

Pedro Alexandre David Santos

## **Relatório de Estágio no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia – Francisco Gentil de Lisboa**

Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Oncologia – Especialidade em Oncologia Clínica, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto.

**Orientador** – Professor Doutor Carlos Zagalo.

Categoria - Doutorado.

Afiliação - Professor Associado do Instituto de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Assistente Graduado do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do IPO Lisboa.

Assistente Convidado de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

**Co-orientador** – Professor Doutor Rui Henrique

Categoria – Doutorado.

Afiliação - Professor Auxiliar Convidado com Agregação Departamento de Patologia e Imunologia Molecular Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto.

Director do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto.

Director da Escola Portuguesa de Oncologia do Porto (EPOP).

Investigador Sénior do Grupo de Epigenética do Cancro, Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E. Porto

## **Agradecimentos**

Quero referir o meu profundo agradecimento a todos os que contribuíram para aquilo que foi das mais enriquecedoras experiências académicas, profissionais e pessoais que tive até hoje, e que se materializa neste relatório.

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional que demonstrou sem o qual seria impossível a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu Orientador de estágio, Professor Doutor Carlos Zagalo por todo o apoio e disponibilidade que sempre demonstrou, mesmo nos tempos da Licenciatura, ensinando-me que a constante procura do conhecimento é a mais importante atitude face ao mundo do trabalho e à vida.

O meu agradecimento e admiração ao Professor Doutor Rui Henrique, meu coorientador neste estágio, que sempre demonstrou grande abertura e disponibilidade e que tornou possível este relatório.

Agradeço a todo o Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do IPO de Lisboa, na pessoa do seu Diretor, Dr. Jorge Rosa Santos, por ter permitido que lá estagiasse e aprendesse pela observação e participação directa no dia-a-dia do Serviço. Um agradecimento especial à Dra. Conceição Magalhães, Assistente Graduada do Serviço, pela forma como me acolheu e me tratou, ensinando-me diretamente no doente técnicas e práticas cirúrgicas indispensáveis ao enriquecimento profissional que caracterizou este período.

Agradeço a todo o pessoal administrativo do serviço, pela forma como me receberam e comigo colaboraram na recolha de processos e acesso a recursos do Serviço, sem os quais não teria sido possível este trabalho.

A todos, o meu muito obrigado.

## **Resumo**

O presente relatório descreve o estágio no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia – Francisco Gentil de Lisboa realizado entre Outubro de 2012 e Maio de 2013, no âmbito do segundo ano do Mestrado em Oncologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto. O objetivo foi conhecer o funcionamento de um serviço de cirurgia oncológica num centro de referência nacional, complementando e aprofundando assim, do ponto de vista da prática clínica, os conhecimentos adquiridos ao longo do primeiro ano do Mestrado. O estágio serviu ainda para o desenvolvimento de trabalhos relacionados com doenças linfoproliferativas, tendo sido um trabalho apresentado numa reunião científica, outro já publicado numa revista da especialidade de Oncologia e um terceiro em fase final de preparação para publicação.

## **Abstract**

This report describes an internship in the Head and Neck Surgery Department of the Instituto Português de Oncologia – Francisco Gentil de Lisboa between October 2012 and May 2013 during the second year of the Oncology Master course of the Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. This training reinforced and complemented the knowledge acquired in the first year, giving a clinical and surgical perspective of treatment. It was also developed a series of studies related to linfoproliferative disorders. One was presented on a specialized meeting and other was published on an International Oncology Journal. A third one is in a final stage of preparation for publication.

