação em Anatomia Patológica da  
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade  
Estadual de Campinas, para obtenção do  
Título de Mestre em Ciências, área de  
Anatomia Patológica*

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Albina M. A. M. Altemani**

**Campinas**

**1999**

9913926

FADE	BC
CHAMADA:	
Ex.	
NO BC/	38142
	0339/99
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CO	Alc
A	21-07-99
CPD	

CM-00125572-B

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

G947m      Guimarães, Paulo de Freitas  
Metástases ganglionares cervicais em carcinoma escamoso oral:  
importância dos parâmetros histológicos / Paulo de Freitas Guimarães.  
Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador: Albina Messias de Almeida Milani Altemani  
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Prognóstico. 2. Tumores - classificação. 3. Boca - Tumores.  
I. Albina Messias de Almeida Milani Altemani. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

# Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

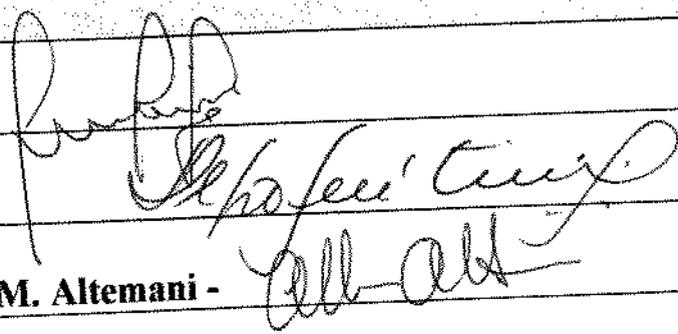
Orientador: Profa.Dra. Albina Messias de Almeida Milani Altemani

## Membros:

1. Prof. Dr. Arnaldo Pomilio -

2. Prof. Dr. Alfio José Tincani -

3. Profa. Dra. Albina Messias de A. M. Altemani -



Handwritten signatures of the three members of the examining board, corresponding to the names listed on the left.

Curso de pós-graduação em Anatomia Patológica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/05/1999

*Dedicatória*

*A meu meu pai, Manoel Pedro de Freitas Guimarães, e à minha mãe, Maria Conceição  
Carvalho Guimarães, o berço do que fui e do que hoje sou. (in memoriam)*

*A minha esposa Basti.*

*A meus filhos, Paulo Afonso, Maria Cristina e Luis Henrique.*

*A meus netos Matheus, Paula, Davi e Jolanda.*

*A minhas noras e genro.*

## *AGRADECIMENTOS*

---

A todos os integrantes do Departamento de Anatomia Patológica.

Aos amigos de todas as horas, sempre presentes, que não nomeio por serem tantos... - pelo conhecimento e colaboração.

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup>. Albina M. A. M. Altemani, por sua exemplar e criteriosa orientação, pelo incentivo e confiança em mim depositados na condução de meu trabalho.

Ao Dr. Newton Cesar Balzan, exemplo de dedicação à pesquisa, amigo de sempre que, no momento oportuno orientou-me e deu-me apoio, reforçando, assim, o sentido de minha vida.

Aos Professores, incansáveis colaboradores, disponíveis, confiantes, desejosos de informar e de se revelar.

À Maria Cristina Matoso componente do expediente da Revista de Ciências Médicas da PUC Campinas e a cada um, de alguma forma, direta ou indiretamente, prestou auxílio e apoio para a realização deste trabalho.

À Diretoria de Apoio Didático Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas pela preciosa colaboração, em especial à Maria Elisabeth Dias Blois pela correção do Português; ao Emílton Barbosa de Oliveira pela assistência constante e ao Wagner pelo trabalho na montagem dos slides.

RESUMO.....	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	03
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	05
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
5. RESULTADOS.....	38
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	48
7. CONCLUSÃO.....	56
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	58
9. SUMMARY.....	60
10. REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS.....	62

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>CEO</b>	Carcinoma escamoso oral
<b>GMH</b>	Grau de malignidade histológica
<b>HE</b>	Hematoxilina eosina
<b>HPV</b>	Papiloma Vírus Humano
<b>M</b>	Muscular
<b>M-</b>	Negativo para metástase
<b>M+</b>	Positivo para metástase
<b>MI</b>	Modo de invasão
<b>mm</b>	Milímetro
<b>N.º</b>	Número
<b>RNPT</b>	Registro Nacional de Patologia Tumoral
<b>S</b>	Submucosa
<b>TNM</b>	Sistema de estadiamento: T= tamanho do tumor, N = extensão da Linfadenopatia e M = presença ou ausência de metástase
<b>p</b>	Valor estatístico
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>AC</b>	Hospital Antônio Cândido Camargo
<b>C</b>	cordonal
<b>D</b>	difusa
<b>cm</b>	centímetro
<b>r</b>	valor estatístico
<b>OSCC</b>	<i>oral squamous cell carcinoma</i>
<b>x</b>	Vezes
<b>≥</b>	Maior ou igual
<b>≤</b>	Menor ou igual
<b>&lt;</b>	Menor
<b>&gt;</b>	Maior
<b>%</b>	por cento

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1:-</b> Carcinoma escamoso oral: Frequência de acordo com a localização.....	07
<b>Tabela 2:-</b> Principais Características Dos Carcinomas Escamosos Mais Comuns Da Cavidade Oral.....	11
<b>Tabela 3:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por JAKOBSSON <i>et al.</i> (1973).....	13
<b>Tabela 4:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por FISCHER (1975).....	14
<b>Tabela 5:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por LUND <i>et al.</i> (1975 a, 1975 b).....	15
<b>Tabela 6:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por WILLÉN <i>et al.</i> (1975).....	16
<b>Tabela 7:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por CRISMANN <i>et al.</i> (1980).....	18
<b>Tabela 7 A:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por CRISSMAN <i>et al.</i> (1984).....	19
<b>Tabela 8:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por ANNEROTH & HANSEN (1984).....	20
<b>Tabela 9:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por YAMAMOTO <i>et al.</i> (1984).....	22
<b>Tabela 10:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por ANNEROTH <i>et al.</i> (1987).....	23
<b>Tabela 11:-</b> Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por BRYNE <i>et al.</i> (1992), em 79 casos de carcinomas de células escamosas do assoalho da boca.....	24
<b>Tabela 12:-</b> Carcinomas Epidermóides de cavidade Oral com Metástase Ganglionares	27

<b>Tabela 13:-</b> Carcinomas Epidermóides de cavidade Oral Sem Metástases Ganglionares.....	28
<b>Tabela 14:-</b> Grau Histológico de malignidade multifatorial na interface Tumor-Hospedeiro.....	33
<b>Tabela 15:-</b> Distribuição do número dos Modos de Invasão (MI) tumoral nos CEO com e sem metástase.....	39
<b>Tabela 16:-</b> Frequência dos Modos de Invasão nos CEO com e sem metástase.....	39
<b>Tabela 17:-</b> Extensão do Modo de Invasão em 20 casos de CEO com Metástase (M+) e 22 sem Metástase (M-).....	40
<b>Tabela 18:-</b> Parâmetros histológicos analisados no Carcinoma Escamoso Oral com e sem metástases ganglionares.....	43

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1:-</b> Carcinoma escamoso oral: modo de invasão compressivo (tipo I) em aumento de 132 x.....	30
<b>Figura 2:-</b> Carcinoma escamoso oral: modo de invasão infiltrativo tipo II, em cordões grossos em aumento de 132 x.....	30
<b>Figura 3:-</b> Carcinoma escamoso oral: modo de invasão tipo III, em cordões finos. Observar a desmoplasia de intensidade moderada e a quase ausência de infiltrado inflamatório em aumento de 330 x.....	31
<b>Figura 4:-</b> Carcinoma escamoso oral com invasão neoplásica infiltrativa em células isoladas em aumento de 330 x.....	31
<b>Figura 5:-</b> Carcinoma escamoso oral com dois modos de invasão neoplásica: em cordões grossos (tipo II) e no centro em cordões finos (tipo III) em aumento de 82 x.....	32
<b>Figura 6:-</b> Invasão perineural por células tumorais de carcinoma escamoso oral em aumento de 330 x.....	34
<b>Figura 7:-</b> Êmbolo carcinomatoso no interior de um vaso. Pode ser observado no canto superior pequena infiltração de células neoplásicas em aumento de 132 x.....	35
<b>Figura 8:-</b> Infiltrado linfoplasmocitário com vários eosinófilos na interface tumor-hospedeiro de CEO em corte histológico corado em HE e aumento de 500 x.....	36
<b>Figura 9:-</b> Estroma desmoplásico na interface tumor-hospedeiro de CEO corado por HE e com aumento de 132 x.....	37
<b>Figura 10:-</b> Distribuição da Extensão do Modo de Invasão Tumoral nos 42 casos de Carcinoma Escamoso Oral.....	41

<b>Figura 11:- GRAU HISTOLÓGICO DE MALIGNIDADE:</b> Sistema modificado de graduação multifatorial na interface tumor-hospedeiro, utilizando-se o modo de invasão mais agressivo.....	44
<b>Figura 12:- GRAU HISTOLÓGICO DE MALIGNIDADE:</b> Sistema modificado de graduação multifatorial na interface tumor-hospedeiro, utilizando-se o modo de invasão com maior extensão.....	45
<b>Figura 13:- ESPESSURA DO TUMOR.....</b>	46

## *LISTA DE GRÁFICOS*

---

- Gráfico 1.- Incidência de Neoplasias na boca - Dados fornecidos pelo Brasil. MS –  
RNPT, 1991..... 08
- Gráfico 2.- Localização de Neoplasias na boca - De 20.487 casos de tumores  
malignos primários da boca registrados pelo Brasil. MS – RNPT,  
1991..... 08



Vários parâmetros histológicos tem sido considerados úteis para prever o potencial metastático do carcinoma escamoso oral (CEO). Entretanto, há discordância sobre quais os parâmetros importantes e falta uma análise quantitativa detalhada de alguns deles. O objetivo deste trabalho é verificar os parâmetros histológicos do CEO que mais se associam a metástases ganglionares, com ênfase particular no modo de invasão tumoral. Selecionaram-se 42 casos de CEO, que foram ressecados com os linfonodos cervicais. Apresentavam metástases ganglionares 20 destes casos, sendo que 22, não. O modo de invasão na interface tumor-hospedeiro foi classificado da seguinte forma: I- invasão compressiva, II- em cordões grossos, III- em cordões finos, IV- em células isoladas, conforme análise em 20 campos consecutivos em aumento médio. Também foram estudados outros parâmetros morfológicos: invasões perineural e angiolinfática, eosinofilia tecidual, intensidade do infiltrado inflamatório peritumoral, intensidade de desmoplasia e espessura tumoral. Dois ou mais modos de invasão foram encontrados em 95,2% dos casos. Os modos I, II e III ocorreram com frequência semelhante em casos com ou sem metástases. O modo II foi o mais comum e o mais extenso nos dois grupos. Nenhum modo de invasão estava significativamente associado à metástase, independentemente de sua extensão. Os outros parâmetros morfológicos analisados, exceto a espessura tumoral, também não mostraram associação positiva com metástase cervical. Metástases ganglionares foram significativamente mais comuns no CEO com espessura maior que 8 mm (60%), do que naqueles com 4 a 8 mm (23%). Concluindo, o CEO usualmente mostra dois ou mais modos de invasão neoplásica, quando uma larga extensão da interface tumor-hospedeiro é analisada. Entretanto, com exceção da espessura tumoral, as proporções relativas dos modos de invasão e os outros parâmetros histológicos estudados não têm correlação com o potencial metastático do tumor.

# ***1. INTRODUÇÃO***

A metástase carcinomatosa ganglionar é admitida como um dos mais importantes fatores prognósticos da sobrevida no carcinoma oral (WOOLGAR & SCOTT, 1995).

Além da metástase ganglionar, os parâmetros histopatológicos (grau de malignidade histológica, modo de invasão neoplásica na interface tumor-hospedeiro, invasão carcinomatosa perineural e angiolinfática, infiltrado inflamatório e eosinofilia tecidual) são úteis na avaliação prognóstica para planejar o tratamento do carcinoma escamoso oral. Entretanto, a análise da literatura mostra alguns pontos críticos, tais como: discordância sobre quais os parâmetros histológicos mais importantes, ausência de análise quantitativa detalhada de alguns deles e avaliação conjunta de carcinomas de diferentes locais da cavidade oral que, usualmente, têm comportamentos biológicos divergentes. Exemplo deste último ponto são os trabalhos que incluem em sua amostra carcinomas de base de língua, que tendem a ser mais indiferenciados e de pior prognóstico, e carcinomas do lábio, que geralmente são melhor diferenciados e menos agressivos.

Em nosso estudo, cujo objetivo principal é verificar os parâmetros histopatológicos no carcinoma escamoso de cavidade oral, que mais se associam a metástases ganglionares, enfatizando particularmente o modo de invasão na interface do tumor-hospedeiro, incluímos apenas os carcinomas de língua, assoalho de boca e gengiva, por serem neoplasias com morfologia e prognóstico semelhantes.

## ***2. OBJETIVOS***

1. Avaliar a importância das proporções relativas dos diferentes modos de invasão tumoral no potencial metastático do carcinoma escamoso oral.

2. Verificar se há correlação positiva entre a presença de metástases ganglionares e os seguintes parâmetros histológicos analisados no carcinoma epidermóide oral:

- a) espessura do tumor
- b) invasão perineural
- c) êmbolos carcinomatosos angiolinfáticos
- d) índice de eosinofilia tecidual
- e) intensidade de desmoplasia
- f) intensidade do infiltrado inflamatório peritumoral.

### ***3. REVISÃO DA LITERATURA***

### *Epidemiologia do Carcinoma Escamoso Oral (CEO)*

O carcinoma de células escamosas é a neoplasia maligna mais comum da boca, sendo que, nos Estados Unidos da América e Europa, corresponde aproximadamente a 5 - 7% de todos os tumores malignos, enquanto que no sudeste da Ásia e na Índia, sua frequência é muito maior (48%) (ISHIKAWA & WALDRON, 1989).

BARBOSA (1968) estudando 2.631 casos de câncer bucal do Hospital A. C. Camargo de São Paulo, entre os anos de 1953 e 1963, encontrou as seguintes médias de idade, de acordo com as diferentes regiões anatômicas:

Lábios	54,1 anos
Bochechas	54,7 anos
Gengiva superior	58,9 anos
Gengiva inferior	63,2 anos
Área retromolar	59,7 anos
Palato	56,4 anos
Língua e (ou) assoalho da boca	58,5 anos

O carcinoma de células escamosas oral ocorre raramente (1 a 3 % dos casos) em indivíduos com menos de 30 anos (BYERS, 1975; NEWMAN, RICE, OSSOFF, 1983). A incidência deste tumor varia conforme a região da cavidade oral. Os lábios, a língua e o assoalho da boca são os locais mais freqüentemente acometidos. A Tabela 1 mostra a frequência do CEO conforme a localização, segundo vários autores.

