

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

1- Estudo clínico

Usualmente, cerca de 5 a 15% dos doentes com carcinoma do lábio desenvolvem metástases ganglionares. Destes cerca de 50% estão vivos aos 5 anos.

A sobrevivência global aos 5 anos é de cerca de 89% mas quando há envolvimento ganglionar esta diminui para 40 a 60%. O risco de metastização ganglionar associa-se ao tamanho do tumor, lesão no lábio superior e recidiva. O carcinoma do lábio superior e da comissura tem habitualmente um prognóstico pior quando comparados com tumores do mesmo estágio do lábio inferior. A taxa de sobrevivência é cerca de 15% inferior à taxa global. O esvaziamento cervical tem impacto no aumento de sobrevivência destes doentes. O facto de menos de 10% dos doentes com tumores T1 e T2 desenvolverem metástases ganglionares tem motivado um procedimento conservador neste grupo. A identificação de variáveis que indiquem risco de metastização ganglionar neste grupo de doentes poderia ajudar a identificar aqueles que beneficiariam com este procedimento cirúrgico ou outros tratamentos complementares (28).

Actualmente as indicações de linfadenectomia profiláticas são: tumor no lábio superior/comissura, neoplasias pouco diferenciadas, recorrência local e tamanho superior a 2 cm, contudo estas indicações são alvo de controvérsia (28).

Na nossa amostra verificámos que o tipo histológico espinocelular, o envolvimento do lábio inferior e o sexo masculino são, como ocorre na maior parte das séries, maioritários. As variáveis que se associaram significativamente a um menor intervalo livre de doença foram: o estágio III, tumor primário localizado á comissura labial e permeação peri-neuronal. A recidiva (local ou ganglionar) ocorreu em 13% dos doentes e relacionou-se significativamente com o estágio III. A análise multivariada em relação à sobrevivência livre de doença revelou que apenas o estágio era um factor de prognóstico independente. Os doentes com neoplasia do lábio no estágio III tinham cerca de 6 vezes maior risco de recidiva. O único doente considerado clinicamente como N+ (gânglios cervicais metastizados) foi sujeito a esvaziamento cervical radical Tipo III estando vivo e sem evidência de doença.

Com o objectivo de evitar sub-tratamentos nos tumores com permeação peri-neuronal parece ser apropriado um tratamento mais agressivo podendo incluir a radioterapia como tratamento adjuvante. Nos casos da comissura labial resseções alargadas e pesquisa de gânglio sentinela devem ser consideradas, a radioterapia é uma opção potencial. Em resumo os tumores com permeação peri-neural devem ser considerados como neoplasias com risco de recidiva, como acontece com os tumores localizados à comissura labial e tumores cujo estágio é avançado (III).

2- Estudo imunohistoquímico

O sistema linfático é composto por vasos linfáticos e gânglios linfáticos, Os vasos linfáticos têm uma membrana descontínua que permite a entrada de líquido intersticial, este líquido é empurrado no sentido dos gânglios linfáticos chegando posteriormente à confluência jugulo subclávia onde a linfa penetra na corrente sanguínea. É assim um sistema fundamental na homeostase tecidual. O crescimento de vasos linfáticos ocorre durante a organogénese, nos processos de cicatrização e a sua alteração tem lugar em vários processos patológicos.

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 os gânglios linfáticos. Foi observado que a presença de elevada densidade de vasos linfáticos peri-tumorais e intra-tumorais associam-se significativamente com metástases ganglionares nos carcinomas da hipofaringe, no estômago, no colo uterino e prostata (29).

A sialomucina CD34 é uma glicoproteína da superfície celular que está expressa nos vasos e é um marcador pan-endotelial da árvore microvascular, é

também é expresso pelas células endoteliais linfáticas nos tumores humanos, podendo reflectir o processo de linfangiogénese intra-tumoral e peri-tumoral. O anticorpo D2-40 identifica uma sialoglicoproteína (O-linked) de 40 kD presente em tecidos fetais e no endotélio linfático não estando presente no endotélio vascular (17).

O presente trabalho, tanto quanto julgamos saber, é o primeiro estudo sobre linfangiogénese nos carcinomas espinocelulares do lábio.

O facto de observarmos inúmeros vasos venosos na região peri-neural quando existe permeação neoplásica, aspecto não observado em nervos sem neoplasia, estará associado à progressão da doença?

No presente estudo verificou-se que no interior da neoplasia existem vasos linfáticos prova que ocorreu um processo de linfangiogénese intra-tumoral, constatou-se também a existência de vasos linfáticos peri-tumorais, fundamentalmente na frente de invasão. Qual será o estímulo que promoveu a linfangiogénese?

