

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1 - Notas históricas sobre o sistema linfático

Os vasos linfáticos foram descritos após o sistema vascular venoso ser conhecido. A razão deste atraso deve-se ao facto dos vasos linfáticos terem uma aparência delicada e transparente e assim passarem muitas vezes despercebidos. Hipócrates (460 – 377 A.C.) e Aristóteles (384 – 322 A.C.), bem como outros anatomistas que não pertenciam à escola Alexandrina, como por exemplo, Herófilos (cerca 300 A.C.) e Erasistratos (cerca 310-250 A.C.) conheciam partes do sistema linfático. Apontamentos encontrados, indicavam a existência de vasos com “sangue branco” ou com um líquido transparente; existiam referências a artérias intestinais contendo líquido com aspecto leitoso. Apontamentos de Aristóteles diziam que as veias de pequeno calibre do corpo humano eram responsáveis pelo transporte de nutrientes do estômago para as outras partes do corpo. Hipócrates, previamente, já tinha observado que alguns vasos do estômago, difíceis de identificar, transportavam um líquido turvo. Erasistratos, conhecido como o pai da fisiologia, descreveu numerosos vasos na área mesentérica que transportavam um líquido de aspecto leitoso. Estes cientistas não compreendiam o facto do sistema linfático ser independente do sistema vascular, levando a que estas observações não fossem noticiadas durante séculos (1).

Até a segunda metade do século XV não houve progressos significativos na anatomia do sistema linfático. Com o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas na dissecação de órgãos, e o aperfeiçoamento de equipamento técnico – lentes de aumento – e, finalmente, com o progresso de técnicas injectáveis, a identificação dos vasos linfáticos tornou-se possível.

Em 1532, Maasa descreveu os vasos linfáticos presentes no rim (1). Os ductos torácicos do cavalo são mencionados em 1563 por Eustacius (1520-1574). Na sua descrição dos ductos torácicos identificou uma comunicação do ducto torácico para a veia subclávia esquerda. As conexões inferiores do ducto torácico, contudo, não foram descritas (1).

Durante a autópsia a um cão em Milão em 23 Julho 1622, Gaspare Asellius, professor de anatomia e cirurgia em Pavia – Itália, acidentalmente descobriu um extraordinário, delicado e bonito fio branco nos intestinos que surpreendentemente continha um líquido branco de aspecto leitoso. Ele

reparou que aqueles vasos de aspecto leitosos não eram nervos intestinais (1). Assumiu que os vasos linfáticos drenavam para o fígado. Em 1628, pouco depois da publicação manuscrita de Asellius intitulado, “De lactibus sive lacteis venis”, Brechet publicou a primeira descrição dos vasos linfáticos em humanos. Seis anos mais tarde, Johann Vesling de Pádua também identificou vasos linfáticos em humanos. Mas só em 1653 foi realizada a primeira publicação sobre vasos linfáticos em humanos.

Com a descoberta da circulação sanguínea por William Harvey (1578-1657), renovou-se o interesse pela “Venae lacteae” de Asellius, que, durante as décadas subsequentes confirmou que o sistema vascular era independente. A aceitação das observações de Asellius foi facilitada pela rejeição do fígado como órgão produtor de sangue e colector dos vasos linfáticos.

Já em 1653 o sueco, Olaf Rudbeck, descobriu as válvulas dos vasos linfáticos, meio século depois, Ruysch reclamou também a autoria da descoberta. Rudbeck, que inicialmente examinou a anatomia dos vasos linfáticos, foi capaz de provar que estes provinham de diferentes partes do corpo humano, incluindo o recto, o esófago, a perna e a parte de trás do esterno. Em 1653, o famoso Rudbeck, opositor, do anatomista Thomas Bartholin (1616-1680) em Copenhaga, baptizou os vasos de leite como, “vasa lymphatica”.