**TABELA 1****Carcinoma Escamoso Oral:****Freqüência de acordo com a localização**

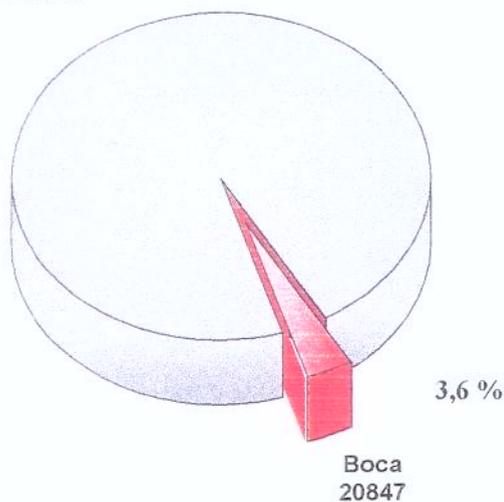
Referências	KROLLS & HOFFMAN (1976)	MacCOMB, FLETCHER, HEARLY, 1967	LEDERMAN (1964)	STRONG & SPIRO (1981)
Local	(%)	(%)	(%)	(%)
Lábio	44.1	44.9	23	10,4
Língua	23.1	16.5	24	30.1
Assoalho da boca	18.4	12.1	26	27.6
Gengiva	6.8	9.7	11	16.7
Palato	5.8	4.7	4	3.2
Mucosa jugal	1.8	12.1	12	12.0
Outras partes	-	-	-	-
Número total de casos	13.502 *	1.717	1.028	970

\* Excluídos os Carcinomas de Orofaringe

No Brasil, segundo o Registro Nacional de Patologia Tumoral do Ministério da Saúde (Brasil. MS - RNPT, 1991) compreendendo o período de 1981 à 1985, 3,6 % das neoplasias malignas ocorreram na cavidade oral, sendo que a língua foi o local mais acometido. Nesta casuística, o carcinoma de língua é o décimo tumor mais freqüente no homem (Gráficos 1 e 2).

### Incidência de Neoplasia na Boca

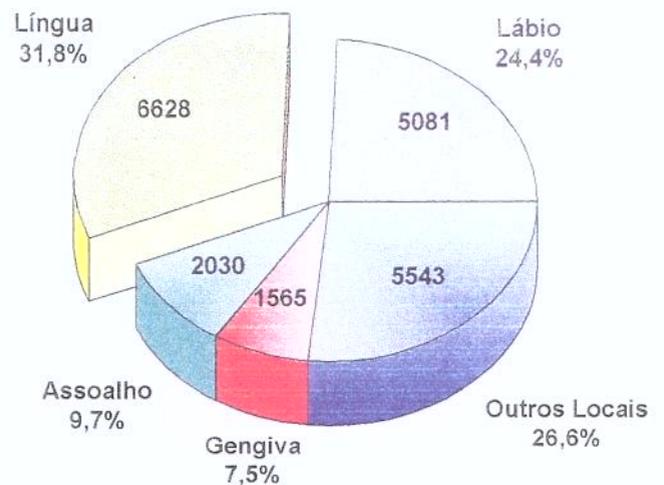
Todos Tumores  
550849



**Gráfico 1:**

Dados fornecidos pelo BRASIL. MS - RNPT, 1991

### Localização de Neoplasias na boca



**Gráfico 2:**

De 20.847 casos de tumores malignos primários da boca registrados pelo BRASIL. MS - RNPT, 1991

De acordo com o American Cancer Society, durante 1983 foram registrados 4.900 novos casos e 2.000 mortes atribuídas a câncer da língua nos Estados Unidos da América. De todos os carcinomas escamosos de língua, 70 a 75 % surgem nos dois terços anteriores e, 25 a 30 %, no terço posterior (SILVERBERG, 1983). Menos de 30% dos pacientes com CEO de língua sobrevivem mais de cinco anos (BORING, 1994).

No Brasil para o ano de 1997, a estimativa prevista de incidência e mortalidade por câncer da cavidade oral foi de 7.350 casos novos (5.420 em homens e 1.930 em mulheres) e 1.735 mortes (1.350 em homens e 385 em mulheres) conforme dados do BRASIL . MINISTÉRIO DA SAÚDE - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1997.

A tabela 1 mostra que o assoalho da boca é o segundo local de maior incidência do CEO, com uma variação de 12,1% a 27,6%. A taxa de sobrevivência desses pacientes por 5 anos, varia entre 35 a 50% (SHEDD, VON ESSEN, CONNELLY, EISENBERG, 1968; HARROLD, 1971).

### *Fatores Etiológicos do Câncer na Cavidade Oral*

Em relação ao carcinoma de lábio, o principal agente carcinogênico é a exposição crônica ao sol, seguida do hábito de fumar cachimbo e charuto (REGEZZI & SCIUBBA, 1993). Para o restante da cavidade oral o fumo e o uso excessivo de álcool são os agentes etiológicos mais importantes (BARNES & JOHNSON,1986). O risco de se desenvolver carcinoma escamoso aumenta com a duração e a intensidade do hábito de fumar (risco 2 a 3 vezes maior em grandes fumantes do que na população não-fumante) e diminui após cessar o hábito, enquanto o uso excessivo de álcool aumenta o risco de carcinoma oral de 2 a 6 vezes (BARNES & JOHNSON,1986; REGEZZI & SCIUBBA, 1993). Aparentemente, o álcool age sinergicamente com o fumo, visto que fumantes e alcoólatras inveterados têm risco 15 vezes maior de câncer oral, quando comparados com a população que não bebe e não fuma. Acredita-se que o álcool, além de irritar a mucosa, atua como solvente para os carcinógenos, principalmente para aqueles presentes no fumo (REGEZZI & SCIUBBA, 1993). O hábito de mascar o fumo também está relacionado à maior incidência de carcinoma de mucosa bucal e gengiva. Na Índia e outros países asiáticos, onde é freqüente o uso de fumo mascado combinado com outros ingredientes, a incidência de carcinoma oral é muito alta (cerca de 50% de todos os casos de câncer), pois estas misturas são mais carcinogênicas do que o fumo (REGEZZI & SCIUBBA, 1993). Outros fatores, tais como a irritação crônica provocada por dentaduras maladaptadas, dentes e má higiene bucal não são atualmente considerados como iniciadores do carcinoma oral, mas, provavelmente, aceleram o processo, se ele já existir. Dentre os vírus,

observaram-se a presença de alguns subtipos de HPV (11, 16 e 18) numa percentagem variável de carcinomas, porém, a importância de sua participação na carcinogênese oral ainda está para ser estabelecida (SEIFERT, 1996). Quanto aos genes que regulam a proliferação celular observou-se mutação no gene P53, no carcinoma oral e nas lesões pré-neoplásicas. É possível que esta mutação desempenhe papel importante na fase precoce da carcinogênese, predispondo a instabilidades genéticas (SEIFERT, 1996).

### *Aspectos morfológicos do carcinoma escamoso oral*

As formas mais precoces do carcinoma oral têm aspecto de eritroplasia ou de eritroleucoplasia e, mais raramente, de leucoplasia. Posteriormente, com o crescimento da massa neoplásica, as lesões passam a ter forma exofítica ou de úlcera com bordo elevado, ou são predominantemente infiltrativas. Histologicamente, assemelham-se ao carcinoma escamoso de outras regiões, sendo que as neoplasias de lábio tendem a ser bem diferenciadas, as da base da língua, pouco diferenciadas e as restantes, moderadamente diferenciadas. Recomenda-se que o grau histológico de malignidade seja avaliado na interface tumor- hospedeiro, que é geralmente a área menos diferenciada da neoplasia (BRYNE, KOPPANG, LILLENG, STENE, BANG, DABELSTEEN, 1989). As principais características dos carcinomas escamosos mais comuns da cavidade oral estão na Tabela 2.

TABELA 2

## Principais Características Dos Carcinomas Escamosos Mais Comuns da Cavidade Oral

Locais mais acometidos	Invasão de outras estruturas	Fatores relacionados ao prognóstico
Lábio	Lábio inferior	Pele, mucosa oral e mandíbula
		- Neoplasias de melhor prognóstico - Pior prognóstico: tumor de lábio inferior (ou comissura) maior de 2 cm e pouco diferenciado.
Língua	Bordo lateral Face ventral	Assoalho da boca, gengiva, mandíbula, base da língua
		- Maior incidência de metástase - Pior prognóstico: tumor de base de língua.
Assoalho da boca	Porção anterior	Língua, gengiva, mandíbula, pilar tonsilar anterior
		- Alta incidência de invasão de estruturas adjacentes

*Parâmetros histológicos no carcinoma escamoso oral*

O sistema de graduação histopatológica de malignidade, mais amplamente usado na patologia cirúrgica, baseia-se na graduação proposta por BRODERS, 1920. De um modo simplificado, graduam-se os tumores em: bem, moderadamente e pouco diferenciados, dependendo da intensidade e extensão do pleomorfismo nuclear, grau de queratinização das células neoplásicas e número de mitoses. Entretanto, vários trabalhos mostram que este modo simplificado de graduação histológica não tem correlação prognóstica. Uma explicação provável seria que a maioria das neoplasias humanas é constituída por uma população celular heterogênea, com comportamento biológico variável (NICOLSON, 1987), que não seria adequadamente avaliada por este método.

Recentemente, observou-se que as células carcinomatosas mais profundas, localizadas na interface tumor-hospedeiro, são geralmente menos diferenciadas e com atividade proliferativa maior do que as células neoplásicas mais superficiais (PRIME, ROSSIER, MALAMOS, SHEPERD, SCULLY, 1985; BRYNE *et al.*, 1989; HÖLLERING & SHULER, 1989; KEARSELY, FURLONG, WATERS, 1990). A partir destas observações, foram propostos sistemas de graduação histopatológicos de malignidade que avaliam apenas as células localizadas na margem invasiva do tumor. As áreas mais displásicas da margem tumoral invasiva apresentam células carcinomatosas com fenótipo mais semelhante ao das células metastáticas nos linfonodos (NICOLSON, 1987).

Vários parâmetros histológicos são avaliados nos diversos sistemas de graduação propostos (JAKOBSSON, ENEROTH, ILLANDER, MOBERGER, MARTENSSON, 1973; CRISSMAN, LIU, GLUCKMAN, CUMMINGS, 1984; ANNEROTH, BATSAKIS, LUNA, 1987; BRYNE, KOPPANG, LILLENG, KJERHEIM, 1992; WOOLGAR & SCOTT 1995), sendo os mais freqüentes o grau de queratinização, o pleomorfismo nuclear, número de mitoses, modo de invasão neoplásica, intensidade do infiltrado inflamatório e estágio de invasão. Há discordância sobre quais são, dentre estes parâmetros, os que têm valor prognóstico independente e significativo (CRISSMAN, GLUCKMAN, WHITELEY, QUENELLE, 1980; CRISSMAN, LIU, GLUCKMAN, CUMMINGS, 1984; OKAMOTO, OZEKI, WATANABE, IIDA, TASHIRO, 1988; BRYNE *et al.* 1992; WOOLGAR & SCOTT, 1995).

A seguir, relacionamos os principais parâmetros histológicos utilizados para avaliar o grau de malignidade do carcinoma escamoso da cabeça e pescoço e as respectivas tabelas propostas pelos autores.

Após BRODERS (1920), JAKOBSSON *et al.* (1973) desenvolveram um sistema de graduação multifatorial (Tabela 3) que incluía, além da análise das células carcinomatosas, outros parâmetros morfológicos na interface tumor-hospedeiro. Nesse trabalho, os autores estudaram carcinomas escamosos de laringe.

TABELA 3

Sistema de Graduação Histológica de Malignidade desenvolvido por JAKOBSSON *et al.* (1973)

Graduação histológica de malignidade baseada na população celular do tumor				
População celular do tumor	Pontuação			
	1	2	3	4
Estrutura	Papilar e sólida	Cordões grossos	Cordões finos e grupos de células	Dissociação celular acentuada
Diferenciação	Alta queratinização	Moderada: alguma queratinização	Pobre: mínima queratinização	Pobre: nenhuma queratinização
Polimorfismo nuclear	Poucos núcleos volumosos	Número moderado de núcleos volumosos	Numerosos núcleos irregulares e volumosos	Núcleos volumosos anaplásicos e imaturos
Mitose	Isoladas	Moderado número	Grande número	Numerosas
Graduação histológica de malignidade baseada na relação tumor-hospedeiro				
Relação tumor-hospedeiro	Pontuação			
	1	2	3	4
Estágio de invasão	Possível	Microcarcinoma poucos cordões	Invasão nodular no tecido conjuntivo	Maciço
Invasão Vascular	Nenhuma	Possível	Pouca	Numerosa
Infiltrado linfoplasmocitário	Intenso	Moderado	Leve	Ausente

FISHER (1975) realizou uma pequena modificação no sistema de graduação de JAKOBSSON *et al.* (1973), chamando a atenção para o fato de que o grau de malignidade avaliado em biópsia tendia a ser menor do que aquele obtido em peças cirúrgicas (Tabela 4).

**TABELA 4**

**Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por FISHER (1975)**

	Escore do tumor			
	1	2	3	4
Diferenciação	Muita queratina	Alguma queratina	Escamoso	Anaplásico
Polimorfismo nuclear	Pouca anisocitose	Moderada anisocitose	Muita anisocitose	Bizarro
Mitoses	Ocasionais	Poucas	Moderada	Numerosas
Estroma	Abundante	Denso	Delicado	Nenhum
Modo de invasão	Compressivo	Cordões grossos	Cordões finos	Difuso
Estágio de invasão	Nenhuma invasão	Microinvasão	No conjuntivo	Profundo
Invasão vascular	Nenhuma	Possivelmente	Pouca	Muita
Resposta inflamatória	Acentuada	Moderada	Leve	Ausente

LUND, SÖGAARD, ELBRÖND, JÖRGENSEN, PEDERSEN, (1975a, 1975b)  
 LUND, SOGAARD, JORGENSEN, HJELM-HANSEN (1976). Modificaram o sistema de graduação desenvolvido por JAKOBBSON *et al.* (1973), introduzindo uma definição mais exata de cada parâmetro e grau e, ainda, uma pontuação histológica final, definida como o resultado da soma total dos pontos dividido pelo número de parâmetros avaliados (Tabela 5). Estes autores referiram uma correlação estatisticamente significativa entre a pontuação microscópica e a sobrevida do paciente, a frequência de recidivas locais e metástases em linfonodos regionais, numa série de 438 carcinomas de células escamosas do lábio.

**TABELA 5**

**Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por LUND *et al.* (1975a, 1975b)**

<b>Graduação Microscópica</b>				
	<b>Pontuação</b>			
<b>Aparência</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	Exofítico papilomatoso	Endofítico papilomatoso	Pequenos cordões e grupos de células	Acentuada dissociação celular
<b>Diferenciação citoplasmática (queratinização)</b>	Alta, > 50% de queratinização	Moderada, 20-50% de queratinização	Pobre, 5 - 20% de queratinização	Nenhuma, 0 - 5%
<b>Diferenciação nuclear (BRODERS, 1920)</b>	Alta, > 75% Madura	Moderada, 50 - 75% Madura	Pobre, 25 - 50% Madura	Nenhuma, 0 - 25% Madura
<b>Mitoses*</b>	Poucas 0 - 1	N.º moderado 0 - 3	Grande N.º 0 - 5	Numerosas > 5
<b>Modo de invasão (modus)</b>	Bem definido	Cordões	Grupo de células	Crescimento difuso
<b>Estágio de invasão (profundidade)</b>	Possível invasão	Microinvasão (poucos cordões)	Invasão nodular na submucosa	Invasão além da submucosa
<b>Invasão vascular</b>	Ausente	Possível	Vasos linfáticos	Vasos sanguíneos
<b>Resposta celular linfoplasmática</b>	Acentuada (borda contínua)	Moderada	Desprezível	Ausente

\*Avaliação mínima de cinco campos, a 250 x

WILLÉN, NATHANSON, MOBERGER, ANNEROTH, (1975) modificaram o sistema de JAKOBSSON *et al.* (1973) retirando dois parâmetros morfológicos, “estrutura” e “invasão vascular” (Tabela 6). Os autores mostraram que não havia correlação entre o estágio clínico e a graduação histológica de malignidade nos 124 pacientes estudados que apresentavam carcinoma de células escamosas da gengiva.

