

# FATORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS PREDITIVOS DE METÁSTASE CERVICAL EM CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE LÍNGUA E SOALHO DE BOCA NO ESTÁDIO CLÍNICO II

## PREDICTIVE CLINICAL AND HISTOLOGICAL FACTORS FOR NECK METASTASIS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC) OF THE TONGUE AND FLOOR OF THE MOUTH (STAGE II)

João Marcos Arantes Soares, ACBC-SP<sup>1</sup>

Abrão Rapoport, TCBC-SP<sup>2</sup>

Marilene Paladino Rosas<sup>3</sup>

Marcos Brasilino de Carvalho<sup>4</sup>

Antônio Sérgio Fava<sup>5</sup>

**RESUMO:** O encontro de fatores preditivos de metástase cervical seria de grande valia para o tratamento de pacientes com tumores de alto potencial metastatizante e com pescoço clinicamente negativo. Procuramos encontrar fatores clínicos e histológicos em tumores iniciais de língua e soalho de boca que pudessem indicar a realização de um esvaziamento cervical eletivo. Foram estudados os seguintes fatores: sexo, idade, tabagismo, etilismo, raça, tamanho da lesão, sítio primário, dor, tempo de queixa, primeira queixa, aspecto macroscópico da lesão, infiltrado inflamatório peritumoral, grau de diferenciação da biópsia, desmoplasia, invasão vascular, invasão perineural e número de mitoses por 10 campos de maior aumento. Nenhum dos fatores estudados foi capaz de prever a ocorrência de metástase cervical no período pré-operatório. Acreditamos que outros fatores devam ser estudados e explorados para que se consiga indicar o esvaziamento cervical eletivo de modo criterioso para o tratamento destas lesões.

**Unitermos:** Neoplasias da língua; Neoplasias bucais; Metástases linfáticas; Histologia.

### INTRODUÇÃO

Desde que Crile, em 1906, padronizou o esvaziamento cervical para o tratamento de metástases regionais no pescoço, tal procedimento vem sendo adotado como parte da abordagem cirúrgica dos tumores de cabeça e pescoço. Há consenso que o esvaziamento cervical deve ser realizado quando existe metástase cervical clinicamente detectada no pescoço. A polêmica é criada quando o pescoço é clinicamente negativo e existe uma alta probabilidade de haver doença microscópica nos linfonodos (falsos-negativos).

O exame clínico apresenta uma margem de erro em torno de 30%<sup>1,2</sup> quando da avaliação do pescoço e, mesmo quando

o exame clínico é complementado por exames de imagem, existe ainda uma margem de erro de 15% a 20%,<sup>3</sup> pois o comprometimento dos linfonodos se dá bem antes de alterações radiológicas.

Em tumores avançados (T3 e T4), a indicação do esvaziamento cervical eletivo é bastante liberal.<sup>4</sup> Porém, quando estamos diante de tumores iniciais (T1 e T2) existe controvérsia em relação ao esvaziamento cervical eletivo, ou seja, sem metástase clinicamente detectada.

Os partidários do esvaziamento cervical eletivo acreditam que a metástase é mais bem tratada enquanto subclínica e que um esvaziamento cervical modificado não traria morbidade significativa.<sup>5-7</sup>

1. Mestre em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis.
2. Livre-Docente em Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis.
3. Médica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Heliópolis.
4. Doutor em Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis.
5. Doutor em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Diretor Clínico do Hospital Heliópolis.

Recebido em 18/3/97

Aceito para publicação em 28/7/97

Trabalho desenvolvido no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis.

Já os defensores da observação clínica acreditam que o esvaziamento cervical eletivo não está justificado, pois uma boa parte dos doentes estaria exposta a um procedimento maior desnecessariamente, e, quando a metástase viesse a se manifestar clinicamente, seria possível uma nova abordagem cirúrgica.<sup>8-11</sup>

Independentemente da conduta frente a um pescoço N0, é indiscutível que o encontro de fatores preditivos de metástase cervical seria de grande valia para o cirurgião. Com fatores preditivos de metástase cervical, a indicação do esvaziamento eletivo se daria de modo mais adequado. Pacientes seriam poupados de procedimentos desnecessários e se evitaria o não tratamento de pescoço com metástases subclínicas.