As publicações de Bartholin há cerca do sistema linfático contribuíram significativamente para uma melhor compreensão destes vasos. Os seus manuscritos inicialmente publicados em 1652, intitulavam-se “De lacteis thoracices in homine brutisque” (1). Bartholin e Rudbeck autonomamente, descreveram a anatomia do sistema linfático (1) e designaram-no como o quarto tipo vascular.

Em 1661, Jean Pecquet identificou o reservatório –chyli- e o ducto torácico transversal do fígado. Ele chamou-lhe “ductus chyliferus”, e descreveu o ducto torácico e o ducto linfático direito, incluindo a sua ligação à confluência da veia jugular interna e a veia subclávia em ambos os lados (1). Foi também Pecquet que identificou o relacionamento entre a cisterna do quilo e a veia cava inferior. Ensaio dirigido por ele concluíram que estas relações são as primeiras anastomoses linfático-venosas.

Em 1665, Frederick Ruysch (1638-1731) publicou um manuscrito intitulado, “Dilucidatio valvularum”, que descrevia e brilhantemente ilustrava a morfologia e a função das válvulas linfáticas. Compreensivelmente as válvulas linfáticas foram comparadas com as homologas nas veias venosas. Como resultado das suas contribuições e dos seus colegas, a existência de vasos linfáticos tornou-se largamente aceite no final do século XVII (2).

Em 1692, após a descrição por Nuck da injeção de mercúrio nos vasos linfáticos, as preparações de Mascagni, coroaram de êxito a investigação da anatomia linfática. As suas vinte e sete gravuras de cobre intituladas, “Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichnographia” (1787) brilhantemente ilustravam o sistema linfático, e são uma proeza, que ainda hoje não é ultrapassada pela linfografia actual.

Paolo Mascagni, professor de anatomia em Siena, Itália, demonstrou que o sistema linfático não tinha ligação directa com os vasos sanguíneos na região intersticial (1). Contudo, foi o anatomista William Hunter (1718-1783), que trabalhando em Londres, identificou a importância do sistema linfático na absorção do líquido intersticial.

William Cruikshank (1745-1800), contribuiu de forma significativa para a nossa compreensão sobre o sistema linfáticos humano. Por último o sistema linfático foi estabelecido, como um sistema de múltiplos vasos distribuídos por todo o corpo. Este reconhecimento possibilitou a William Hunter sugerir que os vasos linfáticos têm uma função de absorção. Este descreveu os vasos linfáticos como formando um extenso sistema vascular desaguando no ducto torácico (1).

Durante o fim do século XVIII, e princípio do século XIX, várias ilustrações de qualidade foram feitas sobre a topografia do sistema linfático humano. Especialmente as ilustrações de Andrew Fyfe publicadas em 1800. Os seus desenhos foram baseados em dissecação de cadáveres e injeções de mercúrio executados por Alexander Monroe II (3).

Em 1821, Fohmann descreveu a anatomia dos vasos linfáticos comparada incluindo pássaros, focas, lontras, gatos, cães, cavalos, vacas e humanos (1).

Em Paris, no ano 1847, um professor de anatomia chamado Sappey começou uma intensa investigação do sistema linfático. Os seus resultados

foram publicados vinte e sete anos mais tarde num atlas extraordinário (1). Em 1872, Von Recklinghausen (1833-1910) identificou as células endoteliais linfáticas usando, nitrato de prata (1).

O século XIX testemunhou outra contribuição significativa para a linfologia. Carl Ludwig (1) e Ernest Starling (1) provaram que o líquido linfático emerge nos tecidos como um produto filtrado do sangue, e, além disso que as células móveis existentes no interstício podem recircular via vasos linfáticos para o sistema vascular sanguíneo (figura 1.1) (1). A absorção linfogénica selectiva a grandes moléculas foi descrita por Field (4) e Yoffey (1).