**TABELA 6**

**Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por WILLÉN *et al.* (1975)**

Graduação histológica de malignidade				
	I. População Celular do tumor			
	1	2	3	4
<b>Diferenciação</b>	Alta: queratinização	Moderada: alguma queratinização	Pobre: mínima queratinização	Pobre: nenhuma queratinização
<b>Polimorfismo nuclear</b>	Poucos núcleos volumosos	Moderado número de núcleos volumosos	Numerosos núcleos volumosos e irregulares	Núcleos imaturos, volumosos e anaplásicos
<b>Mitoses</b>	Isoladas	Moderado número	Grande número	Numerosas
Graduação histológica de malignidade				
	II. Relação Tumor-hospedeiro			
	1	2	3	4
<b>Modo de Invasão</b>	Bem definido	Cordões	Grupos de células	Invasão difusa
<b>Estagio de invasão</b>	Suspeito	Microcarcinoma (poucos cordões)	Invasão nodular no tecido conjuntivo	Invasão maciça
<b>Resposta celular</b>	Acentuada	Moderada	Leve	Ausente

Em um estudo de 95 carcinomas de células escamosas dos dois terços anteriores da língua, HOLM, LUNDQUIST, SILVERSVÄRD, SOBIN, (1982) utilizou uma versão modificada do sistema de graduação de malignidade usado por WILLEÉN *et al.* (1975) (Tabela 6). Seus resultados mostraram que a sobrevida esperada (5 anos) era de 85% para pacientes com neoplasias com 13 pontos ou menos, 65% quando atingiam 13 -16 pontos, e 44% para pacientes que apresentavam tumores com mais de 16 pontos. Entre os grupos de alta e baixa pontuação a diferença foi estatisticamente significativa. Além disto, o grau total de malignidade correlacionava-se com o estágio T e a presença de metástases cervicais, no momento do diagnóstico do tumor.

CRISMAN *et al.* (1980) modificaram o sistema proposto por JAKOBSSON *et al.* (1973) em dois aspectos; incluíram a “invasão vascular”, a “estrutura” e o “modo de invasão” em um único parâmetro: “padrão de invasão” (Tabela 7). Considerou-se que este novo parâmetro representava a capacidade de coesão das células tumorais e sua relação com o estroma do hospedeiro. Neoplasias com grande coesividade infiltram com margens bem delineadas e que empurram os tecidos, enquanto neoplasias pouco diferenciadas, sem coesividade, infiltram com agregados pequenos e irregulares de células neoplásicas ou até com células individuais. Este sistema modificado foi primeiramente aplicado em um estudo com 73 pacientes que apresentavam carcinoma de células escamosas do assoalho da boca. Uma avaliação das pontuações médias para cada um dos sete parâmetros histológicos mostrou que apenas “frequência de mitoses” e “estágio ou profundidade de invasão” correlacionavam-se com a extensão da doença.

TABELA 7

Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por **CRISSMAN et al** (1980)

Critério histológico	Escore do tumor			
	1	2	3	4
<b>Citologia do Tumor</b>				
<b>1. Queratinização citoplasmática</b>	Alto grau (>50% das células), bem formadas pérolas córneas	Moderado grau 20 - 50% das células, esboço de pérolas córneas	Baixo grau 5 - 20% das células	Não identificada
<b>2. Diferenciação nuclear</b>	75% maduro	50 - 75% maduro	25 - 50% maduro	0% - 25 % maduro
<b>3. Frequência de mitoses (contagem média em aumento de 400 X em múltiplos campos)</b>	0 - 1	2 - 3	4 - 5	> 5
<b>Estroma na interface Tumor-hospedeiro</b>				
<b>4. Resposta celular inflamatória</b>	Marcante (borda continua)	Moderada, em ilhas	Desprezível, em Ilhotas	Ausente
<b>5. Padrão de crescimento tumoral Estágio de Invasão</b>	Carcinoma <i>in situ</i> Provável invasão	Precoce ou microinvasivo	Infiltração nodular intra-submucosa	Invasão completa da submucosa
<b>6. Padrão de invasão</b>	Verrucoso exofítico borda compressiva	Exofítico com infiltração em cordões	Séssil com infiltração em cordões	Infiltração em pequenos grupos ou células dissociadas
<b>7. Invasão vascular</b>	Não identificada			Identificada

A segunda proposta de CRISSMAN *et al.* (1984) foi apresentada num estudo com 77 pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe, tratados com radioterapia pré-operatória seguida por cirurgia. Nas mudanças introduzidas omitiram-se o “estágio de invasão” e “possível ou provável invasão vascular” (Tabela 9). Os resultados mostraram que o parâmetro, “padrão de invasão”, era a variável morfológica mais importante na previsão da sobrevida. Neoplasias invadindo com grande coesividade apresentavam melhor prognóstico que neoplasias invadindo como agregados celulares ou como células individuais.

**TABELA 7A**

**Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por CRISSMAN *et al.* (1984)**

Parâmetros histológicos	Escore do Tumor			
	1	2	3	4
Queratinização citoplasmática	Alto grau, bem formadas pérolas córneas	Moderado grau 20 – 40% das células, esboço de formação de pérolas córneas	Pobre, 5 - 20% das células com esboço de queratinização	Sem evidência de queratinização
Diferenciação nuclear	> 75% com aparência de maduro	50 – 75% com aparência de maduro	25% com aparência de maduro	Tumor Anaplásico
Mitoses, número médio em aumentode 400 X nos múltiplos campos contados	0 – 1	2 – 3	4 - 5	> 5
Resposta inflamatória	Contínua	Vários focos	Focos ocasionais	Ausente
Invasão vascular-linfática	Não identificada	Não identificada	Não identificada	Identificada
Padrão de invasão	Compressivo	Cordões sólidos	Cordões irregulares e delgados	Células isoladas

Com a finalidade de tentar estabelecer um critério morfológico mais preciso (Tabela 8), ANNEROTH & HANSEN (1984) modificaram o sistema desenvolvido por JAKOBSSON *et al.* (1973) para carcinomas de células escamosas na língua e assoalho da boca. Um dos parâmetros, "invasão vascular", foi omitido. Análises estatísticas mostraram que a reprodutibilidade do sistema era boa para todas as variáveis morfológicas.

**TABELA 8**

**Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por ANNEROTH & HANSEN (1984)**

<b>Graduação histológica de malignidade da população celular do tumor</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>Pontuação 3</b>	<b>4</b>
<b>Estrutura</b>	Configuração papilar e (ou) agrupamentos sólidos	Cordões e bandas	Pequenos grupos de células	Acentuada dissociação celular
<b>Tendência à queratinização</b>	Altamente queratinizado	Moderada queratinização	Mínima queratinização	Nenhuma queratinização
<b>Aberração nuclear</b>	Pouca	Moderada	Abundante e poucos núcleos anaplásicos	Abundante e muitos núcleos anaplásicos
<b>Nº de mitoses acima da camada basal</b>	Poucas (0 - 2)	Moderado número (3 - 4)	Numerosas (5 - 6)	Extremamente numerosas (mais que 6)
<b>Graduação histológica de malignidade na interface tumor-hospedeiro</b>				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>Pontuação 3</b>	<b>4</b>
<b>Modo de Invasão</b>	Membrana basal bem definida	Membrana basal pouco distinta	Membrana basal indefinida	Membrana basal indefinida e invasão difusa
<b>Estágio de invasão</b>	Microinvasão ou "borderline"	Invasão distinta, mas envolvendo somente a lâmina própria	Invasão abaixo da lâmina própria	Invasão maciça em extensão e profundidade
<b>Resposta inflamatória</b>	Acentuada	Moderada	Leve	Ausente

YAMAMOTO, MIYAKAWA, KOHAMA, (1984) num estudo entre a relação “modo de invasão” e a frequência de metástases em linfonodos regionais, em carcinomas de células escamosas da cavidade oral, modificaram a classificação do modo de invasão proposto por JAKOBSSON *et al.* (1973). O grau 4 foi subdividido em dois, 4C e 4D (Tabela 9). O grau 4C descreve invasão cordonal, enquanto o grau 4D infiltração difusa de células individuais e (ou) em pequenos grupos de células neoplásicas. O estudo de YAMAMOTO, *et al.* (1984) mostrou baixa frequência de metástases nos graus 1 e 2 do “modo de invasão”, enquanto os graus 4C e 4D apresentavam alta frequência, ou seja, quanto mais invasivo o carcinoma, mais freqüente a presença de metástases.

## TABELA 9

Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por YAMAMOTO *et al.* (1984)

Grau	Modo de Invasão
1	Borda bem definida
2	Cordões, borda menos definida
3	Grupos de células sem borda definida Invasão difusa
4	(4C) Cordões finos (4D) Espalhado ou difuso

Após exaustiva revisão dos sistemas de graduação histológica de malignidade a partir de BRODERS (1920), ANNEROTH, BATSAKIS, LUNA (1987), considerando critérios definidos para cada parâmetro clínico e histológico, criaram um novo sistema de graduação de malignidade, que avaliava a população celular tumoral e a resposta do hospedeiro (interface do tumor ou frente invasiva) (Tabela 10).

TABELA 10

Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por ANNEROTH *et al.* (1987)

Graduação histológica de malignidade da população celular do tumor				
Parâmetros Morfológicos	1	2	Pontuação	
			3	4
<b>Grau de queratinização</b>	Alta queratinização (>50% das células)	Moderada queratinização (20-50% das células)	Mínima queratinização (5 - 20% das células)	Nenhuma queratinização (0 -5% das células)
<b>Polimorfismo nuclear</b>	>75% de células maduras	50-75% de células maduras	25-50% de células maduras	0-25% de células maduras
<b>Número de mitoses em maior aumento(400x)</b>	0 - 1	2 - 3	4 - 5	> 5
Graduação histológica de malignidade da relação tumor-hospedeiro				
Parâmetros Morfológicos	1	2	Pontuação	
			3	4
<b>Padrão de Invasão</b>	Compressivo, bordos de invasão bem delineados	Infiltrativo, cordões sólidos, bandas ou fitas	Cordões finos ou pequenos grupos de células (n > 15)	Acentuada e extensa dissociação celular em pequenos grupos de células (n<15) e (ou) células isoladas
<b>Estágio de invasão</b>	Carcinoma <i>in situ</i> e (ou) invasão questionável	Invasão distinta, mas envolvendo somente a lâmina própria	Invasão abaixo da lâmina própria, adjacente a músculos, glândulas e periósteo	Extensa e profunda invasão, substituindo a maior parte do estroma e infiltrando o osso
<b>Infiltrado Linfoplasmocitário</b>	Acentuado	Moderado	Leve	Ausente

BRYNE *et al.* (1989) propuseram um sistema de avaliação multifatorial semelhante ao de JAKOBSSOM *et al.* (1973), porém, cada item era analisado apenas nas margens profundas e invasivas do tumor (Tabela 11). Os autores concluíram que o valor prognóstico deste sistema era alto e que seria útil para planejar o tratamento do CEO (BRYNE *et al.* 1992). Entretanto, a reprodutibilidade não foi grande (Kappa=0,63).

**TABELA 11**

Sistema de graduação histológica de malignidade desenvolvido por BRYNE *et al.* (1992), em 79 casos de carcinomas de células escamosas do assoalho da boca

Parâmetros histológicos	Escore do Tumor			
	1	2	3	4
<b>Grau de Queratinização</b>	Alta queratinização > 50% das células	Moderada queratinização 20 – 50 % das células	Mínima queratinização 5 – 20% das células	Sem queratinização 0 – 5% das células
<b>Polimorfismo nuclear</b>	Pequeno polimorfismo nuclear (> 75% de células maduras)	Moderado polimorfismo nuclear (50 – 75 % de células maduras)	Intenso polimorfismo nuclear (25% – 50% de células maduras)	Extremo polimorfismo nuclear (0 – 25% de células maduras)
<b>Número de mitoses *</b>	0 - 1	2 - 3	4 - 5	> 5
<b>Padrão de invasão</b>	Compressivo, borda bem definida	Infiltrativo, grossos cordões	Infiltrativo, finos cordões ou grupos de células em número maior que 15	Intensa infiltração de pequenos grupos de células e (ou) células isoladas em número < 15
<b>Resposta inflamatória</b>	Contínua	Vários focos	Focos ocasionais	Ausente

\* Este parâmetro pode ser excluído da graduação

### *Modo de invasão carcinomatosa na interface tumor-hospedeiro*

Como já referido anteriormente, as células carcinomatosas localizadas nas margens invasivas do tumor, geralmente são menos diferenciadas e com atividade proliferativa maior (PIFFKÓ, BÁNKFALVI, ÖFNER, KUSCH, BOCKER, JOOS, SCHMID, 1996). O modo como estas células infiltram o estroma do hospedeiro tem sido considerado de valor prognóstico, tanto em relação à sobrevida como na capacidade para predizer o potencial metastático do tumor, por alguns autores (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984; SHINGAKI, SUZUKI, WAKAJIMA, 1988). Há várias classificações do modo de invasão carcinomatosa, sendo que a maioria o divide em dois tipos principais: compressivo e infiltrativo. Este último é subdividido em três padrões: cordões e bandas grossas, cordões finos irregulares e células isoladas. As invasões carcinomatosas em cordões finos e (ou) células isoladas são as mais agressivas e associadas com menor sobrevida e metástases cervicais (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984). Nestes dois modos agressivos de invasão neoplásica, a deposição de membrana basal em torno das células carcinomatosas é diminuída e incompleta, contrastando com a invasão tumoral compressiva, que geralmente apresenta membrana basal contínua e completa circundando o agrupamento carcinomatoso (HIROTA, YONEDA, OSAKI, *et al.*, 1990; KUMAGAI, KOJIMA, IMAI, NAKAGAWA, YAMAMOTO, KAWAHARA, NAKANISHI, 1994). Acredita-se que a membrana basal em torno das células carcinomatosas seja “quebrada” durante os estágios de invasão ativa e reconstruída nas fases temporárias de parada do processo invasivo (DINGENANS, 1988).

Todavia, como pode ser observado nas diversas tabelas apresentadas, os trabalhos que estudam a influência do modo de invasão neoplásica no prognóstico do carcinoma escamoso oral, o fazem de maneira qualitativa, considerando, para cada caso, apenas o pior padrão de invasão carcinomatosa, que está presente na porção mais profunda do tumor (YAMAMOTO *et al.*, 1984).

## ***4. MATERIAL E MÉTODOS***

## A - Material

O material deste estudo consta de 42 casos de CEO (língua oral - 22, assoalho da boca - 16, gengiva inferior - 4) sem tratamento prévio, que foram ressecados simultaneamente com os gânglios cervicais; destes, 20 apresentavam metástases e 22 estavam livres. Esse material foi obtido do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. A seleção dos casos dependeu da localização do tumor na cavidade oral e se havia material suficiente no arquivo para permitir avaliação de todos os critérios. A amostra é constituída por 35 homens e 7 mulheres; a idade variou de 35 a 73 anos, com uma média de 53,45 anos.