Os vasos linfáticos têm como função a drenagem do líquido intersticial a sua inexistência é responsável pelo aparecimento de linfedema (Figura 5.1) (30).

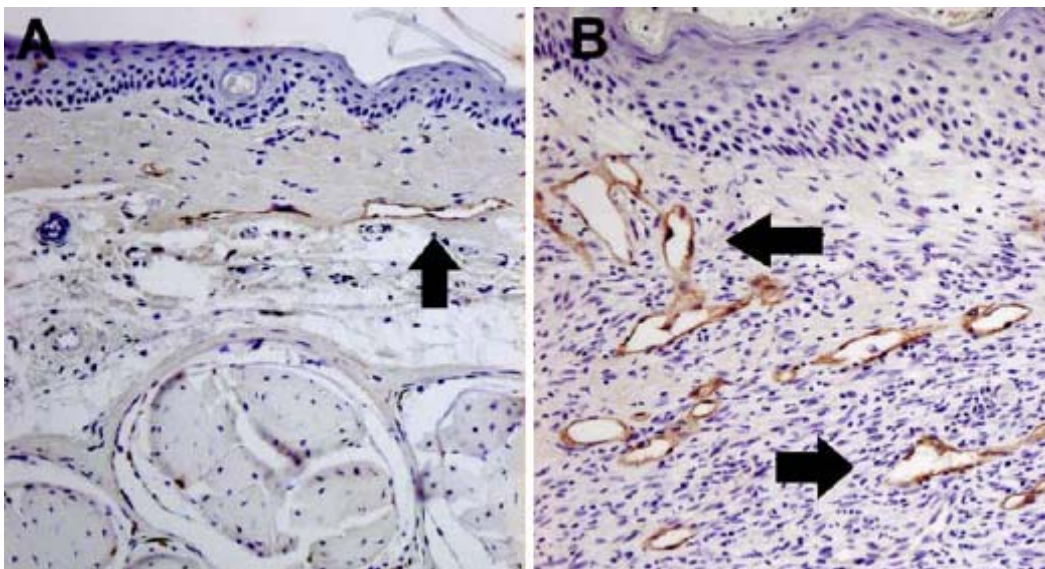


Figura 5.1 - A – défice de vasos linfáticos (edema), B - Tecido com vasos linfáticos sem edema. Vasos linfáticos marcados com D2-40. (30).

Nos casos que estudámos não verificámos edema isto significa que um mecanismo associado ao aumento da pressão intersticial pelo acumulo de líquido a esse nível induz a cascata de eventos que leva à formação de vasos linfáticos intra-tumorais.

Não observámos diferenças significativas entre a densidade de vasos linfáticos na região peri-tumoral e na região intra-tumoral. A densidade de vasos CD34 e D240 é significativamente mais elevada na região peri ou intra tumoral quando comparada com a região adjacente à mucosa normal; este facto prova a existência de um processo de angiogénese e de linfangiogénese peri-tumoral. Estes processos estão associados ao mecanismo de progressão da neoplasia? Witte e colaboradores a propósito de tumores como o sarcoma de Kaposi e angiosarcoma descreveram os mecanismos de angiogénese e linfangiogénese que tinham lugar, mecanismos que estão condensados na figura 5.2 (31).