Diante disso, procuramos estudar fatores clínicos e histológicos em tumores T2N0 de língua oral e soalho de boca que pudessem se correlacionar com o aparecimento de metástase cervical.

## MATERIAL E MÉTODOS

Formam parte desta casuística 54 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de língua oral e soalho de boca, estadiados como T2N0, tratados cirurgicamente no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis, durante o período de 1977 a 1993.

Todos os pacientes tinham diagnóstico de carcinoma epidermóide em material de biópsia e nenhum deles foi submetido a outro tratamento prévio. As informações foram buscadas nos prontuários e anotados os dados de anamnese e exame clínico.

Foram analisadas as seguintes variáveis clínicas: tabagismo, etilismo, sexo, raça, idade, tempo de queixa, presença de dor e primeira queixa. A distribuição dos pacientes conforme as variáveis clínicas pode ser vista na tabela 1.

Consideramos também os aspectos clínicos da lesão: sítio primário, tamanho e aspecto macroscópico. A distribuição dos pacientes conforme os aspectos clínicos da lesão pode ser vista na tabela 2.

Para a análise histológica foram consideradas as lâminas de biópsia pré-operatória. Foram revistas 35 lâminas do total de 54 pacientes. As demais pertenciam a outros serviços e datam de mais de dez anos, não sendo possível a sua recuperação. Os fatores histológicos estudados foram: infiltrado inflamatório adjacente ao tumor, grau de diferenciação da biópsia, desmoplasia, número de mitoses por 10 campos de maior aumento, invasão vascular e invasão perineural (Tabela 3).

Dos 54 pacientes, 33 foram submetidos a ressecção do tumor primário associada ao esvaziamento cervical eletivo. Os demais 21 foram submetidos a ressecção do tumor primário e acompanhamento do pescoço em retornos ambulatoriais.

Foram considerados casos com metástase cervical aqueles que apresentaram metástase histológica em peça de esva-

**Tabela 1**

Distribuição dos pacientes por grupo de tratamento conforme dados demográficos, tabagismo, etilismo, e dados clínicos

Variáveis	Grupo A		Grupo B	
Sexo	Homens	16	Homens	30
	Mulheres	5	Mulheres	3
Raça	Branco	20	Branco	25
	Preto	1	Preto	5
	Amarelo	0	Amarelo	3
Idade (anos)	34 a 55	7	34 a 55	21
	Acima de 55	14	Acima de 55	12
Tabagismo	Sim	12	Sim	27
	Não	5	Não	1
	Ignorado	4	Ignorado	5
Etilismo	Sim	7	Sim	25
	Não	9	Não	4
	Ignorado	5	Ignorado	4
Tempo de queixa (meses)	Maior que 3	11	Maior que 3	18
	Ignorado	0	Ignorado	0
Dor	Sim	5	Sim	21
	Não	8	Não	5
	Ignorado	8	Ignorado	7
Primeira queixa	Ferida na boca	14	Ferida na boca	28
	Dor	1	Dor	3
	Nódulo	2	Nódulo	1
	Outras	4	Outras	1

**Tabela 2**

Distribuição dos pacientes por grupo de tratamento conforme os aspectos clínicos da lesão

Variáveis	Grupo A		Grupo B	
Sítio primário	Língua	17	Língua	14
	Soalho	4	Soalho	19
Tamanho (cm)	> 2 a 3	16	> 2 a 3	15
	> 3 a 4	1	> 3 a 4	16
	Ignorado	4	Ignorado	2
Aspecto macroscópico	Úlcero-infiltrativa	16	Úlcero-infiltrativa	27
	Úlcero-vegetante	4	Úlcero-vegetante	2
	Vegetante	1	Vegetante	0
	Nodular submucosa	0	Nodular submucosa	2
	Leucoplásica	0	Leucoplásica	1
	Ulcerado superficial	0	Ulcerado superficial	1

ziamento cervical eletivo (casos falsos-negativos) e os casos que durante o seguimento clínico do pescoço vieram a apresentar metástase cervical clínica (conversão do pescoço N0 para N+).

O total de casos com metástase cervical foi de 19 em 54 (35,2%), sendo que oito de 32 pacientes (24,2%) eram falsos-negativos e 11 em 21 (52,3%) converteram o pescoço de N0 para N+.