**TABELA 12**

### Carcinomas Epidermóides de cavidade Oral com Metástases Ganglionares

N.º	Local	Tamanho Tumor (maior diâmetro)	Sistema TNM	N.º de Linfonodos Comprometidos	N.º de Linfonodos Examinados	Sexo	Idade
01	Gengiva*	2,2 cm	T4	4	19	M	53
02	Língua	2,0 cm	T1	1	23	M	42
03	Assoalho*	3,0 cm	T4	1	23	M	57
04	Língua	4,5 cm	T3	2	18	M	46
05	Língua	2,5 cm	T2	5	61	M	48
06	Língua	2,5 cm	T2	2	40	M	63
07	Gengiva*	3,0 cm	T4	5	15	M	48
08	Assoalho	4,5 cm	T3	1	25	M	59
09	Língua	2,1 cm	T2	2	58	M	35
10	Língua	4,2 cm	T3	1	15	F	56
11	Língua*	6,0 cm	T4	1	33	M	54
12	Assoalho*	6,0 cm	T4	2	43	F	62
13	Assoalho	1,0 cm	T1	1	35	M	40
14	Língua	2,2 cm	T2	1	27	F	57
15	Assoalho	0,7 cm	T1	6	36	M	61
16	Gengiva*	5,0 cm	T4	1	1	M	48
17	Língua	4,5 cm	T3	1	24	M	64
18	Língua	4,0 cm	T2	2	41	M	57
19	Língua	4,1 cm	T3	3	37	M	55
20	Língua	3,1 cm	T2	1	24	F	52

\* Tumores invasivos em mandíbula

De acordo com a classificação TNM, do AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER AND END RESULTS REPORTING, 1977, 11 pacientes eram T1, 14 T2, 5 T3 e 12 T4. Em 23 pacientes foi realizado esvaziamento cervical radical, em 6, esvaziamento funcional e, em 13, supraomoióideo.

**TABELA 13**

**Carcinomas Epidermóides de cavidade Oral sem Metástases Ganglionares.**

N.º	Local	Tamanho Tumor (maior diâmetro)	Sistema TNM	N.º de Linfonodos Examinados	Sexo	Idade
01	Assoalho*	6,0 cm	T4	15	M	67
02	Língua	1,5 cm	T1	13	M	73
03	Língua	1,7 cm	T1	8	M	72
04	Língua	3,0 cm	T2	25	M	63
05	Assoalho*	3,2 cm	T4	24	M	52
06	Assoalho*	4,5 cm	T4	24	M	47
07	Língua	3,0 cm	T2	21	M	52
08	Assoalho	4,0 cm	T2	43	M	44
09	Assoalho	2,0 cm	T1	21	M	54
10	Língua	3,0 cm	T2	14	M	40
11	Língua	2,5 cm	T2	25	M	61
12	Assoalho*	4,0 cm	T4	15	F	73
13	Assoalho	3,4 cm	T2	17	M	51
14	Assoalho	1,5cm	T1	41	M	50
15	Assoalho*	3,5 cm	T4	3	M	51
16	Língua	1,5 cm	T1	32	F	54
17	Língua	2,0 cm	T1	47	F	53
18	Gengiva	0,8 cm	T1	18	M	46
19	Língua	2,2 cm	T2	52	M	40
20	Assoalho*	2,5 cm	T4	67	M	45
21	Língua	1,5 cm	T1	51	M	48
22	Língua	2,5 cm	T2	52	M	62

\* Tumores invasivos em mandíbula

## **B - Métodos**

Os espécimes ressecados foram fixados em formalina a 10%. Para a avaliação histológica foram selecionados os blocos que mostravam:

- a) a máxima profundidade do tumor, num corte perpendicular à superfície da mucosa
- b) as margens cirúrgicas e suas relações com o tumor.

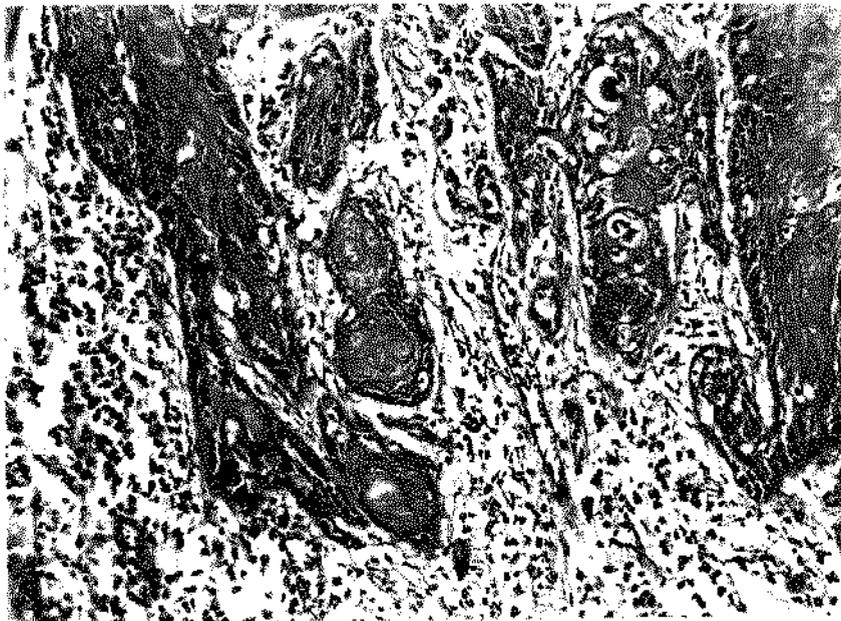
As secções histológicas foram coradas com hematoxilina e eosina e a avaliação foi realizada sem o conhecimento da condição metastática de cada caso. Os gânglios dos esvaziamentos cervicais foram identificados por inspeção visual e palpação, sendo que todos foram processados. Na tentativa de verificar a possibilidade de micrometástases ocultas foram realizados cortes seriados nos linfonodos maiores de 2 cm e sem metástases na avaliação histológica inicial.

### **Avaliação histológica**

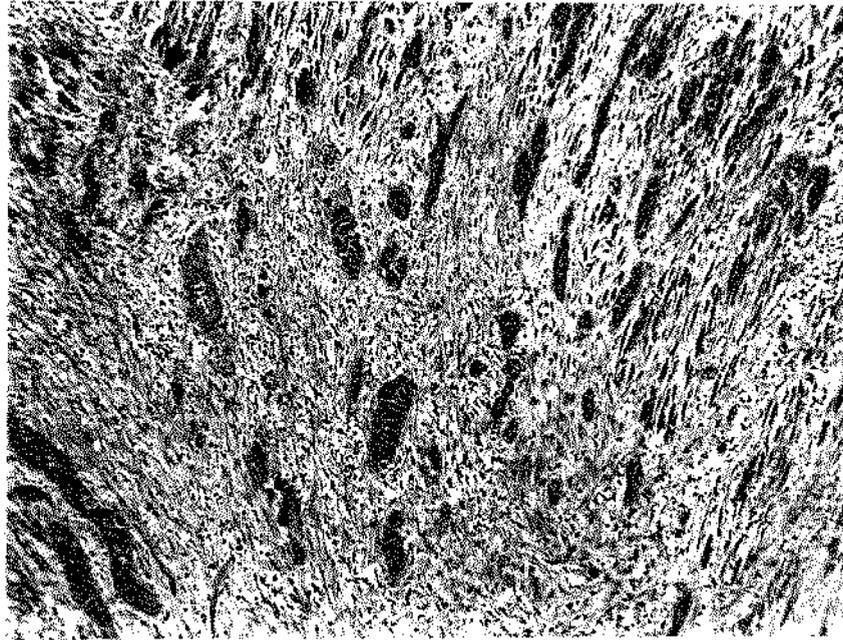
O modo de invasão na interface tumor - hospedeiro foi classificado como: I- compressivo (Figura 1 e 5), II- em cordões grossos (Figura. 2 e 5), III- em cordões finos (Figura. 3) e IV- em células isoladas (Figura. 4) e analisado em 20 campos consecutivos de aumento médio.



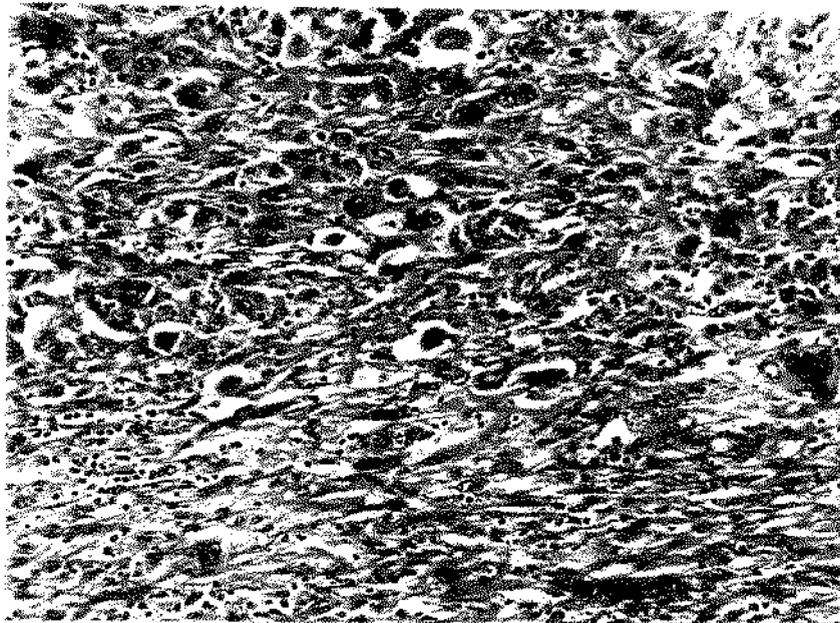
**FIGURA 1.** Carcinoma escamoso oral: modo de invasão compressivo (tipo I) em aumento de 132 x.



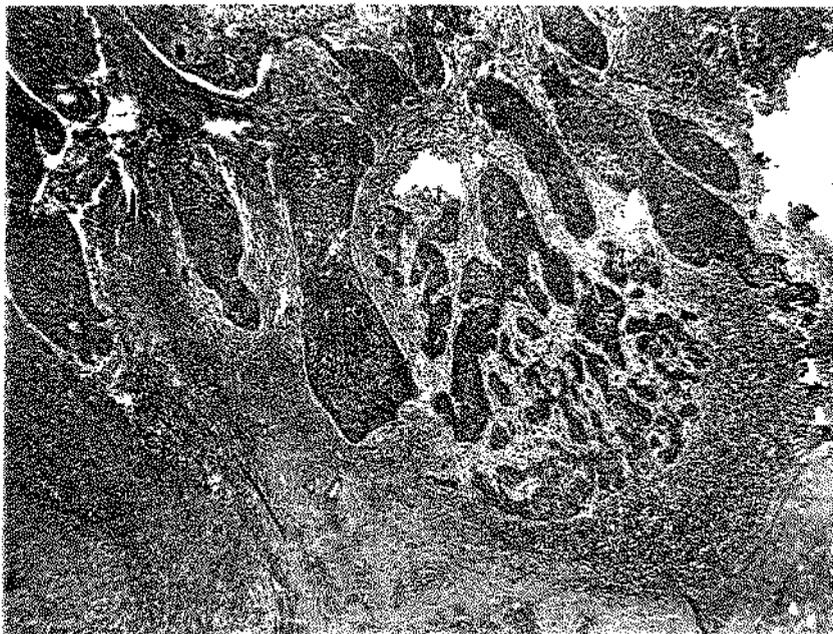
**FIGURA 2.** Carcinoma escamoso oral: modo de invasão infiltrativo tipo II, em cordões grossos em aumento de 132 x.



**FIGURA 3.** Carcinoma escamoso oral: modo de invasão tipo III, em cordões finos. Observar a desmoplasia de intensidade moderada e a quase ausência de infiltrado inflamatório em aumento de 330 x.



**FIGURA 4.** Carcinoma escamoso oral com invasão neoplásica infiltrativa em células isoladas em aumento de 330 x.



**FIGURA 5.** Carcinoma escamoso oral com dois modos de invasão neoplásica: em cordões grossos (tipo II) e no centro em cordões finos (tipo III) em aumento de 82 x.

Foram também estudados:

### **1- Grau histológico de malignidade.**

Foi calculado na parte mais invasiva do tumor, utilizando-se uma modificação do sistema de classificação multifatorial da malignidade histológica proposto por ANNEROTH *et al.*, (1987) (Tabela 14).

Cada fator foi graduado em uma escala de 1 a 4, sendo que o grau final, dado para cada caso, correspondia a soma dos seis parâmetros e o máximo obtido podia ser 24 pontos.

TABELA 14

Grau Histológico de malignidade multifatorial na interface Tumor-Hospedeiro

		VALORES DE GRADUAÇÃO			
ASPECTO HISTOLÓGICO		1	2	3	4
1 -	Queratinização	Intensa	Moderada	Leve	Ausente
2 -	Polimorfismo Nuclear	Leve	Moderado	Intenso	Extremo
3 -	Nº. de Mitoses *	0 - 15	16 - 35	36 - 55	55
4 -	Padrão de Invasão	Compressivo	Cordões Grossos	Cordões Finos	Células Isoladas
5 -	Infiltrado Linfoplasmocitário	Intenso	Moderado	Leve	Ausente
6 -	Profundidade de Invasão	Microinvasivo	Lâmina Própria	Submucosa	Muscular

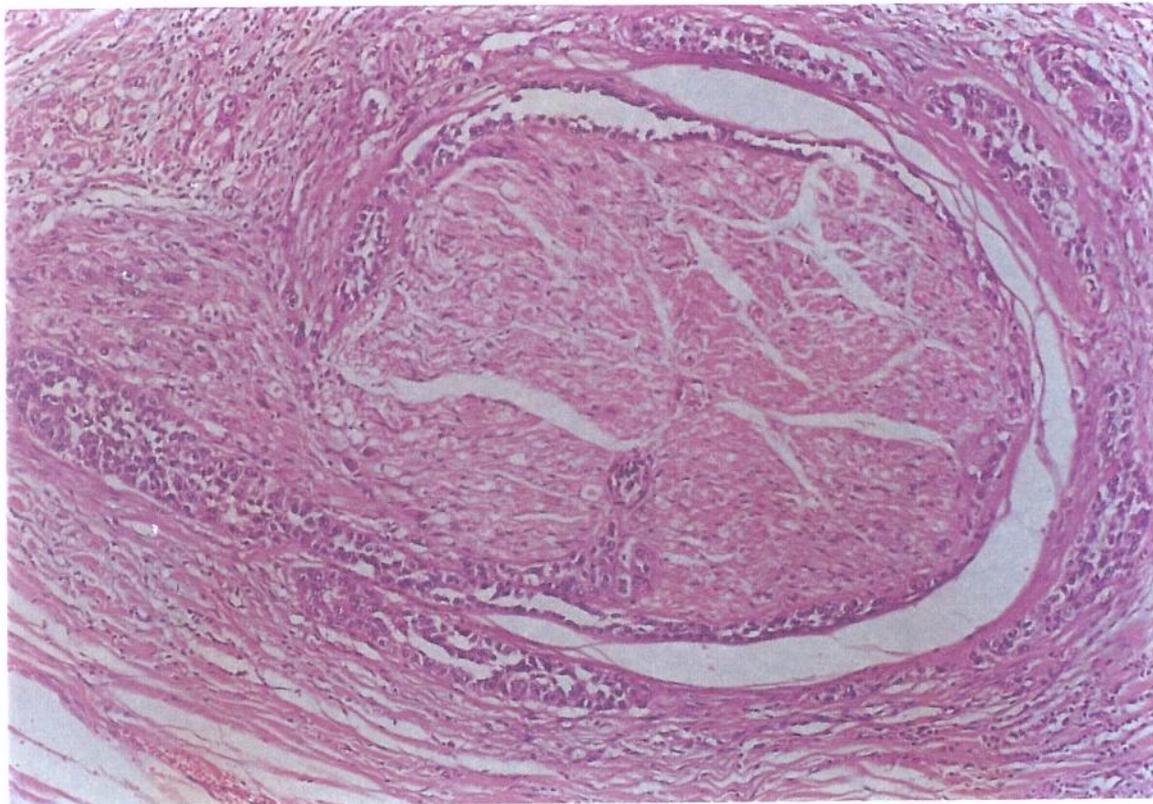
\* Avaliado em 10 campos de maior aumento

## 2- Espessura do tumor.

A espessura máxima do tumor foi medida com uma ocular milimetrada, considerando-se a partir da superfície da mucosa, até o ponto máximo de invasão numa linha vertical (MOORE, KUHNS, GREENBERG, 1986). No caso de crescimento exofítico do tumor, a medida foi realizada a partir de um plano que passava pela superfície da mucosa normal adjacente, até o ponto máximo de invasão. Os casos foram separados em três grupos: 0 a 4 mm, > 4 a 8 mm e > 8 mm.