# Índice

Agradecimentos .....	1
Resumo .....	3
Abstract .....	3
1- Introdução .....	6
1.1 Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço .....	6
2 - Materiais e Métodos .....	7
2.1 - Estágio SCCP .....	7
2.1.1. - Cirurgia de ambulatório .....	8
2.2. - Produção Científica .....	9
3 - Apresentação de resultados .....	10
3.1. – Estágio SCCP .....	10
3.2.1. - Resultados do estudo sobre LNH de expressão extranodular na cabeça e pescoço.....	11
4 - Discussão .....	12
4.1. Discussão dos resultados do estágio SCCP.....	12
4.1.1. – Carcinoma Basocelular.....	12
4.1.2. – Carcinoma Pavimentocelular.....	16
4.1.2.1. - Factores de alto risco para CPC.....	19
4.1.2.2. – Biopsia e Pesquisa de Nódulo Sentinela .....	20
4.1.2.3. Anatomia patológica .....	22
4.1.2.4. Radiação .....	22
4.1.2.5. Quimioterapia .....	23
4.1.2.6 - Abordagem ao pescoço e esvaziamento ganglionar cervical .....	23
4.1.2.7. Determinantes de metastização .....	24
4.1.2.8. Padrão de metastização .....	25
4.1.3. Carcinoma Papilar da Tireoide .....	26
4.1.3.1. Testes Laboratoriais para diagnóstico carcinoma papilar da tireoide.....	27
4.1.3.2. Imagiologia.....	27
4.1.3.3. Estadiamento .....	28
4.1.3.4 Cirurgia como abordagem terapêutica principal.....	29
4.1.3.5 - Padrão de Metastização do carcinoma papilar da tireoide.....	30
4.1.4 – Linfomas.....	30
4.1.4.1 – Linfoma B Difuso de Grandes Células.....	31
4.1.5.2 Linfoma Folicular .....	33

4.1.5.3. Linfoma de Burkitt.....	34
4.2.1. Case Report “DLBCL of the submandibular salivar gland region: A case report and brief review of literature”.....	35
4.2.2 – Case Report “Burkitt’s Lymphoma in a Pregnant Woman: Case Report and Review of the Literature” .....	36
5 - Conclusões.....	40
6 - Bibliografia.....	41
ANEXOS.....	48

## **1- Introdução**

No âmbito do Mestrado em Oncologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar-Universidade do Porto, mais especificamente no início do seu 2º ano, dirigi ao Diretor do Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (SCCP-IPO FG) de Lisboa, Dr. Jorge Rosa Santos, uma proposta de estágio no serviço que dirige. O objetivo foi de conhecer o funcionamento de um serviço de cirurgia oncológica num centro de referência nacional, complementando e aprofundando, do ponto de vista da prática clínica, os conhecimentos adquiridos ao longo do primeiro ano do Mestrado. Dando continuidade à formação que no mesmo serviço recebi, aquando da minha licenciatura em Medicina Dentária, a proposta foi aceite e materializa-se agora, uma parte, neste relatório de estágio.

O interesse pela área médica e cirúrgica, em particular pela patologia oncológica, juntamente com a influência de alguns antigos professores da licenciatura (que integram o SCCP-IPO Lisboa), serviram de impulsionadores para uma candidatura ao Mestrado em Oncologia no ICBAS. Com o decorrer do mestrado houve uma abertura de horizontes e o surgimento de questões relacionadas não só com o carcinoma (neoplasia que mais afeta a cavidade oral), mas também o despertar de interesse pelas doenças linfoproliferativas, também elas com forte expressão na cabeça e pescoço (Oncologia para além da Oncologia Oral e intervenção para além da Cirurgia de cabeça e pescoço). Assim, serão apresentados os resultados referentes às intervenções cirúrgicas em que participei ou assisti, juntamente com uma descrição estatística dessa amostra de doentes. Durante o estágio, depois de constatada a escassez da literatura sobre doenças linfoproliferativas, com expressão extranodular na região da cabeça e pescoço, tornou-se pertinente colocar questões como: Qual o padrão de distribuição de Linfoma não Hodgkin) LNH de manifestação extranodular na cabeça e pescoço pela população? Quais as manifestações clínicas mais comuns? Qual o estadiamento mais comum ao diagnóstico? Qual o padrão serológico viral dos doentes e que associação haverá entre infeção viral e linfoma? Desta forma, foram desenvolvidos três trabalhos sobre o tema, com vista a responder às questões formuladas.

### **1.1 Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**

Em 1995, a antiga Clínica de Tumores da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia-Francisco Gentil de Lisboa (IPO-FG Lisboa), dividiu-se no Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço (SCCP) e no Serviço de Otorrinolaringologia. O SCCP está

integrado no Departamento de Cirurgia do IPO-FG Lisboa e presta serviço a uma população de doentes referenciados. São da responsabilidade deste serviço o diagnóstico e tratamento de doentes com cancro oral, da orofaringe, das glândulas salivares, da tiroide, tumores cervicais e cutâneos. O acompanhamento dos doentes é feito através de consultas multidisciplinares, intervenções cirúrgicas, internamento e atendimento permanente. No ano de 2012 foram realizadas 705 intervenções cirúrgicas e 740 internamentos, incluído internamento de urgência e internamentos que não resultaram de cirurgia.