Figura 1.1 – Sistema linfático da cabeça e pescoço (1)

Le Dran (1685-1770) foi o primeiro a descrever a disseminação de carcinomas através de vasos linfáticos (esta observação foi realçada por John Hunter, ao abordar a disseminação de metástases por via linfática). Foi Astley Cooper que, em 1840, associou o conhecimento do processo de metastização linfática ao cancro da mama. Ele examinou os vasos linfáticos da mama com técnicas de injeção estabelecendo assim o conceito moderno de cirurgia que inclui a ressecção do tumor e dos gânglios envolvidos na drenagem linfática (1). Virchow (1860) amplificou as observações de Cooper defendendo que este processo poderia estar relacionado com a disseminação tumoral em geral e escreveu o papel importante dos nódulos linfáticos como um mecanismo de defesa (1).

2 - Drenagem linfática dos lábios

No lábio superior, os vasos linfáticos da pele seguem os vasos venosos e arteriais da face e drenam para os gânglios linfáticos submandibulares. Ocasionalmente, pode ser detectado um colector linfático divergindo para os gânglios linfáticos infra-auriculares ou submentonianos. Os colectores da pele cruzam a linha média e assim podem drenar para os gânglios submandibulares contralaterais.

No lábio inferior, a pele e a mucosa possuem uma drenagem superficial e outra profunda. Pelo menos dois colectores cutâneos e dois colectores mucosos transportam o fluído linfático desta área. Os colectores do terço médio do lábio drenam para os gânglios linfáticos submentonianos, enquanto que os do terço lateral seguem lado a lado com os vasos faciais terminando nos gânglios linfáticos submandibulares. As áreas de drenagem unem-se não podendo ser claramente diferenciadas (5).

3 – Gânglios da cabeça e pescoço e grupos mais atingidos no carcinoma do lábio

Os grupos ganglionares da cabeça e do pescoço dividem-se em VII níveis (6):

Nível I

- . Grupo Submentoneano – gânglios localizados entre os dois ventres anteriores dos músculos digástricos e o osso hioide.
- . Grupo Submandibular – gânglios localizados entre o corpo da mandíbula e o ventre anterior e posterior do musculo digástrico.

Nível II

- . Grupo Jugular superior (profundos) – gânglios localizados em volta do terço superior da veia jugular adjacente ao nervo espinal acessório e que se estende até à bifurcação da carótida (referência cirúrgica) e base do crânio. O limite

posterior é constituído pelo bordo posterior do músculo esternocleidomastoideu e o anterior pelo bordo lateral do músculo esternohioideu.

Nível III

. Grupo Jugular mediano (profundos) – gânglios linfáticos localizados à volta do terço médio da veia jugular interna estendendo-se desde a bifurcação da carótida na sua região superior até ao músculo omohioideu, inferiormente. Posteriormente estende-se até ao bordo posterior do esternocleidomastoideu e anteriormente até ao bordo lateral do esternohioideu.

Nível IV

. Grupo Jugular inferior (profundos) – gânglios linfáticos localizados à volta do terço inferior da veia jugular interna. O limite superior é o músculo omohioideu e o inferior é a clavícula. Posteriormente estende-se até ao bordo posterior do músculo esternocleidomastoideu e anteriormente até ao bordo lateral do músculo esternohioideu.

Nível V

. Grupo do triângulo posterior – gânglios linfáticos localizados ao longo da metade inferior do nervo espinal acessório e artéria cervical transversa. Os gânglios supraclaviculares estão também incluídos neste grupo. O limite posterior é o bordo anterior do músculo trapézio e o anterior é o bordo posterior do esternocleidomastoideu. O inferior é a clavícula.

Nível VI

. Grupo do compartimento anterior – é constituído pelos gânglios linfáticos localizados à linha média estendendo-se desde o osso hioide até ao esterno, limitados de cada lado pelo bordo medial do feixe vasculo-nervoso do pescoço (carótida). Incluem os gânglios linfáticos pré-tiroideus, paratraqueais, gânglios que se situam ao longo dos nervos laríngeos recorrentes e pré-cricóideus.