Para se analisar a correlação entre as variáveis foi utilizado o teste do qui-quadrado, em tabelas de 2x2. Os valores de p foram obtidos a partir do cálculo do qui-quadrado e foram considerados estatisticamente significantes os valores de p<0.05.



**Tabela 3**

Distribuição dos pacientes por grupo de tratamento conforme os aspectos histológicos das biópsias pré-operatórias.

Variáveis	Grupo A (10 lâminas)		Grupo B (25 lâminas)	
Grau de diferenciação	Bem diferenciado	6	Bem diferenciado	10
	Mod. diferenciado	3	Mod. diferenciado	12
	Pouco diferenciado	1	Pouco diferenciado	3
Infiltrado linfoplasmocitário	Leve	1	Leve	5
	Moderado	4	Moderado	10
	Intenso	5	Intenso	10
Desmoplasia	Presente	4	Presente	9
	Ausente	6	Ausente	6
Invasão vascular	Ausente	7	Ausente	18
	Linfática	3	Linfática	2
	Vascular	0	Vascular	5
Invasão perineural	Presente	0	Presente	5
	Ausente	10	Ausente	20
Número de mitoses	0 a 5	7	0 a 5	15
	Acima de 5	3	Acima de 5	10

## RESULTADOS

Das variáveis clínicas estudadas, nenhuma foi capaz de prever a ocorrência de metástase cervical (Tabela 4).

**Tabela 4**

Correlação entre dados demográficos, tabagismo, etilismo, dados clínicos e ocorrência de metástase cervical

Variáveis	Metástase Presente		Metástase Ausente		Valor de p
Sexo	Masculino	18	Masculino	28	0.23
	Feminino	1	Feminino	7	
Idade (anos)	34-55	9	34-55	19	0.62
	>55	10	>55	16	
Raça	Branca	16	Branca	29	1.0
	Não-Branca	3	Não-Branca	6	
Tabagismo	Presente	13	Presente	26	0.65
	Ausente	3	Ausente	3	
Etilismo	Presente	11	Presente	21	1.0
	Ausente	5	Ausente	8	
Tempo de queixa	< 3 meses	10	< 3 meses	15	0.49
	>3 meses	9	> 3 meses	20	
Dor	Presente	8	Presente	18	1.0
	Ausente	4	Ausente	9	
Primeira queixa	Ferida na boca	16	Ferida na boca	26	0.50
	Outros	3	Outros	9	

Os aspectos clínicos da lesão também não foram capazes de prever a ocorrência de metástase cervical (Tabela 5).

Dentre os fatores histológicos estudados em material de biópsia, nenhum se correlacionou com o desenvolvimento de metástase cervical (Tabela 6).

**Tabela 5**

Correlação entre aspectos clínicos da lesão e ocorrência de metástase cervical

Variáveis	Metástase Presente		Metástase Ausente		Valor de p
Sítio primário	Língua	13	Língua	18	0.22
	Soalho de boca	6	Soalho de boca	17	
Tamanho	2-3 cm	14	2-3 cm	17	0.66
	> 3 cm	3	> 3 cm	14	
Aspecto macroscópico	Úlcero-infiltrativa	15	Úlcero-infiltrativa	28	1.0
	Outros	4	Outros	7	

**Tabela 6**

Correlação entre aspectos histológicos da lesão e ocorrência de metástase cervical

Variáveis	Metástase Presente		Metástase Ausente		p
Grau de diferenciação da biópsia	Bem diferenc.	4	Bem diferenc.	12	0.86
	Moderado	5	Moderado	10	
	Pouco diferenc.	1	Pouco diferenc.	3	
Infiltrado Linfo-plasmocitário	Leve	2	Leve	4	0.61
	Moderado	5	Moderado	9	
	Intenso	3	Intenso	12	
Desmoplasia	Presente	5	Presente	8	0.44
	Ausente	5	Ausente	17	
Invasão vascular	Presente	3	Presente	7	1.0
	Ausente	7	Ausente	18	
Invasão perineural	Presente	2	Presente	3	0.61
	Ausente	8	Ausente	22	
Número de mitoses dez campos	0-5	5	0-5	17	0.44
	> 5	5	> 5	8	