É política do serviço existir uma forte componente de ensino académico, através da formação pós graduada a internos da especialidade de Cirurgia Geral, Cirurgia Maxilo-Facial, Cirurgia Plástica e Reconstructiva, Otorrinolaringologia e Estomatologia.

## **2 - Materiais e Métodos**

### **2.1 - Estágio SCCP**

O Estágio decorreu desde Outubro de 2012 a Maio de 2013 e realizou-se no bloco operatório do IPO-FG Lisboa (no 2º piso do edifício central) e na consulta de cirurgia da cabeça e pescoço (rés-do-chão do edifício central).

O acompanhamento dos doentes na consulta e a comparência nas consultas de grupo realizou-se às quartas-feiras de manhã, no piso térreo do edifício central. Aqui consultaram-se doentes de primeira vez, realizaram-se consultas pós-cirúrgicas e consultas de grupo, estas últimas em presença ou não dos doentes, desde que estivessem reunidas as condições para tal (exame objectivo do doente e exames complementares de diagnóstico feitos anteriormente). A consulta de grupo ou multidisciplinar tem por objetivo a aplicação de conhecimentos específicos de diversas áreas do conhecimento médico, para o enquadramento do doente oncológico de cabeça e pescoço, planeamento da terapêutica e acompanhamento da sua evolução clínica. Integram a equipa: médicos das especialidades de cirurgia, otorrinolaringologia, oncologia médica, radioterapia e sempre que necessário, especialistas em nutrição e terapia da fala.

No bloco operatório integrei a equipa cirúrgica destacada para a sala de cirurgia de ambulatório ou para a sala de cirurgia de doentes internados, geralmente submetidos a intervenções mais extensas, sob anestesia geral. A equipa cirúrgica é constituída normalmente por um cirurgião, um anestesista, um ou dois internos de cirurgia, um

interno de anestesia, um enfermeiro instrumentista, um enfermeiro circulante, um enfermeiro de anestesia e um ou dois membros da equipa técnica de apoio à sala. Na cirurgia de ambulatório o médico anestesista, o interno de anestesia e o enfermeiro de anestesia não estão presentes, sendo apenas chamados em caso de emergência.

A sala de cirurgia de ambulatório, designada de sala VI, é utilizada para pequenas intervenções sob anestesia local, em que são efetuados procedimentos cirúrgicos maioritariamente para efeitos de diagnóstico anatomopatológico. A sala grande, designada de sala V, é utilizada para intervenções maiores em doentes sob anestesia geral e em regime de internamento.

Os doentes intervencionados foram seleccionados em consultas prévias de diversos departamentos da instituição, sendo a sua maioria cirurgia da cabeça e pescoço, dermatologia e hematologia.

A média de dias de internamento do SCCP em 2012 foi de 6 dias. Os doentes dão entrada na instituição um dia antes da cirurgia e tem alta entre 3 a 12 dias depois, dependendo do tipo de cirurgia, da extensão da cirurgia e de complicações que possam decorrer. Os doentes de ambulatório comparecem no bloco no dia da cirurgia e voltam apenas para a consulta de enfermagem e consulta de cirurgia posterior.

### **2.1.1. - Cirurgia de ambulatório**

No dia da cirurgia, o doente dá entrada na receção do bloco operatório e aguarda que o chamem. Se a intervenção for intraoral tem que fazer profilaxia com recurso a colutório antisséptico à base de clorhexidina sem álcool. Este passo faz parte da preparação dos doentes, responsabilidade do Técnico Auxiliar do Bloco. É pedido ao doente que troque de roupa para uma fornecida pelo bloco. Quando o doente entra na sala de operações, já esta se encontra preparada para o receber e é encaminhado imediatamente para a maca, onde se deita. A sala está preparada para receber o doente quando se verifica o seguinte: a maca tem campos novos não esterilizados em posição para que o doente se deite, a mesa de instrumental cirúrgico está coberta com campo esterilizado e o material cirúrgico está seleccionado e pronto a ser aberto, o Enfermeiro Instrumentista e o Enfermeiro Circulante estão prontos para a preparação do campo operatório e desinfeção da zona a intervencionar. O Primeiro Cirurgião e o Segundo Cirurgião estão presentes na sala, cabendo-lhes a observação, palpação prévia da lesão, marcação dos limites cirúrgicos e realização da intervenção. O processo do doente contém já a informação