Nível VII

. Grupo ganglionar retro-esternal

Estes gânglios estão organizados em 6 níveis (figura 1.2) (1).

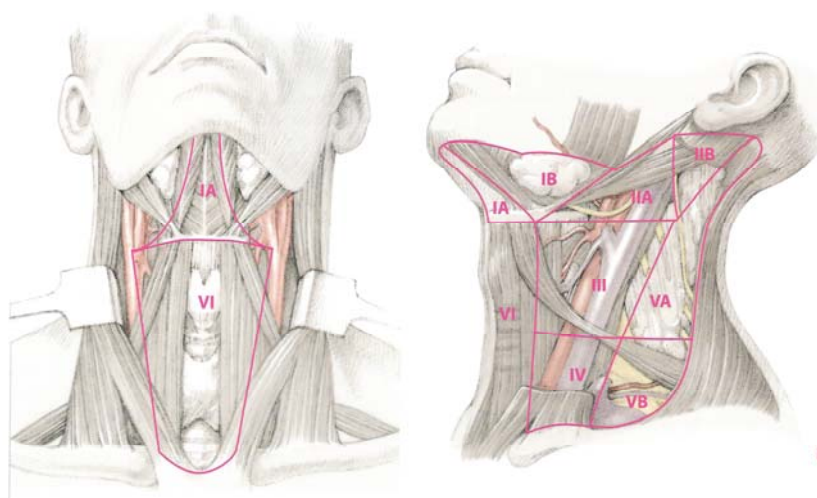


Figura 1. 2 – Organização dos gânglios em 6 níveis (1).

No carcinoma do lábio, os grupos mais atingidos são os Submentonianos e os submandibulares nível Ia e Ib.

4 – Tipos de tumores malignos mais frequentes no lábio, localização e padrão de metastização ganglionar

No lábio, os tumores malignos mais frequentes são os espinocelulares, e estes crescem, muitas vezes em áreas de leucoplasia ou eritoplasia. Os tumores menos frequentes são os melanomas, sarcomas e adenocarcinomas (7,11).

A localização mais comum do cancro do lábio é na zona de transição entre a pele e a cavidade oral, o bordo vermelho no lábio inferior (figura 1.3 e 1.4) (12).



Figura 1.3 e 1.4 – Cancro do lábio inferior (13).

O envolvimento linfático associa-se com tumores avançados, os grupos ganglionares atingidos em primeiro lugar são os submentonianos (13).

5 – Sobrevivência do cancro do lábio e cavidade oral e frequência no envolvimento ganglionar

Noventa e cinco por cento dos cancros do lábio envolvem o lábio inferior, este têm uma baixa frequência de metastização linfática (aproximadamente 7% nos tumores T1). No lábio superior e na comissura labial, cinquenta por cento dos carcinomas desenvolvem metástases linfáticas que podem envolver outros grupos ganglionares. Por isto, a presença de metástases ocultas nestas localizações deve ser considerada quando é estabelecida a estratégia terapêutica (14). O fluido linfático da cavidade oral flui principalmente da sua porção anterior para os gânglios linfáticos de nível I. O fluido linfático do lábio superior pode também drenar para os gânglios linfáticos da parótida ou retro-auriculares.

As variáveis associadas a um maior risco de metastização ganglionar são o envolvimento pela neoplasia de estruturas adjacentes (como o osso, nervos, outros sectores da cavidade oral), espessura do tumor superior a 2 mm, dimensão superior a 2cm, tumores pouco diferenciados, lábio superior, comissura labial, bordo da língua, pavimento da boca e envolvimento das estruturas posteriores da cavidade oral (9). Estas variáveis estarão associadas a maior índice de linfangiogénese?