### 3- Invasão perineural.

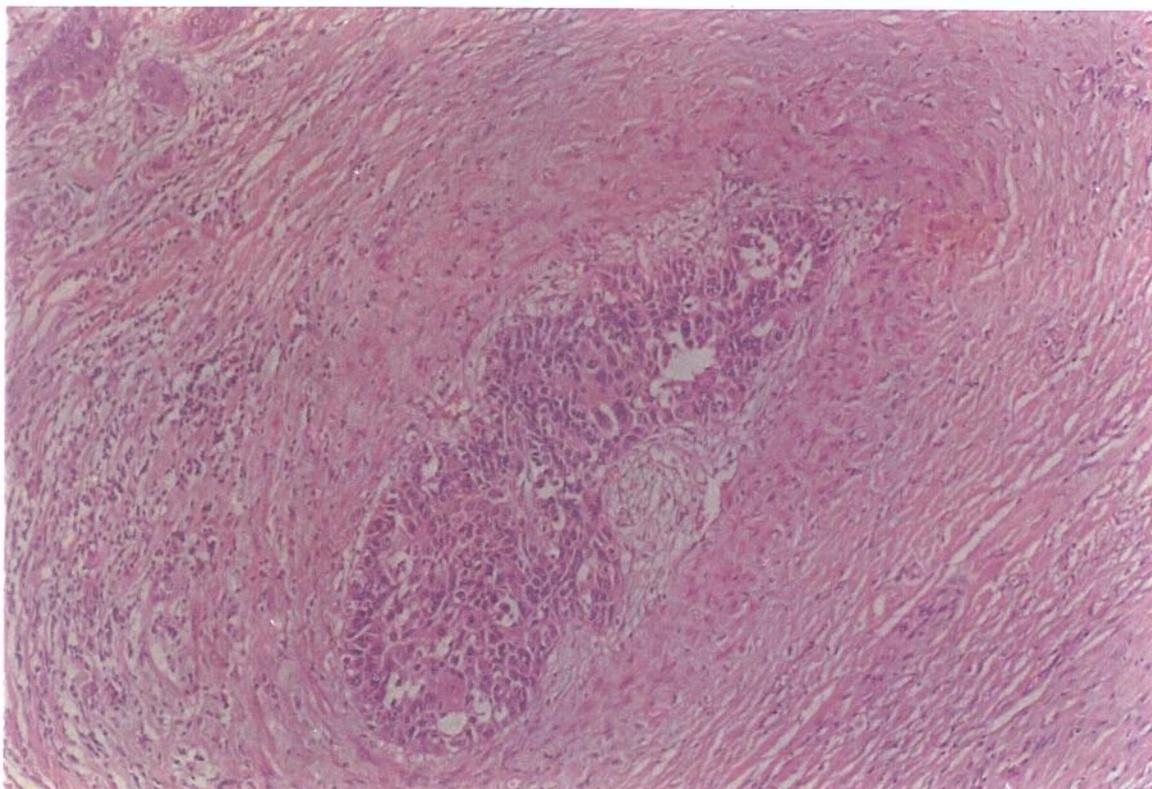
Foi definida como invasão neoplásica da bainha perineural e (ou) epineuro (Figura 6). Avaliaram-se o número e localização (central ou periférica) dos nervos afetados, sendo que o diâmetro do maior nervo comprometido foi medido com uma ocular milimetrada.



**FIGURA 6.** Invasão perineural por células tumorais de carcinoma escamoso oral em aumento de 330 x.

#### 4- Invasão angiolinfática.

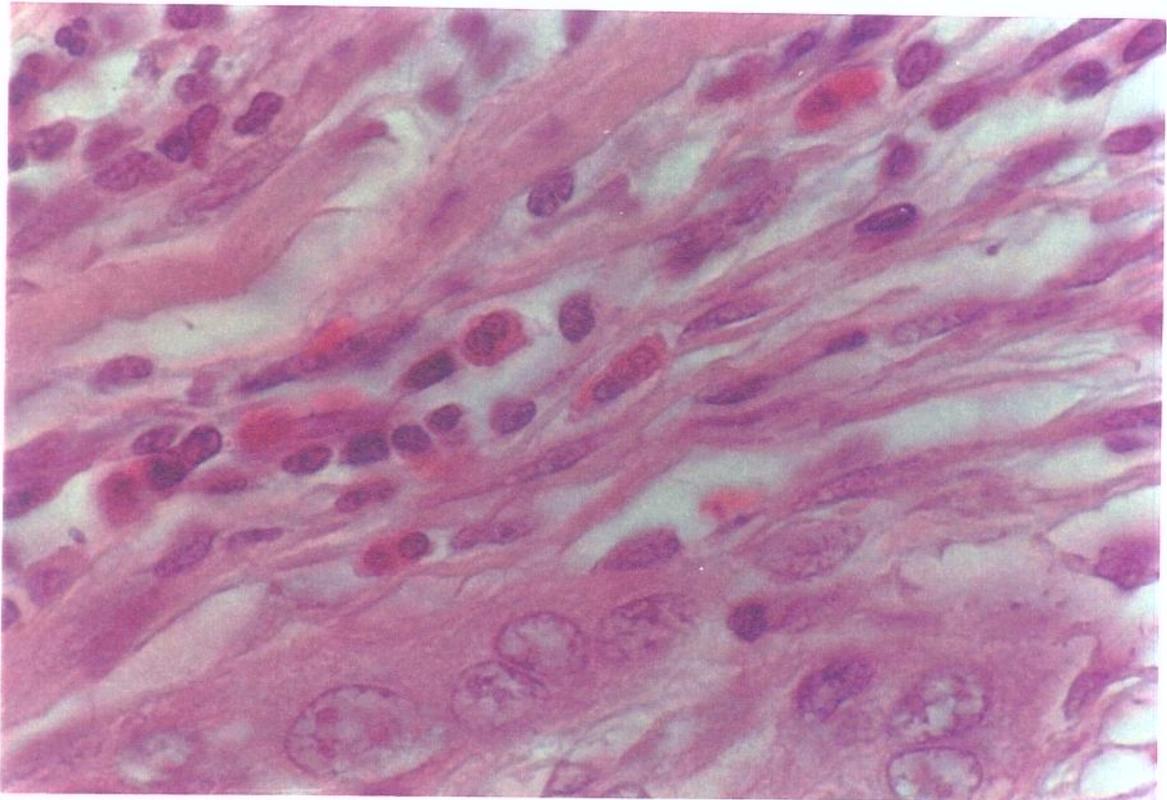
Contou-se número de vasos com êmbolos carcinomatosos, que foram classificados em sangüíneos ou linfáticos (Figura 7).



**FIGURA 7.** Êmbolo carcinomatoso no interior de um vaso. Pode ser observado no canto superior pequena infiltração de células neoplásicas em aumento de 132 x.

## 5- Eosinofilia tecidual.

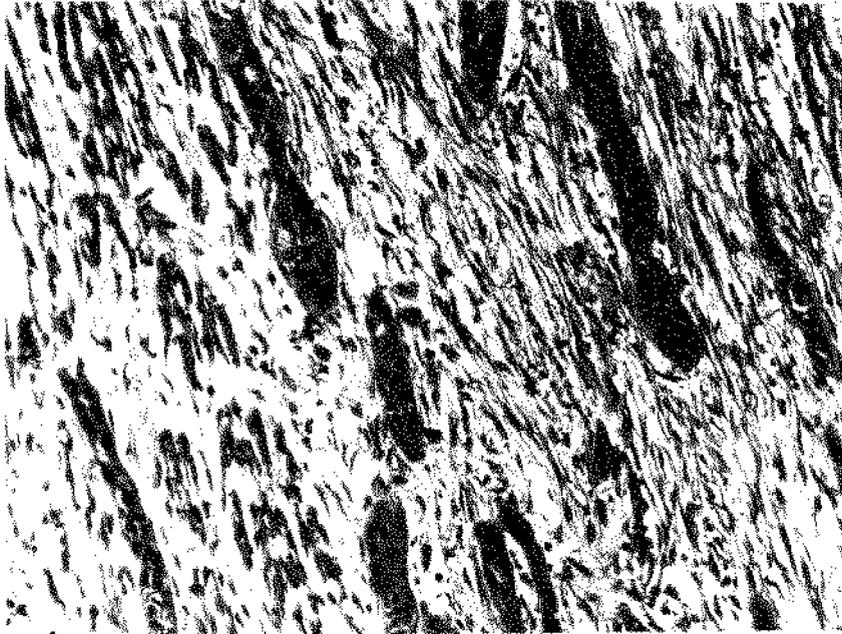
A contagem do número de eosinófilos foi realizada na interface tumor-hospedeiro em 10 campos de maior aumento (Figura 8).



**FIGURA 8.** Infiltrado linfoplasmocitário com vários eosinófilos na interface tumor-hospedeiro de CEO em corte histológico corado em HE e aumento de 500 x.

## 6- Outros parâmetros avaliados:

**Desmoplasia** (subdividida subjetivamente em leve, moderada e intensa), **tamanho e localização do tumor** (Figura 9).



**FIGURA 9.** Estroma desmoplásico na interface tumor-hospedeiro de CEO corado por HE e com aumento de 132 x.

## ***5. RESULTADOS***

Dois ou mais modos de invasão foram observados em 95,2% dos casos (Figura 10) (Tabela 15).

**TABELA 15**

**Distribuição do número dos Modos de Invasão (MI) tumoral nos CEO com e sem metástase**

<b>Número de MI</b>	<b>Com Metástase 20 Casos</b>	<b>Sem Metástase 22 Casos</b>	<b>Total de 42 Casos</b>
1	0	2 (9,1 %)	2 (4,8 %)
2	17 (85 %)	15 (68,2 %)	32 (76,2 %)
3	3 (15 %)	5 (22,7 %)	8 (19 %)
<b>Total</b>	<b>20 (100%)</b>	<b>22 (100%)</b>	<b>42 (100%)</b>

Os modos I, II e III ocorreram com frequência semelhante em casos com e sem metástase (Tabela 16).

**TABELA 16**

**Frequência dos Modos de Invasão nos CEO com e sem metástases**

	<b>Modos de invasão</b>			
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Com metástase (20 casos)</b>	11 (55%)	20 (100%)	11 (55%)	1 (5%)
<b>Sem Metástase (22 casos)</b>	13 (59%)	21 (95%)	13 (59%)	0 (0%)

A Tabela 17 e a Figura 10 mostram a extensão de cada modo na interface tumor-hospedeiro.

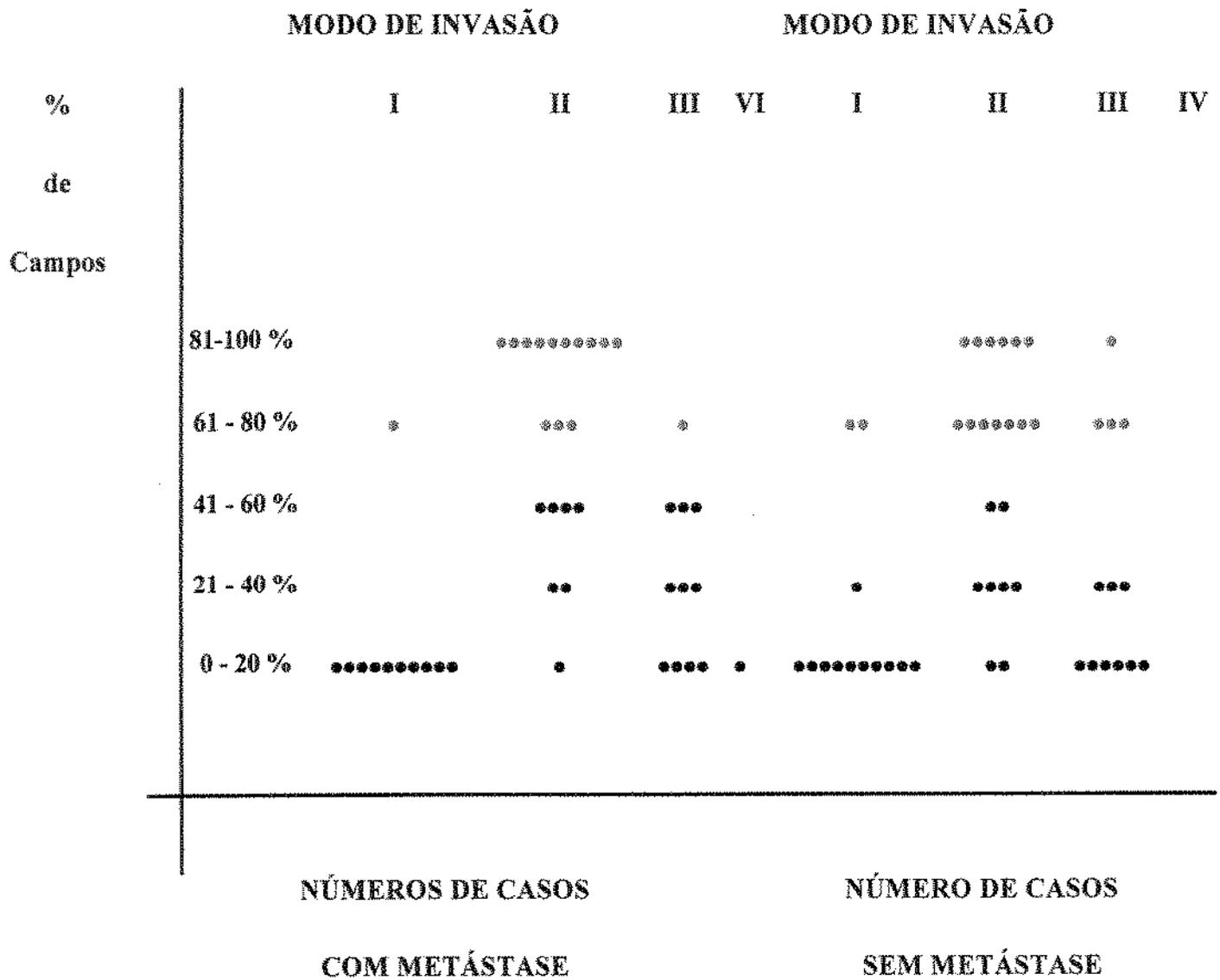
**TABELA 17**

**Extensão do Modo de Invasão em 20 casos de CEO com Metástase (M+) e 22 Sem Metástase (M-)**

Percentagem de Campos em cada modo de invasão	MODOS DE INVASAO							
	I		II		III		IV	
	M (+)	M (-)	M (+)	M (-)	M (+)	M (-)	M (+)	M (-)
0-20%	10 (50%)	10 (45,4%)	1 (5%)	2 (9%)	4 (20%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)
21-40%	0 (0%)	1 (4,5%)	2 (10%)	4 (18,1%)	3 (15%)	3 (13,6%)	1 (5%)	0 (0%)
41-60%	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	2 (9%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
61-80%	1 (5%)	2 (9%)	3 (15%)	7 (31,8%)	1 (5%)	3 (13,6%)	0 (0%)	0 (0%)
81-100%	0 (0%)	0 (0%)	10 (50%)	6 (27,2%)	0 (0%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)

**FIGURA 10**

**Distribuição da Extensão do Modo de Invasão Tumoral nos 42 casos de Carcinoma Escamoso Oral**



Nenhum modo de invasão foi significativamente associado com metástases, independentemente de sua extensão (modo I,  $p = 0,36$ ; modo II,  $p = 0,16$ ; modo III + IV,  $p = 0,30$ ). A invasão compressiva (modo I) estava presente na metade dos casos nos dois grupos (com e sem metástases) e foi freqüentemente encontrada em até 20% dos campos examinados. A invasão em cordões grossos (modo II) apareceu em quase todos os CEO e compreendia mais de 60% da interface tumor-hospedeiro em 65% dos casos com metástase e 59% daqueles sem. A invasão em cordões finos (modo III) ocorreu com freqüência semelhante a da forma compressiva (Tabela 16), mas estava presente em maior extensão (até 60% dos campos em 50% dos casos com metástase e em 40,9% daqueles sem). A invasão em células isoladas (modo IV) foi encontrada em somente um caso com metástase, e em 40% dos campos examinados. Portanto, para efeito de análise estatística, consideramos os modo III e IV juntos.