necessária para uma intervenção segura. Foi feita uma avaliação prévia do estado geral do doente na consulta e foi dada uma classificação ASA (ASA I, II, III, IV) ao mesmo. Uma das funções do Enfermeiro Circulante e do Técnico Auxiliar de Bloco é fazer chegar ao Enfermeiro Instrumentista todo o material que seja necessário durante a cirurgia e que não tenha sido selecionado previamente. É sua função também, preencher a folha de enfermagem e registar qualquer acidente ou ocorrência que venha a suceder durante a cirurgia. Depois da intervenção, procede-se ao preenchimento do processo clínico do doente, preenchimento da requisição de análise anatomopatológica (geralmente a cargo do Segundo Cirurgião) e prescrição da medicação pós operatória (geralmente a cargo do Primeiro Cirurgião).

## **2.2. - Produção Científica**

Durante o estágio surgiu a oportunidade de realizar alguns trabalhos com base em casos clínicos relacionados com doenças linfoproliferativas. Foram realizados dois "case reports".

O primeiro foi um "case report" apresentado em formato de poster no "VI Curso de Oncologia Oral, Jornadas de Patologia Oral e Glândulas Salivares, Simpósio HPV e cancro orofaríngeo" organizado pelo SCCP em Novembro de 2012. Com o título "DLBCL of the submandibular salivary gland region: A case report and brief review of literature", pretendeu-se descrever um caso clínico de Linfoma B Difuso de Grandes Células com expressão extranodular na cabeça e pescoço, chamando a atenção da importância do diagnóstico diferencial das infeções dentárias com doenças linfoproliferativas e do acompanhamento desses doentes quando refratários à terapêutica convencional.

O segundo case report foi sobre uma paciente grávida com um tumor na região da tireoide, com 3 meses de evolução. A citologia aspirativa indicava Linfoma não Hodgkin de alto grau. Após biópsia incisional, o diagnóstico definitivo foi Linfoma de Burkitt. Trata-se de uma observação rara, suscitando a curiosidade da comunidade científica e contribuindo para a descrição do fenómeno da gravidez e oncogénese. O artigo foi submetido em 30 de Março de 2013 e aceite para publicação em 20 de Abril de 2013 na revista *Case Reports in Oncological Medicine* – Hindawi Publishing (PubMed).

O terceiro trabalho, intitulado "Extranodal non Hodgkin Lymphoma of the Head and Neck: a single institution experience", constitui um estudo retrospectivo com base nos registos do serviço de anatomia patológica do IPO-FG de Lisboa. Foram analisados 300 processos

de doentes da instituição com diagnóstico de Linfoma Não Hodgkin, entre 2002 e 2012. Todos estes pacientes tinham biopsia de doença linfoproliferativa em regiões da cabeça e pescoço. Foram selecionados 120 casos com lesões extranodulares e apenas estas incluídas no estudo. Tendo em conta a bibliografia disponível, existe uma relação positiva entre infecções virais e alguns tipos de linfomas com maior expressão na cabeça e pescoço [3,4 e 5]. O objetivo do trabalho foi caracterização dos doentes LNH com manifestação extranodular da cabeça e pescoço no que diz respeito às características clínico patológicas, demográficas e serologia viral. São incluídos nestes casos 12 tipos diferentes de LNH (LBDGC, Burkitt, Manto, Zona Marginal, T angioimunoblástico, Nk/T, T periférico, Linfoma B rico em células T, Plasmocitoma, Plasmablástico, Linfoma Linfocítico e Folicular) e os parâmetros analisados são: idade no diagnóstico, sexo, profissão, localização extranodular do tumor, primeiros sintomas locais, sintomas B, diagnóstico anatomopatológico, estadiamento ao diagnóstico, nível de LDH ao diagnóstico, serologia viral para EBV (IgG VCA, IgG EBNA), CMV (CMV IgG), HSV1, HSV2, HHV6, HHV8, HTLV1, HTLV2, VIH1, VIH2, HCV e HBV (Ag Hbs, Ag anti Hbs).