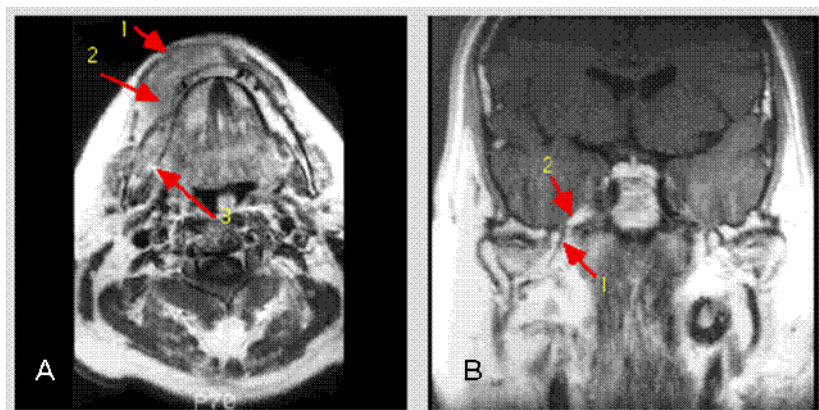


Figura 1.5 – Doente sexo masculino com tumor do lábio com envolvimento peri-neural pelo tumor e com metástases no nervo trigémio. 1- Tumor do lábio inferior, 2 e 3- Envolvimento da mandíbula (A). 1 e 2- Metástases no nervo trigémio (B). (Ressonância magnética).

6 - Linfangiogénese

A disseminação dos tumores malignos da cavidade oral em geral e do lábio em particular como foi já referenciado, está associado à presença de vasos linfáticos e ao desenvolvimento de êmbolos metastásicos nesses vasos. A presença de uma rede de vasos linfáticos junto ao tumor, rede esta peritumoral ou intra-tumoral, em vários modelos oncológicos relacionam-se com o processo conhecido como linfangiogénese, isto é o crescimento de novos vasos linfáticos a partir de vasos linfáticos pré-existentes e correlacionam-se com um número mais elevado de metástases ganglionares.

Os estímulos biológicos responsáveis pela proliferação das células endoteliais dos vasos linfáticos e sua migração em direcção ao tumor são ainda pouco conhecidas. Porém, têm sido responsabilizados factores de crescimento como o VEGF-C e o VEGF-D. Estes factores são os indutores da proliferação endotelial após contacto na superfície das células endoteliais linfáticas com receptores específicos como por exemplo o VEGFr3. Uma forma de avaliar a linfangiogénese é a determinação da densidade de vasos linfáticos na periferia do tumor.

A presença de metastização ganglionar, como tem sido amplamente demonstrado, determina mau prognóstico. Assim, o bloqueio por um lado do processo de linfangiogénese ou uma terapêutica mais agressiva da região cervical, que envolve a remoção dos gânglios linfáticos, quando há indícios de linfangiogénese mesmo em tumores relativamente iniciais (T1, T2) poderia melhorar a sobrevivência destes doentes (15).