O teste de correlação de Spearman's rank entre modo I e modo III + VI ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,0001$ ) e entre modo II e modo III + VI ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,0001$ ) mostrou resultados significantes, mas não houve correlação entre modo I e modo II ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,48$ ). A partir dessa observação, nós decidimos também analisar, através do teste de correlação de Spearman's rank, as possíveis correlações entre os diferentes modos de invasão e os outros parâmetros histológicos, ou seja, grau de malignidade histológica (GMH), invasão perineural e angiolímfática, diâmetro do maior nervo infiltrado, intensidade do infiltrado inflamatório, contagem de mitoses e eosinofilia tecidual. Estas análises mostraram relação inversa significativa entre o modo I e GMH ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,009$ ) e número de nervos com invasão perineural ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,003$ ). O modo III (cordões finos), independentemente de sua extensão, estava significativamente associado à invasão perineural ( $p < 0,01$ ) e mostrava uma correlação inversa significativa com a intensidade do infiltrado inflamatório ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,03$ ). Nenhum parâmetro histológico (exceto GMH) estava significativamente associado com metástases cervicais (Tabela 18).

**TABELA 18**

**Parâmetros histológicos analisados no Carcinoma Escamoso Oral com e sem metástases ganglionares**

	INVASÃO	INVASÃO	DESMOPLASIA		INFILTRADO		PROFUNFIDADE	
	PERINEURAL N.º de	ANGIOLINFÁTICA			INFLAMATORIO		DE INVASÃO	
	Nervos Acometidos e	e	+	++	+	++	S	M
	Variação em numero	Variação em numero						
COM	50%	25%	25%	75%	40%	60%	15%	85%
METÁSTASE	Variação de (1-27%)	Variação de (1-9%)						
SEM	45,4%	22,7%	40%	60%	27,3%	72,7%	13,5%	86,5%
METÁSTASE	Variação de (2-49)	Variação de (1-6)						

**+ leve; ++ moderado e intenso; S - submucosa; M - muscular.**

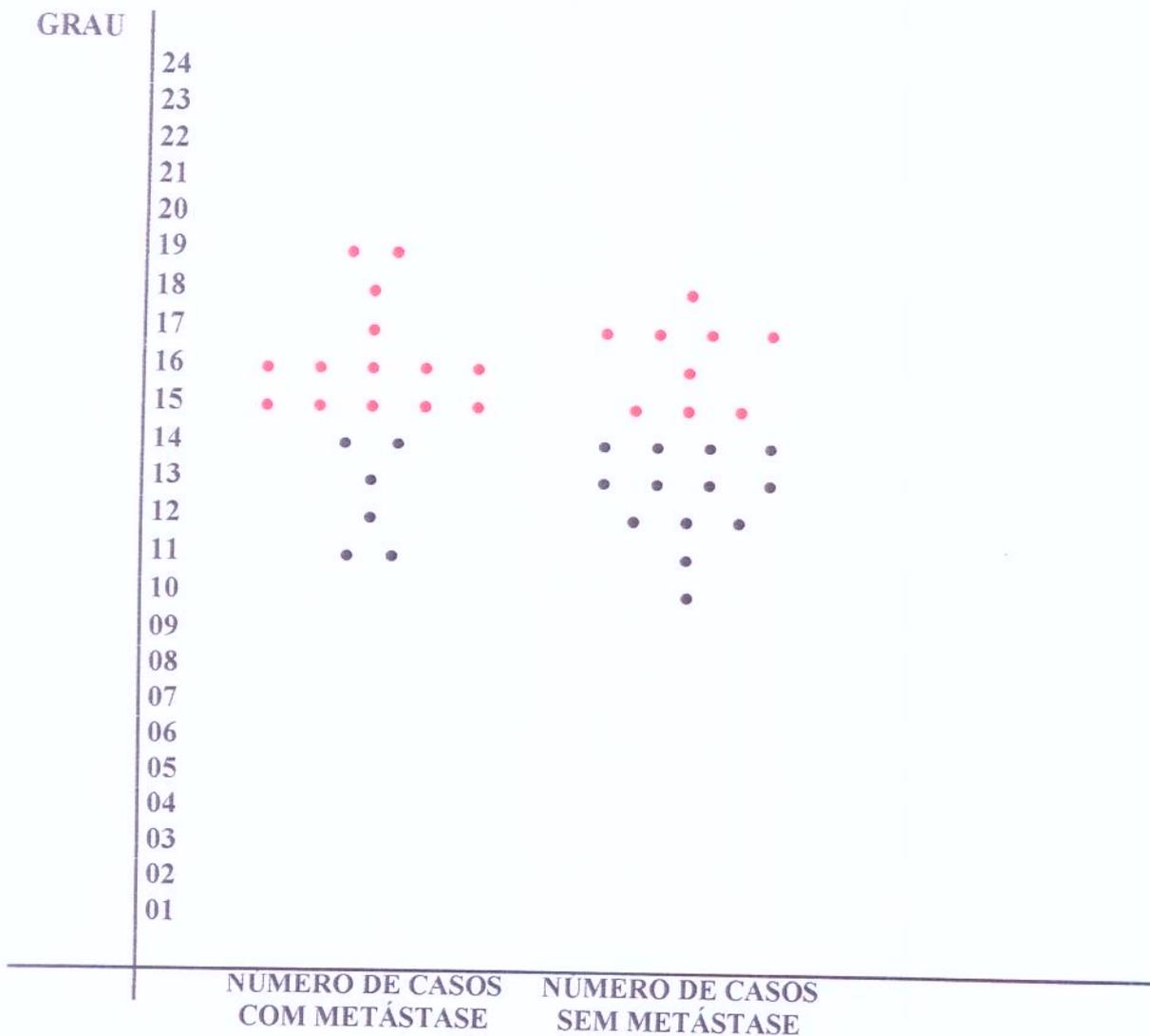
O modo de invasão foi um dos itens usados no sistema de classificação multifatorial para se obter o GMH. Nós calculamos, os dados obtidos, por meio de dois métodos:

A - No primeiro método, foi usado o modo mais agressivo encontrado em cada caso, sem considerar sua extensão (Figura 11);

**FIGURA 11**

**GRAU HISTOLÓGICO DE MALIGNIDADE**

Sistema modificado de graduação multifatorial na interface tumor-hospedeiro, utilizando-se o modo de invasão mais agressivo

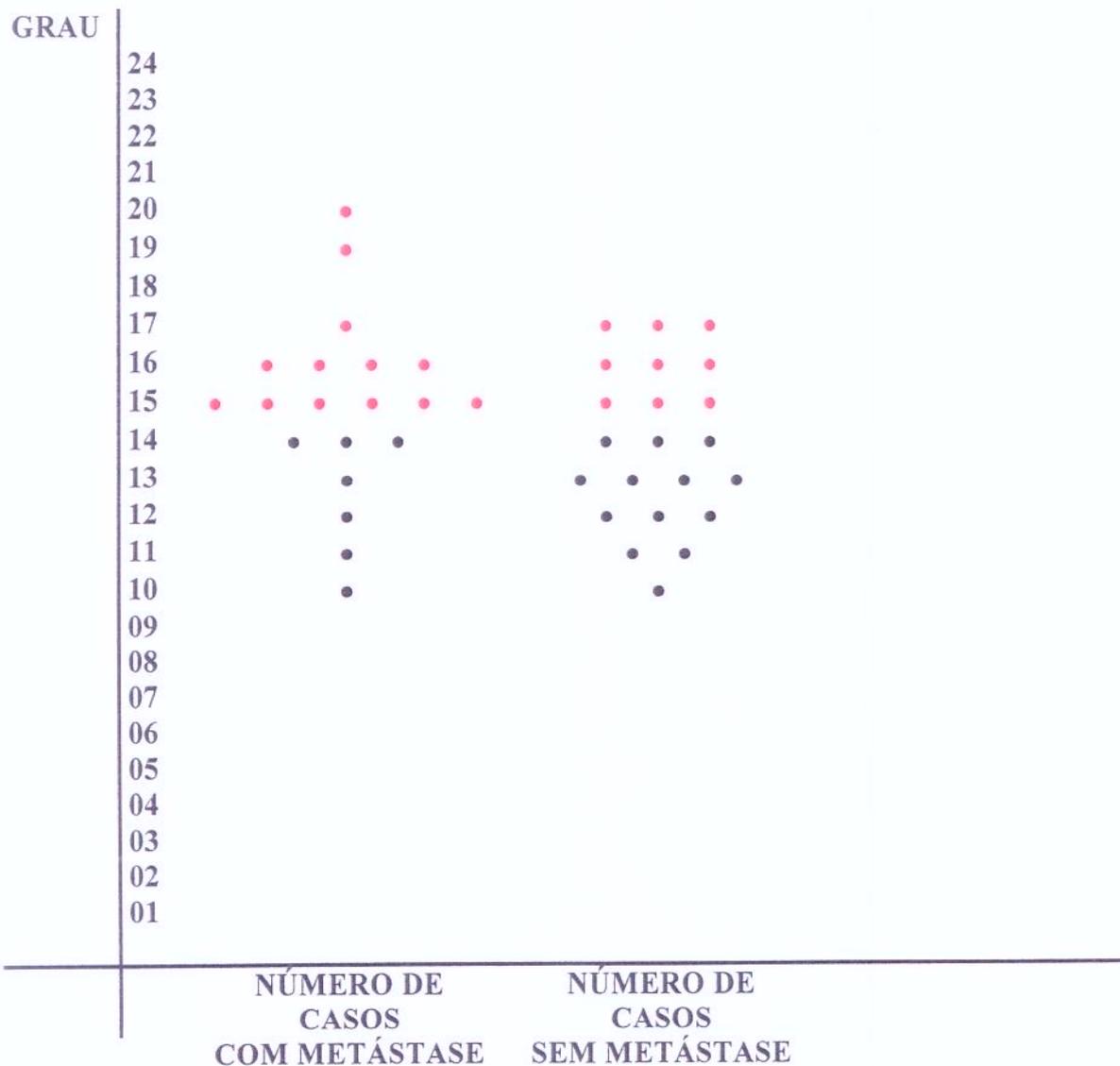


B - No segundo método, foi usado o modo com a maior extensão, independentemente da presença de um outro com mais alta agressividade (Figura 12).

**FIGURA 12**

**GRAU HISTOLÓGICO DE MALIGNIDADE**

Sistema modificado de graduação multifatorial na interface tumor-hospedeiro, utilizando-se o modo de invasão com maior extensão

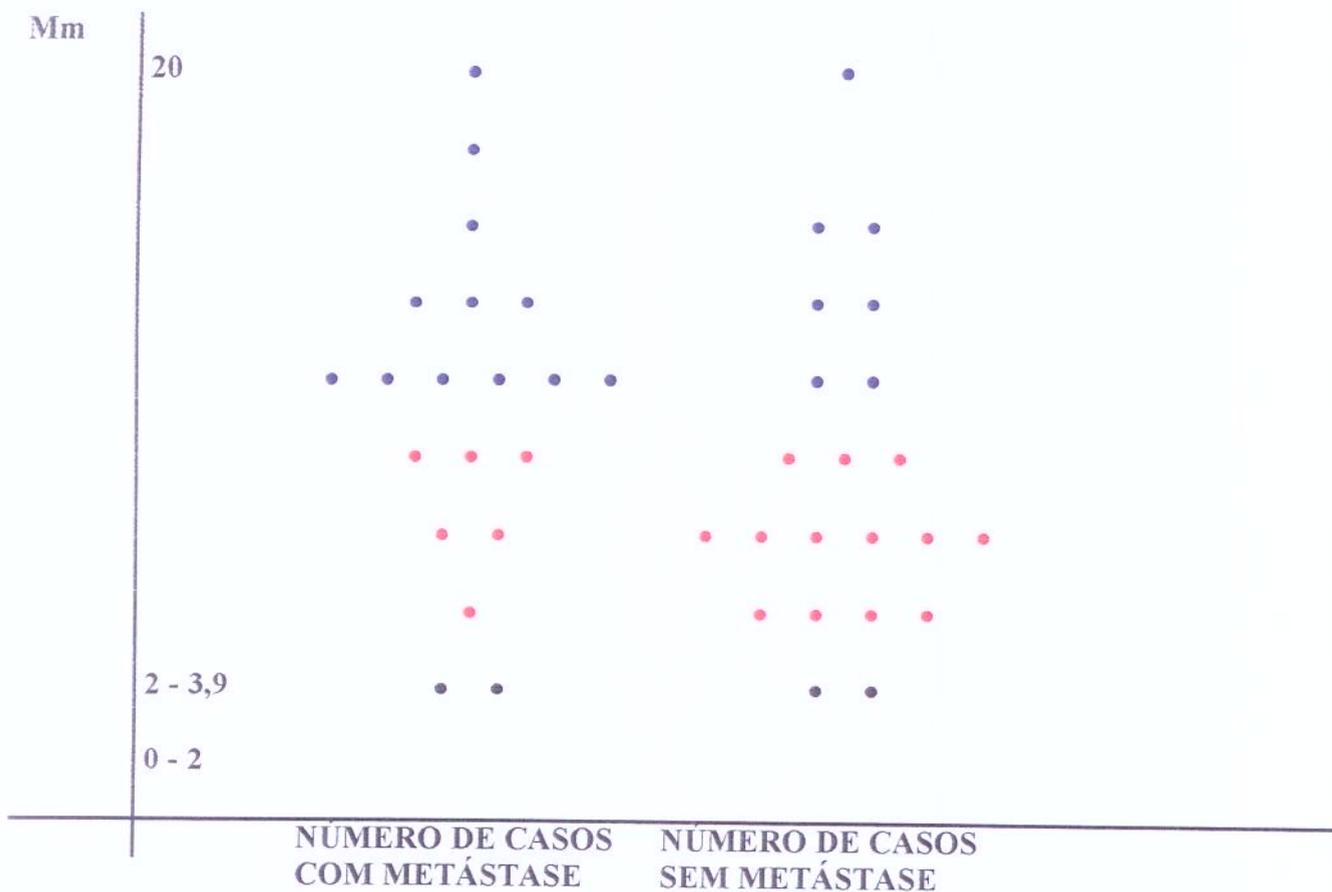


Os tumores avaliados pelos dois métodos foram agrupados de acordo com a mediana do GMH nas seguintes categorias:  $< 15$  e  $\geq 15$ . CEO com GMH  $\geq 15$  foi significativamente associado com metástases cervicais, quando o modo de invasão mais agressivo era considerado ( $p = 0.026$ ) para calcular o GMH. Quando o modo mais extenso foi usado, a diferença entre os grupos com e sem metástases não foi significativa ( $p = 0.064$ ).