### **3 - Apresentação de resultados**

#### **3.1. – Estágio SCCP**

Durante o período do estágio participei na intervenção cirúrgica de 61 doentes, 33 homens e 28 mulheres, tendo sido 55 procedimentos realizados em regime de ambulatório e 5 em regime de internamento, sob anestesia geral. A média de idades foi de 63 anos, tendo a pessoa mais velha 96 anos e a mais nova, 22. Em 36 casos foi-me atribuída a função de Segundo Cirurgião, (34 em ambulatório e 2 em internamento), em 14 casos a função de Primeiro Cirurgião (todos em ambulatório), em 4 casos a função de Terceiro Cirurgião (2 casos em ambulatório e 2 casos em internamento) e em 7 casos, observador.

Os dados recolhidos das intervenções relatadas dizem respeito ao diagnóstico/aspecto clínico das lesões, diagnóstico definitivo, localização anatómica, idade e sexos dos pacientes, tipo de intervenção realizada e tipo de encerramento da ferida operatória. São apresentados em tabelas no Anexo I (tabelas 1, 2, 3, 4, 5 e 6 do Anexo I).

De acordo com os resultados anatomopatológicos, podemos dividir as lesões em três grupos: grupo dos carcinomas, grupo das neoplasias linfóides e grupo das lesões não neoplásicas. No grupo dos carcinomas, o carcinoma pavimentocelular ocorreu 14 vezes e o carcinoma basocelular ocorreu outras 14 vezes. Houve um carcinoma papilar da tireoide operado sob anestesia geral. No grupo das neoplasias linfóides, o linfoma B difuso de grandes células ocorreu 2 vezes, o linfoma folicular 2 vezes, o linfoma de Burkitt 1 vez, linfoma de Hodgkin 1 vez, o linfoma angioimunoblástico 1 vez e leucemia linfocítica crônica, 1 vez. O grupo das lesões não neoplásicas (19 casos) é caracterizado pela ocorrência mais comum de casos de displasia moderada e queratose seborreica.

Quanto a regiões anatômicas intervencionadas, as biopsias ganglionares sucederam 12 vezes, seguidas de excisão de pele do nariz (9 casos), lábio inferior (8 casos), couro cabeludo (5 casos) e região malar (4 casos), de acordo com o demonstrado nos quadros do Anexo I.

### **3.2. – Produção Científica**

#### **3.2.1. - Resultados do estudo sobre LNH de expressão extranodular na cabeça e pescoço.**

Conforme descrito nas tabelas do Anexo II, os resultados do artigo revelam que a média de idade de todos os doentes observados foi de 64 anos, sendo que 54 são homens e 69 mulheres (1,3 mulheres por cada homem).

O tipo de LNH mais documentado foi o Linfoma B Difuso de Grandes Células com 60 casos, de localização extranodular mais frequente na amígdala. A idade média neste grupo foi de 65 anos, sendo afetados 1,6 mulheres por cada homem, maioritariamente no estadio II (22 casos), estadio IV (15 casos) e estadio I (10 casos).

O Linfoma Folicular foi registado 15 vezes, com média de idade de 66 anos, sendo 2,75 mulheres afetadas por cada homem. Os estadios mais frequentes foram o II (6 casos) e estadio IV (5 casos). Os locais mais afetados pelo Linfoma Folicular foram a glândula parótida e a amígdala.

O Linfoma do Manto foi o terceiro mais registado com 12 ocorrências. A média de idades foi de 71 anos sendo igualmente frequentes em homens e mulheres. A amígdala, a

orofaringe e o cavum nasofaríngeo foram por ordem decrescente os locais mais afetados nos Linfoma do Manto.

Quanto aos outros parâmetros analisados (ver quadros do Anexo II), os sintomas B foram registados em apenas 9 doentes com Linfomas B difusos de grandes células. Deste grupo de linfomas, 95% eram IgG VCA positivos, 90% HSV1 positivos e 36% HSV1 e HSV2 positivos, 4% HCV positivos e 100% HTLV1 e HTLV2 negativos. Verificou-se que 18% destes doentes já estiveram infetados com HBV, Anti HBc (total) positivos e 66,6% dos doentes tinham valores de LDH superiores ao considerado normal aquando do diagnóstico. No grupo dos Linfomas Foliculares não foram observados sintomas B. Neste grupo, 77% IgG EBV (VCA) positivo, 100% IgG CMV, 66% HSV1 positivo, 100% HCV negativos e 8% positivos para HBV (HBc core total), e 60% apresentaram valores de LDH superiores a 220 UI/L. No grupo dos Linfomas do Manto, 22% apresentaram sintomas B, 100% IgG (EBV - VCA) positivos, 100% IgG CMV positivos, 100% HSV1 positivos e 10% HCV positivo, 20% esteve infectado com o vírus HBV em algum período de sua vida e 41% apresentava valores superiores a 220 UI/L de LDH.