## DISCUSSÃO

O encontro de marcadores ou variáveis que possam prever quais doentes irão cursar com metástase cervical durante o seguimento clínico resolveria a questão do esvaziamento cervical eletivo. Poucos trabalhos exploraram variáveis clínicas. Alguns autores<sup>12</sup> afirmaram que pacientes com tempo de queixa superior a seis meses e lesões T4 apresentavam maior risco de desenvolvimento de metástase, e outros acreditam que características macroscópicas do tumor, tamanho da lesão e infiltração profunda são parâmetros significativos para se prever a ocorrência de metástase cervical.<sup>13,14</sup> Porém, não foi possível correlacionar nenhum aspecto clínico com o desenvolvimento de metástase cervical em nosso trabalho. Tumores com aspectos distintos, queixas e sintomas variados apresentaram o mesmo comportamento em relação ao comprometimento de linfonodos cervicais.

A correlação entre determinados aspectos histológicos e a ocorrência de metástase cervical vem sendo feita há vários anos. Demonstraram alguns a correlação entre o grau de diferenciação de tumores de laringe, invasão perineural e a ocorrência de metástase cervical,<sup>15</sup> e outros entre o grau de diferenciação do tumor e metástase cervical.<sup>16,17</sup> Encontrou-se também associação entre o comprometimento de espaços vasculares e metástase cervical,<sup>18</sup> da metástase cervical com a invasão perineural<sup>19</sup> e desta com infiltrado inflamatório leve,<sup>20</sup> não ocorrendo, entretanto, unanimidade de opiniões.<sup>21</sup>

A espessura do tumor primário vem sendo apontada como um dos fatores mais correlacionados com a ocorrência de metástase cervical, sendo utilizada em alguns serviços como indicação de esvaziamento cervical eletivo.<sup>22</sup> Sua determinação, porém, só é feita em um período pós-operatório, o que pouco ajudaria o cirurgião a decidir, no período pré-operatório, qual a melhor conduta diante do pescoço N0. Além disso, os valores de espessura indicativos de um esvaziamento eletivo são muito variáveis, não podendo ser tomados como absolutos e generalizados para todos os serviços.

O mesmo pode ser dito para os achados histológicos. A grande maioria dos trabalhos estuda fatores histológicos em peça de ressecção cirúrgica, o que limitaria a aplicabilidade clínica dos achados. Devem ser obtidas em materiais de biópsia, que auxiliem o cirurgião na sua decisão terapêutica.<sup>14</sup> Além disso, a maior parte dos trabalhos que tratam de fatores preditivos de metástase cervical abrange casos com estadiamentos clínicos e sítios primários diversos. Encontrar fatores preditivos baseados em pacientes com metástase cervical

clínicamente expressa não tem grande valia do ponto de vista prático, pois o procedimento cirúrgico já está estabelecido. O mesmo pode ser dito quando as lesões são de grande tamanho (T3 e T4).

Fatores ligados à biologia do tumor, como ploidia,<sup>23</sup> morfologia nuclear,<sup>24</sup> determinação de expressões gênicas<sup>25</sup> vêm sendo estudados. As respostas para a pergunta "quem cursará com metástase?" está sendo buscada na intimidade da célula cancerosa; porém, até o momento, os resultados das pesquisas com biologia molecular não têm sido transpostos para o uso clínico. E será que, caso esta resposta exista, ela poderá ser encontrada com a determinação de expressões gênicas ou marcadores tumorais? O que parece é que, muito provavelmente, tal resposta não se encontre ao alcance dos exames clínico e histológicos habituais.

Não foi encontrada neste trabalho nenhuma correlação entre fatores histológicos e desenvolvimento de metástase cervical, e assim acreditamos que somente a experiência do cirurgião e a análise dos resultados dos tratamentos instituídos até então poderão orientar, se necessário ou não, o esvaziamento cervical eletivo em tumores de língua oral e soalho de boca em estágio clínico II, pois uma resposta à pergunta "quem cursará com metástase cervical?" ainda não foi dada de maneira definitiva.

Em síntese, os fatores clínicos e histológicos estudados não foram capazes de predizer a ocorrência de metástase cervical, no período pré-operatório, em pacientes portadores de carcinomas epidermóides de língua oral e soalho de boca em estágio clínico II.