Não houve associação entre modo de invasão e estágio T e entre modo de invasão e espessura do tumor. A espessura do tumor variou de 2,5 mm a 20 mm (Figura 13).

**FIGURA 13**

**ESPESSURA DO TUMOR**



Metástases ganglionares cervicais foram significativamente mais comuns no grupo com espessura >8 mm (60%) do que naqueles entre 4 e 8 mm (30%) ( $p = 0,031$ ). Existiam somente quatro casos com espessura do tumor menor que 4 mm e dois deles tinham metástase cervical.

## ***6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS***

## ***MODO DE INVASÃO CARCINOMATOSA NA INTERFACE TUMOR-HOSPEDEIRO E GRAU DE MALIGNIDADE***

A maioria das neoplasias humanas contém populações de células heterogêneas que apresentam comportamento biológico variável (NICOLSON, 1987). Tem-se demonstrado, no CEO, que a parte invasiva do tumor é composta de subpopulações celulares com maior atividade proliferativa (PIFFKÓ *et al.*, 1996). A maneira como essas células invadem o estroma sugere que há uma relação com ocorrência de metástase cervical e com prognóstico (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984; SHINGAKI *et al.*, 1988; ODEL *et al.*, 1994; BUNDGAARD, BENTZEN, WILDT, SORENSEN, SOGAARD, NIELSEN, 1996).

O modo de invasão é usualmente classificado em dois tipos principais: compressivo e infiltrativo. Este último é subdividido em três padrões, com pequenas diferenças entre os autores: invasão em cordões grossos, em cordões finos irregulares e em células isoladas (WILLÉN, *et al.*, 1975; LUND *et al.*, 1975 a, 1975b; CRISSMAN *et al.*, 1984; YAMAMOTO *et al.*, 1984; ANNEROTH *et al.*, 1987; BRYNE *et al.*, 1992; WOOLGAR & SCOTT, 1995). Essa classificação reflete a coesividade do tumor e a inter-relação das células tumorais invasoras com o estroma do hospedeiro (CRISSMAN *et al.*, 1984). Invasão em cordões finos e em células isoladas são admitidas como mais agressivas e associadas com maior frequência de metástase (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984; SHINGAKI *et al.*, 1988; FUKANO, MATSUURA, HASEGAWA, NAKAMURA, 1997).

Os estudos, que conservam o modo de invasão no sistema de classificação multifatorial, classificam cada tumor em apenas um modo (por exemplo, como "compressivo" ou como "cordões finos"). Este modo de invasão é frequentemente avaliado em biópsias pequenas, na porção mais profunda ou mais displásica do carcinoma (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984; BRYNE *et al.*, 1992; UMEDA, YOKOO, TAKE, OMORI, NAKANISHI, SHIMADA, 1992; BUNDGAARD *et al.*, 1996). Entretanto, como carcinomas de células escamosas usualmente não têm apenas um modo de invasão (exceto algumas variantes, como carcinoma verrucoso), ao invés de biópsias pequenas, examinamos uma grande extensão da interface tumor-hospedeiro em espécimes

ressecados cirurgicamente. Este procedimento foi usado com a finalidade de avaliar se as proporções relativas de cada modo de invasão teriam alguma importância para o potencial metastático do tumor.

Verificamos que a maioria dos CEO tem dois ou mais modos de invasão, sendo que nenhum destes modos foi significativamente associado com metástase, independentemente de sua extensão. A infiltração em cordões grossos foi observada em quase todos os casos, sendo freqüentemente a mais extensa. As invasões compressivas e em cordões finos, que têm sido consideradas como tendo comportamentos opostos em relação à agressividade (YAMAMOTO *et al.*, 1984; CRISSMAN *et al.*, 1984; SHINGAKI *et al.*, 1988; FUKANO *et al.*, 1997) ocorreram sem diferenças significantes no CEO com ou sem metástase, tanto em freqüência como em extensão. Em 29% dos tumores estes dois padrões de invasão foram observados simultaneamente, por vezes lado a lado.

Com a finalidade de calcular o grau final de malignidade histológica, investigamos também qual seria o melhor método para avaliar um modo de invasão para cada tumor. Conforme exposto anteriormente (em Resultados), tanto o modo mais extenso quanto o mais agressivo foram avaliados separadamente. Quando consideramos o modo de invasão mais agressivo, independentemente de sua extensão, encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o GMH  $\geq 15$  e metástase. Quando o modo mais extenso foi usado para calcular o GMH a associação entre o grau final  $\geq 15$  e metástases cervicais somente aproximou-se da significância. Observou-se, também, associação significativa entre GMH baixo e presença de invasão tumoral compressiva extensa. Esta associação é lógica, pois tumores com extensa invasão compressiva são geralmente mais diferenciados, têm baixo nível de mitose, abundante queratinização e, portanto, recebem uma pontuação baixa no sistema de graduação multifatorial.

Encontramos, também associação significativa entre o modo de invasão e alguns parâmetros histológicos analisados na interface tumor-hospedeiro. O modo de invasão III (cordões finos) estava significativamente associado com o número de nervos envolvidos pelo tumor e com o tamanho destes nervos. Estes achados coadunam-se com a hipótese de que tumores que infiltram em cordões finos teriam maior propensão à invasão do

hospedeiro (CRISSMAN *et al.*, 1984), embora tal modo não esteja necessariamente associado com metástases cervicais. HIROTA, *et al.* (1990) e KUMAGAI *et al.* (1994) encontraram lâmina basal ausente ou descontinuada circundando invasão carcinomatosa em cordões finos, o que respalda a hipótese de que este modo representa uma invasão tumoral ativa. Entretanto, um mesmo modo de invasão pode ser composto por populações de células heterogêneas. SHINOHARA, NAKAMURA, HARADA, SHIMADA, OKA, (1996) relataram que a parte invasiva do CEO, em diferentes casos, mostrava vários padrões de coloração das matrizes extracelulares, apesar da semelhança histológica. Isso sugere que, embora as células pareçam morfológicamente iguais, podem comportar-se diferentemente.

Em nossos casos, o modo III de invasão estava freqüentemente associado com escasso infiltrado inflamatório. Essa relação entre o padrão de crescimento neoplásico e a intensidade da reação inflamatória tem sido observada em outros carcinomas (HALVORSEN & SEIM, 1989), mas os mecanismos envolvidos ainda não são claros.

### ***OUTROS PARÂMETROS ANALISADOS NO CARCINOMA ESCAMOSO ORAL COM E SEM METÁSTASE***

*A espessura de um tumor* pode ser avaliada de diversos modos (WOOLGAR & SCOTT, 1995). Quando determinada de forma semelhante à medida de Breslow, nos melanomas da pele, ou seja, excluindo-se as camadas de queratina e paraqueratina, alguns autores verificaram que a espessura do tumor está correlacionada significante e independentemente com metástases ganglionares (CRISSMAN *et al.*, 1984; SPIRO *et al.*, 1986; MOORE, *et al.*, 1986; SHINGAKI *et al.*, 1988). Entretanto, como em neoplasias exofíticas ou ulceradas este tipo de medida da espessura não reflete diretamente a profundidade de invasão, MOORE *et al.* (1986) propuseram um método para avaliar estes tumores. Por este método, denominado de espessura reconstruída, por WOOLGAR & SCOTT (1995), o tumor é medido desde seu ponto máximo de invasão até uma linha reconstruída, que passaria pela mucosa normal. Em nosso trabalho, foi adotado este modo de medir a espessura tumoral, por considerarmos que reflete com maior fidelidade a profundidade de invasão do carcinoma.

Apesar de vários autores terem apontado a espessura tumoral como um fator importante para prever metástase e, portanto, com poder de influir na escolha do tratamento do carcinoma epidermóide de cavidade oral (SPIRO *et al.*, 1986, MOHIT-TABATABAI, SOBEL, RUSH, 1986; URIST, O'BRIEN, SOONG, 1987; SHINGAKI *et al.*, 1988; BROWN, BARNES, GOS, TAYLOR, JONHSON, WAYNES, 1989; JONES, LODGE-RIGAL, REDDICK, 1992; FUKANO *et al.*, 1997), o nível crítico relatado tem variado de 1,5 a 8 mm de espessura.

Em nosso trabalho, a espessura do tumor variou de 2,5 a 20 mm, sendo que, ao fazermos a divisão da espessura em três níveis: menor que 4 mm, de 4 a 8 mm e maior que 8 mm, observamos que 60% dos carcinomas orais, com mais de 8 mm de espessura, estavam associados a metástases cervicais. Esta frequência foi significativamente maior quando comparada com a de 23%, que ocorreu no grupo com 4 a 8 mm de espessura. Portanto, há uma forte tendência de carcinomas epidermóides orais, mais espessos que 8 mm, estarem associados a metástases cervicais, o que implica, nestes casos, num planejamento terapêutico para o pescoço. Entretanto, deve ser lembrado que numa porcentagem expressiva de pacientes, as metástases podem ocorrer mesmo com neoplasias muito finas, como 2 mm. Em nossa amostra, havia um número reduzido de carcinomas com menos de 4 mm de espessura (4 casos), porém, destes, 2 apresentavam metástases ganglionares quando foram submetidos ao tratamento cirúrgico do tumor primário.

*As invasões perineural e angiolinfática* têm sido estudadas por vários autores no carcinoma epidermóide oral (FRIERSON & COOPER, 1986; SHINGAKI *et al.*, 1988; ODELL *et al.*, 1994; MARTINEZ-GIMENO, RODRIGUEZ, VILA, VARELA, 1995; WOOLGAR & SCOTT, 1995), porém há discordância, entre eles, se estas alterações influenciam a sobrevida e no potencial metastático do tumor.

Além destas discordâncias, a ausência de trabalhos que avaliassem se o número de vasos e nervos afetados e se a localização e tamanho destes nervos poderiam ter correlação significativa com metástases ganglionares cervicais, estimulou-nos a esse estudo quantitativo.

Em nosso material, os grupos com e sem metástases apresentaram frequências de invasão carcinomatosa perineural semelhantes, respectivamente 50 e 45%. O número de nervos acometidos variou de 1 a 27 nos casos com metástases, sendo a média 4,25 e, de 2 a 49 naqueles sem metástases, com uma média de 5,68. Também não encontramos correlação significativa entre metástases e o tamanho do nervo envolvido pelas células neoplásicas. Deve ser ressaltado que consideramos somente os nervos que apresentavam invasão circunferencial completa ou incompleta do perineuro pelas células carcinomatosas, descartando aqueles que aparentavam estar apenas incluídos na massa tumoral.

*Êmbolos carcinomatosos* em vasos linfáticos e sanguíneos foram encontrados mais freqüentemente nos carcinomas epidermóides orais metastáticos (25%) do que no grupo sem metástases (18,1%), porém, a diferença não foi estatisticamente significativa. Nos dois grupos, encontramos mais vasos linfáticos acometidos do que sanguíneos, sendo que, dois destes últimos apresentavam aspecto de artéria.

A fibrose, que se forma em resposta à invasão carcinomatosa do estroma, é chamada de *desmoplasia*, sendo que esta é, inclusive, um dos sinais histológicos usados para distinguir um carcinoma *in situ* no epitélio de um microinvasivo. A intensidade desta fibrose peritumoral é variável entre os casos e há discordância a respeito de sua influência no prognóstico da neoplasia (HALVORSEN & SEIM, 1989; MARTINEZ-GIMENO *et al.*, 1995).

Em nosso material, observamos que os carcinomas epidermóides orais não metastatizantes estavam mais freqüentemente associados à fibrose leve do estroma peritumoral (40% dos casos) do que aqueles observados no grupo com metástases cervicais (25% dos casos), porém, a diferença não foi estatisticamente significativa. Em contraste, a desmoplasia intensa foi mais freqüente nos carcinomas com metástases (25% dos casos), do que naqueles sem (9%). Embora não haja uma correlação estatisticamente significativa entre desmoplasia e metástases cervicais, deve-se ressaltar que a maioria das neoplasias, as quais

provocaram intensa fibrose no estroma peritumoral tinham metástases ganglionares (71% dos casos com desmoplasia intensa). É tentadora a hipótese que propõe que a fibrose poderia beneficiar as células tumorais, dificultando o acesso das células imunes do hospedeiro (HALVORSEN & SEIM, 1989). Um outro achado, sobre o qual nos detivemos durante o exame da amostra, foi a correlação da intensidade da reação desmoplásica com a presença de invasão carcinomatosa perineural, ou seja, 35% dos carcinomas epidermóides orais com desmoplasia leve apresentavam invasão perineural que, por outro lado, estava presente em 85% dos casos com desmoplasia intensa. O motivo pelo qual as células carcinomatosas, que mais provocam fibrose no estroma circundante, têm maior capacidade para infiltrar o perineuro não está claro e faz-se necessário de estudos mais aprofundados.

*A importância do infiltrado inflamatório*, que representa a resposta do hospedeiro no potencial metastático do tumor e na sobrevida do paciente, foi estudada por alguns autores e há discordância entre os achados (ODELL *et al.*, 1994; MARTINEZ-GIMENO *et al.*, 1995). Em nossa amostra, a principal diferença verificada entre os dois grupos (com e sem metástases) foi em relação à intensidade leve da inflamação. Dos carcinomas orais que metastizaram, 40% apresentavam reação inflamatória discreta no estroma do hospedeiro, contrastando com apenas 27% daqueles do grupo sem metástases que apresentaram tal intensidade de reação. É possível que este dado reflita uma resposta imune diminuída do hospedeiro contra as células neoplásicas, favorecendo a sua disseminação para os linfonodos.