## **4 - Discussão**

### **4.1. Discussão dos resultados do estágio SCCP**

Do universo de doentes intervencionados durante o período deste estágio, o carcinoma pavimento celular e o basocelular apresentam-se como as neoplasias mais frequentes. A maioria das intervenções aqui relatadas foi realizada em regime de cirurgia de ambulatório por uma questão de adequação à minha experiência profissional.

#### **4.1.1. – Carcinoma Basocelular**

O carcinoma basocelular (CBC) é um tumor maligno com origem nas células basais das camadas mais profundas da epiderme. A etiologia é desconhecida, mas há fatores genéticos e ambientais relacionados. O CBC esporádico, ou seja não associado a síndromes genéticas, está geralmente relacionado com alterações no gene *TP53* e ao gene *PTCH* (supressores de tumor). O prognóstico é muito bom, mas dependendo da extensão da lesão, o grau de mutilação e morbilidade associado ao tratamento, aumenta.

O CBC ocorre em 70 % dos casos na face e couro cabeludo, 25% no tronco e mãos, mas pode também ocorrer nos órgãos genitais externos [11]. Embora a etiologia exata seja desconhecido, há uma clara relação entre o CBC e folículos pilosos. Os tumores baso-

celulares e a unidade pilosebácea estão relacionados e pensa-se que possa surgir de células pluripotenciais (com potencial de diferenciação em folículos pilosos, glândulas sebáceas ou glândulas apócrinas) da camada basal da epiderme ou em estruturas foliculares [6].

A apresentação clínica do CBC é diversa, pode apresentar-se como lesão nodular, superficial, infiltrativa, pigmentada ou quística. Apresenta geralmente crescimento lento (0,5 cm em 1 ou 2 anos), podem também assumir aspeto pigmentado preto, azulado ou acastanhado, embora sejam carcinomas não melanocíticos. Devido ao facto de serem tumores indolentes e que raramente metastizam, a imagiologia para estadiamento só se aplica para casos de localização na cabeça e pescoço quando há suspeita de invasão de estruturas profundas, como seios perinasais ou cavidade orbital. Nesses casos a tomografia computadorizada pode ser utilizada para caracterização dos limites da lesão e planeamento da intervenção. O diagnóstico anatomopatológico é feito geralmente recorrendo a biopsia excisional com margens de segurança, constituindo um procedimento de intenção curativa. Em lesões de maior dimensão ou em locais impossíveis de encerramento direto, pode recorrer-se a retalho de avanço e ou enxerto livre. Raramente se recorre a biopsia incisional para diagnóstico definitivo e posterior planeamento de tratamento [6].

Os subtipos histológicos consistem em superficial, nodular, micronodular e infiltrativo. No tipo nodular, que representa aproximadamente 50% dos CBC, pode haver formações quísticas ou microquísticas, sendo nessa altura denominado micronodular. O tipo histológico infiltrativo (15 a 20%) ou invasivo é caracterizado pela presença de limites histológicos irregulares, invadindo tecidos vizinhos. Células em paliçada estão ausentes. A recorrência pós excisão cirúrgica é mais comum nestes casos devido à maior infiltração dos tecidos e há maior probabilidade de excisão incompleta.

A etiologia exata é desconhecida, mas sabe-se que a exposição crónica a radiação Ultravioleta (UV) solar ou artificial está relacionada com aumento de risco. Este varia com a natureza e a frequência de exposição à radiação. Os efeitos da radiação sobre a estrutura do ADN são cumulativos, pelo que se considera haver um período de latência da doença que varia entre os 20 a 50 anos entre o efeito da radiação UV e o início da doença. A radiação UVB (290-320nm de comprimento de onda) e a radiação UVA (320-400 nm de comprimento de onda, comum em aparelhos de bronzamento), exercem efeito carcinogénico sobre a camada basal mas a UVB (exposição solar) parece exercer um efeito maior no aparecimento da doença. A radiação UVB provoca quebra directa de

ligações entre nucleótidos do ADN, enquanto a acção do UVA é feita por intermédio de radicais livres que se formam aquando da interação dos fotões com a melanina [8, 9].