## ABSTRACT

*The authors present a retrospective study of 54 patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the tongue and floor of the mouth in stage II. The determination of clinical and histological predictive factors of neck metastasis were the main proposal in T2 N0 cases submitted to surgical approach at the Head and Neck Service of Heliópolis Hospital, Hospitel, from 1977 till 1993. The clinical aspects (location, size, alcohol, tobacco, sex, race, age, complain) and histological (macroscopy, inflammatory infiltration, differentiation degree, desmoplasia, mitoses number, vascular and perineural invasion) factors were analysed, using the K square statistical method with 2 x 2 tables and p less than 0.05. Concerning the outcomes for neck nodes metastases, 35.2% were positive coincident, 24.2% false negatives and 52.3% false positives. As conclusion, the main question of this paper were not obtained, due to the impossibility to determine the relation of predictive factors and natural history of the neoplasias of tongue and floor of the mouth.*

**Key Words:** *Tongue neoplasms; Mouth neoplasms; Node metastasis; Histology.*

## REFERÊNCIAS

1. Kremen AJ – Surgical management of cancer of the tongue. *Surg Clin North Am* 1967;47:1:125-9.
2. Spiro RH, Strong EW – Surgical treatment of cancer of the tongue. *Surg Clin North Am* 1974;54(4):759-65.
3. Anzai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, et al – Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxid for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Radiology* 1994; 192:709-15.
4. Molinari R, Grandi – Management of N0 neck around the world. In: *International Conference on Head and Neck Cancer 4*, Toronto, 1996; Proceedings Toronto, 1996.



5. Spiro RH, Spiro JD, Strong EW – Surgical approach to squamous carcinoma confined to the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck Surg* 1986; 9:27-33.
6. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, et al – Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1988;156:286-9.
7. Ho CM, Lam KH, Wei WUI, et al – Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head & Neck* 1992;14:359-63.
8. Jesse RH, Barkley Jr. HT, Lindberg RD, et al – Cancer of the oral cavity: is elective neck dissection and beneficial? *Am J Surg* 1970; 120:505-8.
9. Jesse RH, Lindberg RD – Evolution of clinically negative neck: squamous cell carcinoma of oral cavity and faucial arch. *JAMA* 1971;217(4):453.
10. Vandembrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al – Elective versus therapy radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1980;46:386-90.
11. Umeda M, Yokoo S, Take Y, et al – Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head & Neck* 1992;14: 263-72.
12. Fava AS, Rapoport A, Carvalho MB, et al – Modelo matemático de risco de metástase do carcinoma epidermóide de língua e soalho bucal. *Rev Col Bras Cir* 1995;22(4):175-82.
13. Fava AS, Carvalho M – Conduta no pescoço N0. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. São Paulo: Livraria Rocca, 1989; 45-8.
14. Shah JP – Invited commentary. *World J Surg* 1990; 14:609. [Letter]
15. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH – The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor: a study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer* 1961;14:55-66.
16. Mendelson BC, Woods JE, Behars OH – Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:75-80.
17. Farr GH, Egell RA, Spiro RH, et al – Epidermoid carcinoma confined to the oral tongue: are there histologic findings of predictive value? *Lab Invest* 1978;38:344.
18. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, et al – Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984;54:2.995-3.001.
19. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al – Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148:542-7.
20. Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger Jr. RL, et al – Relation of lymph node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review. *Laryngoscope* 1989;99:1.103-10.
21. Close LG, Burns DK, Reich J, et al – Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:1.191-5.
22. Fakh AR, Rao RS, Borges AM, et al – Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158:309-13.
23. Hemmer J, Shön E, Kreidler J, et al – Prognostic implications of DNA ploidy in squamous cell carcinomas of the tongue assessed by flow cytometry. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:83-6.
24. Briggs RJS, Pienta KJ, Kruban RH, et al – Nuclear morphometry for prediction of metastatic potential in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:531-3.
25. Spafford MF, Koeppel J, Pan Z, et al – Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD-34, CD-44-H, CD44v6, and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:627-32.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA**

Prof. Abrão Rapoport  
Praça Amadeu Amaral, 47, cj. 82  
01327-010 – São Paulo – SP