Há aproximadamente um século, *os eosinófilos* foram identificados pela primeira vez, porém, o papel que desempenham nas doenças permanece desconhecido (WARDLAW, 1996). Os processos mais comumente associados com eosinófilos são as doenças alérgicas, incluindo a asma e as parasitárias helmínticas. Mais recentemente, observou-se que entre as células do infiltrado inflamatório peritumoral, é comum a presença de eosinófilos, o que tem sido denominado de eosinofilia tecidual associada a tumor. Alguns autores relataram que um alto índice de eosinofilia tecidual está

significativamente associado com ausência de metástases a distância em carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, sendo, portanto um indicador de prognóstico favorável nestes casos (GOLDSMITH, BELCHIS, CRESSON, MERRIT, ASKIN, 1992). Outros autores, porém, não encontraram tal associação (MARTINEZ-GIMENO *et al.*, 1995). Em nossa amostra, 70% dos casos com e sem metástases apresentavam 100 ou menos eosinófilos em 10 campos de maior aumento. Entretanto, o grupo sem metástases apresentou maior número de casos com mais de 100 eosinófilos (54,5%), do que aquele com linfonodos comprometidos (30%), porém, a diferença não foi estatisticamente significativa. Além disto, deve-se ressaltar que alto índice de eosinofilia tecidual (mais de 350 células em 10 campos de maior aumento) só foi observado nos casos sem metástases ganglionares (3 casos).

## ***7. CONCLUSÃO***

1. Quando se analisa uma grande extensão da interface tumor-hospedeiro, o carcinoma escamoso oral quase sempre apresenta dois ou mais modos de invasão tumoral.

2. As proporções relativas dos diferentes modos de invasão tumoral não se correlacionam com o potencial metastático do tumor

3. A maioria dos carcinomas escamosos orais apresenta, predominantemente modo de invasão do tipo II (cordões grossos).

4. Metástases ganglionares cervicais são significativamente mais comuns em carcinomas escamosos orais com espessura maior que 8 mm do que naqueles com 4 a 8 mm. Entretanto, tumores com espessura menor também resultam em metástases.

5. Os parâmetros histológicos: invasão perineural, êmbolos carcinomatosos angiolinfáticos, índice de eosinofilia tecidual, intensidade de desmoplasia e infiltrado inflamatório peritumoral não mostraram correlação positiva com metástases ganglionares no carcinoma escamoso oral.

## ***8. ANÁLISE ESTATÍSTICA***

Realizou-se o teste de Mann-Whitney (análises univariadas) para comparar, entre os casos com e sem metástases, a extensão relativa de cada modo de invasão. A relação entre a extensão do modo de invasão e os outros parâmetros morfológicos foi analisada aplicando-se o teste de correlação de Spearman's rank para dados não-paramétricos. As tabelas de frequência foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. Para os cálculos estatísticos foi usado o WinSTAT 3.1 software (Kalmia Company Inc. USA) em todas as análises. Foi considerado significativo  $p < 0.05$ .

## ***9. SUMMARY***

In the literature, several features have been claimed as useful in predicting the metastatic potential of oral squamous cell carcinoma (OSCC). However, there is disagreement on which parameters would be most important, and a quantitative analysis of some is lacking. This study investigates which histological features of the primary tumor might be more significantly associated with lymph node metastases, with particular emphasis on the mode of invasion in the tumor-host interface. Forty two cases of OSCC resected with cervical lymph nodes were selected, 20 of which had nodal metastases and 22 which had not. The mode of invasion in the tumor-host interface was classified as: I - pushing borders, II - bands, III - thin cords, IV - single cells and analysed in 20 consecutive medium power fields. Also studied were thickness of the tumor, tissue eosinophilia, perineural and angiolymphatic invasion, intensity of the inflammatory infiltrate at tumor host interface and desmoplasia. The majority of the cases (95.2%) showed two or more modes of invasion. Modes I, II and III occurred with similar frequency in cases with and without metastases. Mode II was the commonest and most extensive in both groups. No mode of invasion was significantly associated with metastases, independent of its extension. The other histologic parameters were also not significantly associated with cervical metastasis, except tumor thickness. Tumors with thickness between 4 – 8 mm were significantly less associated with metastases (23%) than those over 8 mm thick (60%). In conclusion, OSCC usually shows two or more modes of tumor invasion if a large extension of tumor-host interface is analysed. However the relative proportions of the modes of invasion and the other histologic parameters studied have no correlation with the metastatic potencial, except tumor thickness.

## ***10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- BRYNE, M.; KOPPANG, H.S.; LILLENG, R.; KJERHEIM, A. - Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. **J. Pathol.** **166(4)**: 375-381, 1992.
- BRYNE, M.; KOPPANG, H.S.; LILLENG, R.; STENE, T.; BANG, G.; DABELSTEEN, E. - New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broder's in oral squamous cell carcinoma. **J. Oral Pathol. Med.** **18**: 432-437, 1989.
- BUNDGAARD, T.; BENTZEN, S.M.; WILDT, J.; SORENSEN, F.B.; SOGAARD, H.; NIELSEN, J.E. - Histopathologic, stereologic, epidemiologic, and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Head Neck.****18**: 142-152, 1996.
- BYERS, R.M. - Squamous cell carcinoma of the tongue in patients less than thirty years of age. **Am. J. Surg.** **130**: 475-478, 1975.
- CRISSMAN, J.D.; GLUCKMAN, J.; WHITELEY, J.; QUENELLE, D. - Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. **Head Neck Surg.** **3**: 2-7, 1980.
- CRISSMAN, J.D.; LIU, W.Y.; GLUCKMAN, J.C.; CUMMINGS, G. - Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Cancer**, **54**: 2995-3001, 1984.
- DINGENANS, K.P. - What's new in the ultrastructure of tumor invasion in vivo? **Pathol. Res. Pract.** **183**: 792-808, 1988.
- FISHER, H.R. - Grading of biopsies of laryngeal carcinomas by multiple criteria. **Can. J. Otolaryngol.** **4**: 881-4, 1975.
- FRIERSON, H. F. & COOPER, P. H. - Prognostic factors in squamous cell of the lower lip. **Hum Pathol.** **17**: 346-354, 1986.
- FUKANO, H.; MATSUURA, H.; HASEGAWA, Y.; NAKAMURA, S. - Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. **Head Neck.** **19**: 205-210, 1997.

- AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND END RESULTS REPORTING. **Manual for staging of cancer**. Chicago, 1977.
- ANNEROOTH, G.; BATSAKIS, J.; LUNA, M. - Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. **Scand. J. Dent. Res.** **95**: 229-249, 1987.
- ANNEROOTH, G. & HANSEN, L.S. - A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. **Scand. J. Dent. Res.** **92**: 448-68, 1984.
- BARBOSA, J. F. - **Papel do odontologista na luta contra o câncer**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1968.
- BARNES, L. & JOHNSON, J.T. - Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for câncer. **Pathol. Annu.** **21 Pt 1**: 173-194, 1986.
- BORING, C.C.; SQUIRES, T.S.; TONG, T. - MONTGOMERY, S. Cancer statistics, 1994. **CA. Cancer J. Clin.** **44(1)**: 7-26, jan. 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Registro nacional de patologia tumoral - RNTP; diagnóstico de câncer - Brasil 1981/85**. Rio de Janeiro; 1991. P.326.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1997**. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1997. 20p.
- BRODERS, A.C. - Squamous cell epithelioma of the lip. **J. AMA.** **74**: 656-664, 1920.
- BROWN, B.; BARNES, L.; GOS, J.; TAYLOR, F.; JOHNSON, J. WAYNES, R.C. - Prognostic factors in mobile tongue and floor of the mouth carcinoma. **Cancer.** **64**: 1195-1202, 1989.

- GOLDSMITH, M. M.; BELCHIS, D. A.; CRESSON, D. H.; MERRIT, W. D.; ASKIN, F. B. - The importance of eosinophil in head neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 106 (1): 27-33, 1992.
- HALVORSEN, T. B. & SEIM, E. - Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia, and survival in colorectal cancer. **J. Clin. Pathol.** 42:162-166, 1989.
- HARROLD Jr., C.C. - Management of cancer of the floor of the mouth. **Am. J. Surg.** 122: 487-493, 1971.
- HIROTA, J.; YONEDA, K.; OSAKI, T. - Basement membrane type IV collagen in oral squamous cell carcinoma. **Head Neck.** 2: 400-405, 1990.
- HÖLLERING, J. & SHULER, C. F. Localization of H-ras mRNA in oral squamous cell carcinoma. **J. Oral. Pathol. Med.** 18: 74-78, 1989.
- HOLM, L. E.; LUNDQUIST, P. G.; SILVERSVÄRD, C.; SOBIN, A. -Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the oral tongue. **Acta Otolaryngol.** 94: 185-92,1982.
- ISHIKAWA, G. & WALDRON, C. A. - **Atlas colorido de patologia oral.** São Paulo: Livraria Editora Santos, 1989. 193 p cap. 8: Tumores.
- JAKOBSSON, P.A.; ENEROTH, C.M.; ILLANDER, D.; MOBERGER, G.; MARTENSSON, B. - Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. **Acta. Radiol. Ther. Phys. Biol.** 12: 1-8,1973.
- JONES, K.; LODGE-RIGAL, D.; REDDICK, R. - Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.** 118: 483-485, 1992.
- KEARSELY, J.H.; FURLONG, K.L.; WATERS, M.G. - Aimmunohistochemical assessment of cellular proliferation Markers in head and neck squamous cell cancer. **Br. J. Cancer.** 61: 821-827, 1990.

- KROLLS, S.O. & HOFFMAN, S. - Squamous cell carcinoma of oral soft tissues: A statistical analysis of 14,253 cases by age sex and race of patients. **J. Am. Dental Assoc.** **92**: 571, 1976.
- KUMAGAI, S.; KOJIMA, S.; IMAI, K.; NAKAGAWA, K.; YAMAMOTO, E.; KAWAHARA, E.; NAKANISHI, I. Immunohistologic distribution of basement membrane in oral squamous cell carcinoma. **Head Neck**; **16**: 51-57; 1994.
- LEDERMAN, M. - The anatomy of cancer with special reference to tumors of the upper air and food passages. **J. Laryngol. Otol.** **78**: 181-208, 1964.
- LUND, C.; SØGAARD, H.; ELBRÖND, O.; JØRGENSEN, K.; PEDERSEN, A.P. - Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in the clinical evaluation. **Acta Radiol Ther. Phys. Biol.** **14**: 465-74. 1975a.
- LUND, C.; SØGAARD, H.; ELBRÖND, O.; JØRGENSEN, K.; PEDERSEN, A.P. - Epidermoid carcinoma of the tongue. Histologic grading in the clinical evaluation. **Acta Radiol Ther. Phys. Biol.** **14**: 513-21. 1975b.
- LUND, C.; SØGAARD, K.; JØRGENSEN, K.; HJELM-HANSEN, M. - Epidermoid carcinoma of the larynx. Histologic grading in the clinical evaluation. **Acta Radiol Ther Phys Biol.** **15**: 294-304. 1976.
- MacCOMB, W.S.; FLETCHER, G.H.; HEALEY Jr., J.E. - Intra-Oral Cavity. In: MacCOMB, W.S.; FLETCHER, G.H. (eds): **Cancer of the head and neck.** Baltimore: Williams and Wilkins, 1967, p. 89-151.
- MARTINEZ-GIMENO, C.; RODRIGUEZ, E.M.; VILA, C.N.; VARELA, C.L. - Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. **Laryngoscope**; **105**: 728-733, 1995.
- MOHIT-TABATABAI, M.A.; SOBEL, M.J.; RUSH, B.F. - Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. **Am. J. Surg.** **152**: 351-353, 1986.

- MOORE, C.; KUHNS, J.G.; GREENBERG, R.A. - Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. **Arch. Surg.** **121**: 1410-1414, 1986.
- NEWMAN, A.M.; RICE, D.H.; OSSOFF, G.A. - Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age. **Arch. Otolaryngol.** **109**: 302-304, 1983.
- NICOLSON, G.L. - Tumor cell instability, diversification and progression to the metastasis phenotype: from oncogene to oncofetal expression. **Cancer Res.** **47**: 1473-1487, 1987.
- ODELL, E. W.; JANI, P.; AHLWALIA, S.M.; LEVISON, D.A.; MORGAN, R. - The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. **Cancer.** **74**: 789-794, 1994.
- OKAMOTO, M.; OZEKI, S.; WATANABE, T.; IIDA, Y.; TASHIRO, H. - Cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. Correlation between clinical and histopathological findings and metastasis. **J. Craniomaxillofac. Surg.** **16**: 31-34, 1988.
- PIFFKÓ, J.; BÁNKFALVI, A.; ÖFNER, D.; KUSCH, F.; BOCKER, W.; JOOS, U.; SCHMID, K.W. - In situ assessment of cell proliferation at the invasive front of oral squamous cell carcinomas. **Virchows. Arch.** **429(4-5)**: 229-234, 1996.
- PRIME, S.S.; ROSSIER, T.J.; MALAMOS, D.; SHEPERD, J.P.; SCULLY, C. - The use of the lectin *Ulex europaeus* to study epithelial cell differentiation in neoplastic and non neoplastic oral white lesions. **J. Pathol.** **147**: 173-179, 1985.
- REGEZI, J. A. & SCIUBBA, J. J. - Oral pathology: clinical-pathology correlations. 2. ed. Philadelphia, Saunders, 1993, p. 47 - 48.
- SEIFERT, G. - Current topics in pathology. **Oral Pathology**. Springer-Verlag, Berlin, 1996.
- SHEDD, D.P.; VON ESSEN, C.F.; CONNELLY, R.R.; EISENBERG, H. - Câncer of the floor of the mouth in Connecticut, 1935- 1959. **Cancer.** **21**: 97-101, 1968.

- SHINGAKI, S.; SUZUKI, I.; WAKAJIMA, T.; - Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis in oral and oropharyngeal carcinomas. **Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.** **66**: 683-688; 1988.
- SHINOHARA, M.; NAKAMURA, S.; HARADA, T.; SHIMADA, M.; OKA, M. - Modo of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma: improved grading based on immunohistochemical examination of extracellular matrices. **Head Neck** **18**: 153-159, 1996.
- SILVERBERG, E. - Câncer statistic, 1983. **CA. Cancer J. Clin.** **33(1)**: 9-25, 1983.
- SPIRO, R.H.; HUVOS, A.G.; WONG, G.Y.; SPIRO, D.J.; GNECCO, C.A.; STRONG, E.W. - Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. **Arch. J. Surg.** **152**: 345-350, 1986.
- STRONG, E.W. & SPIRO, R.H. - Cancer the oral cavity. In: SUEN, J.Y. (ed) **Cancer of the head and neck**. New York : Churchill Livingstone, 1981, p. 301-341.
- UMEDA, M.; YOKOO, S.; TAKE, Y.; OMORI, A.; NAKANISHI, K.; SHIMADA, K. - Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. **Head Neck Jul**; **14(4)**: 263-272, 1992.
- URIST, M.M.; O'BRIEN, C.J.; SOONG, S.G. - Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. **Am. J. Surg.** **154**: 411-414, 1987.
- WARDLAW, A. - The eosinophil: New insights into its function in human health and disease. **J. of Pathol.** **179**: 355-357, 1996.
- WILLÉN, R.; NATHANSON, A.; MOBERGER, G.; ANNEROTH, G. - Squamous cell carcinoms of the gengiva. Histological classification and grading of malignancy. **Acta. Otolaryngol.** **79**: 146-154, 1975.

WOOLGAR, J.A. & SCOTT, J. - Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of The Tongue/Floor of Mouth. **Head Neck. 17:** 463-472, 1995.

YAMAMOTO, E.; MIYAKAWA, A.; KOHAMA, G. I. - Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Head Neck Surg. 6:** 983-947, 1984.