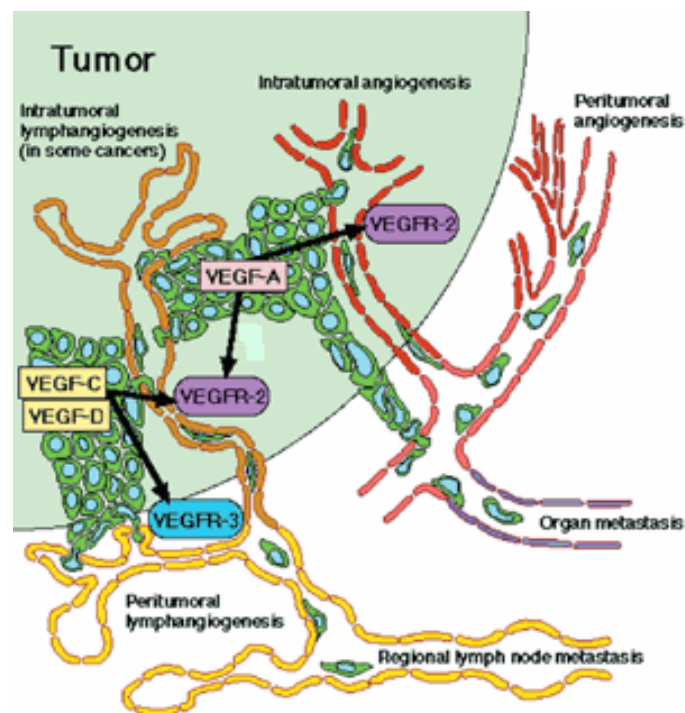


Figura 1.6 - Mecanismo de metastização por via sanguínea e linfática.
Moléculas envolvidas na angiogénese e linfangiogénese (16).

7 - Marcadores de linfangiogénese

A sialomucina CD34 é uma glicoproteína da superfície celular que originalmente foi identificada como marcador de células progenitoras hematopoéticas e nas células da linha angioblástica. Durante a diferenciação a

expressão do CD34 desaparece no primeiro grupo celular mas mantém-se nas células angioblásticas. Sabe-se que existe a expressão durante a cicatrização e o crescimento tumoral. A função do CD34 é algo controverso, porém é considerado como um ligando L-selectina envolvida à ligação dos linfócitos aos vasos venosos no gânglio linfático. O CD34 está expresso nos vasos e é um marcador pan-endotelial da árvore microvascular, mas também é expresso pelas células endoteliais linfáticas nos tumores humanos, podendo reflectir o processo de linfangiogénese intra-tumoral e peri-tumoral (17).

A família dos factores de crescimento vascular (VEGF-A, -B, -C e -D) está envolvida no processo de angiogénese e linfangiogénese. O receptor VEGFR3 é um receptor tirosino-cinásico para o VEGF-C e -D e é expresso nos vasos linfáticos. Quando este receptor é activado vai ser induzido o processo de linfangiogénese e hiperplasia dos vasos linfáticos. Este receptor é expresso preferencialmente nos vasos linfáticos mas já foi descrito a sua presença em outras células endoteliais. Um incremento na vasculatura linfática foi observada em cancros da mama que metastizaram para o pulmão ou vasos linfáticos (18). Foi observado que a presença de vasos linfáticos peri-tumorais após estudo imunohistoquímico com o anticorpo D2-40, um anticorpo reconhece vasos linfáticos associou-se significativamente com metástases e gânglios linfáticos (19,20). A espessura de um tumor superior a 2,2mm com perda de diferenciação e imunorreactividade para o VEGFR3 associaram-se com metástases ganglionares cervicais durante o seguimento de doentes operados a tumores T1 e T2 N0M0 com a intenção curativa. A presença de áreas de alta densidade de vasos marcados com o anticorpo CD34 representa focos de angiogénese e linfangiogénese. A expressão do antigénio reconhecido pelo anticorpo D2-40 define vasos com um claro fenótipo linfático (21).

A recidiva tumoral e a metastização ganglionar determinam uma menor sobrevivência global assim é necessário identificar factores relacionados com um menor intervalo livre de doença e com a metastização ganglionar.

8 – Aspectos epidemiológicos do cancro do lábio

Na patogénese do cancro do lábio estão envolvidos múltiplos factores entre os quais a radiação solar, o consumo de tabaco e os hábitos etílicos são os mais prevalentes. Existe evidência que outros factores como a infecção por vírus nomeadamente o HPV e factores genéticos têm também importância no processo de cancerização da mucosa do lábio (22).

Em Portugal, na região Norte, a taxa de incidência do cancro do lábio é de 2,7 casos por 100.000 habitantes no Homem e 1,3 casos por 100.000 habitantes na Mulher (23). No Instituto Português de Oncologia do Norte são admitidos e tratados cerca de 40 novos doentes com cancro do lábio por ano. Em 2001 foram admitidos 41 doentes (1,3% de todos os tumores) e em 2002 foram admitidos 47 doentes (1,2% de todos os tumores) com cancro do lábio (24).