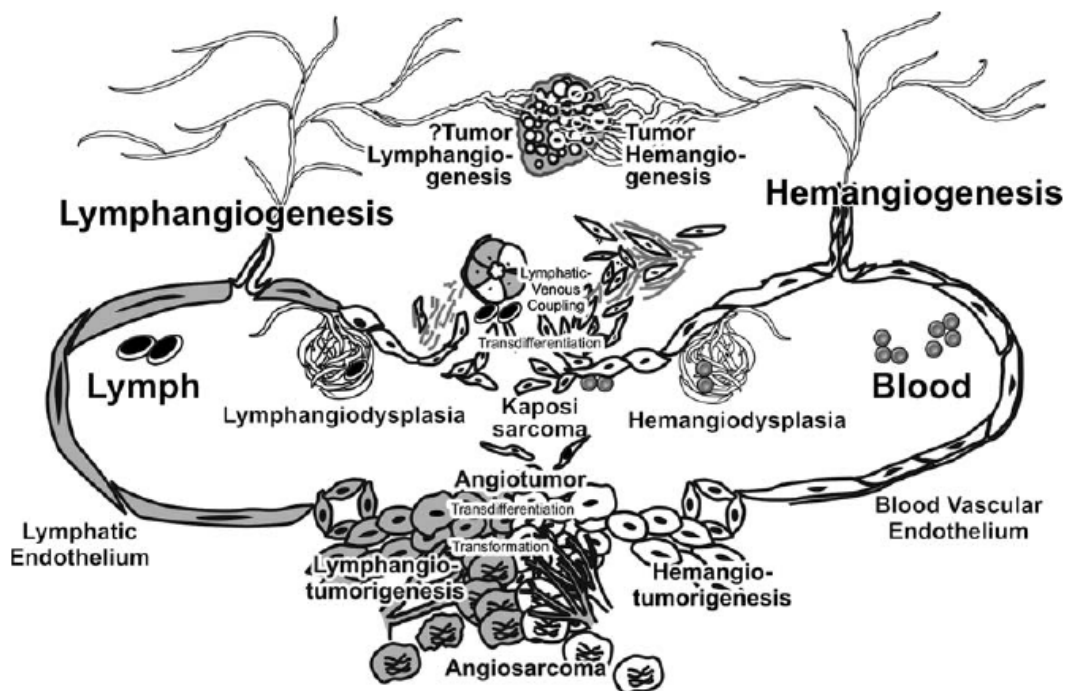


Figura 5.2 – Linfangiogénese e Processos Relacionados (31).

Estarão estes processos associados à progressão da doença? O facto de inúmeros tumores malignos com fenómenos de angiogénese e de linfangiogénese se associarem a um menor intervalo livre de doença ou associados à metastização ganglionar argumentam a favor de uma relação próxima (32).

O tamanho da nossa amostra não possibilita avaliar com segurança estudar associações entre a presença de focos de angiogénese e de linfangiogénese com variáveis clínico-patológicas no sentido de elucidar o seu significado.

Podemos no entanto sumarizar os eventuais fenómenos de linfangiogénese induzidos pela presença de um tumor maligno utilizando o esquema proposto por Witte e colaboradores (Figura 5.3) (33).

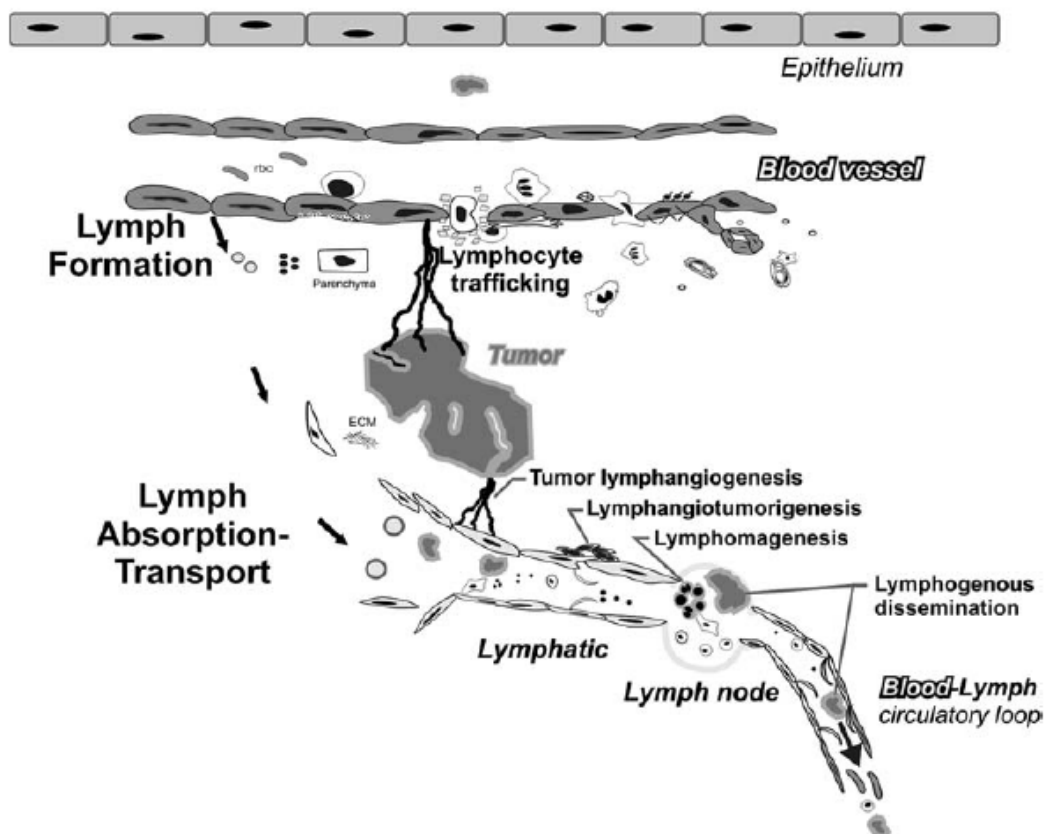


Figura 5.3 – Sistema Linfático e Cancro (33)