Algumas patologias genéticas estão relacionadas com surgimento de CBC. A *Xeroderma Pigmentosum* é uma doença autossómica recessiva em que se perde a capacidade de regenerar danos do ADN provocados por radiação ultravioleta. *Epidermodisplasia verruciforme* é uma doença autossómica recessiva em que se observa desenvolvimento de carcinomas basocelulares e pavimentocelulares a partir de leões verrucosas, infetadas por papiloma vírus humano (HPV). Os casos de CBC que cursam com síndromes genéticas, como da síndrome de carcinoma nevíde de células basais (Gorlin Goltz), estão associados a alterações no cromossoma 9 por meio de inativação do gene supressor tumoral *PTCH*. Em ambos os casos há activação da via de transdução de sinal *hedgehog*, o que resulta em perda de função da proteína (supressora tumoral) *PTCH1* e ganho de função do gene *SMO* e *Gli* [6].

O CBC esporádico, ou seja não associado a síndromes genéticas, relaciona-se geralmente com a inativação no gene *TP53* (supressor de tumor) e com outro evento genético a nível somático, de inativação do gene supressor tumoral *PTCH*, localizado no braço longo do cromossoma 9 (9q22.3). A perda de heterozigotia neste local é observada quer nos tumores esporádicos, quer nos associados a síndromes. Sabe-se que a proteína *PTCH* integra um complexo proteico receptor de membrana que tem participação na via de transdução de sinal *hedghog*, um evento chave na regulação da proliferação celular durante o desenvolvimento embrionário.

Havendo uma relação estabelecida entre o CBC e a exposição solar, o esclarecimento e a educação do doente é fundamental para evitar comportamentos de risco. Há que incentivar o doente ao autoexame e inspecção frequente da pele, bem como informa-lo da importância do uso de protecção solar adequada [6].

A abordagem terapêutica nos casos de CBC circunscritos é a cirúrgica, embora outras modalidades possam ser consideradas. A crioterapia pode ser usada para eliminação da lesão na fase de carcinoma “*in situ*”, com a desvantagem de não se obter nenhuma amostra de tecido para diagnóstico histológico [54]. A radiação pode também ser usada, mas a morbidade associada é superior em muitos casos àquela que se verifica com excisão alargada [6]. Por outro lado, em caso de recorrência pós radiação a tendência é maior agressividade, ou seja, maior tendência infiltrativa e de transformação em carcinoma pavimento celular [10].

Microcirurgia de Mohs é uma técnica específica de excisão de tumores da pele que pode ser aplicada com sucesso nos CBC da cabeça e pescoço. Cirurgia de Mohs está

associada a taxas de sucesso livre de recorrência de 98,1% em 5 anos, enquanto o método tradicional de excisão é de 92,1% [45]. A técnica, quando bem executada, por cirurgião experiente, permite um ótimo controlo das margens cirúrgicas e a preservação dos tecidos circundantes. Por ser teoricamente mais preservadora do que a técnica convencional, a reconstrução cirúrgica é mais propícia a um resultado estético melhor [46 e 47 e 10].

No âmbito do estágio, os casos de carcinoma baso celular observados foram todos abordados cirurgicamente com excisão alargada. Depois de anestésiar a zona a operar, faz-se incisão elíptica em torno da lesão com uma margem de segurança mínima adequada a cada lesão, tendo em conta a possibilidade de se tratar de uma lesão maligna. A incisão deve ter uma profundidade que permita a disseção da zona subcutânea, mantendo a margem de segurança em profundidade. A disseção é acompanhada de manobras de hemóstase para evitar perdas hemorrágicas desnecessárias e para manter o campo operatório limpo e com visibilidade. Essas manobras vão desde a simples compressão até à laqueação de vasos com sutura reabsorvível ou electrocauterização. Depois de obtida a peça operatória, a ferida cirúrgica é encerrada por meio de sutura. Consoante a profundidade obtida, o encerramento deve ser feito com aproximação de tecidos em profundidade (recorrendo a sutura reabsorvível) para não criar zonas de acumulação de fluidos. Para o encerramento à superfície, deve-se ter em conta a tensão que este vai condicionar na epiderme, para que se obtenha uma cicatrização rápida e de primeira intenção. O desenho da incisão e o planeamento de eventual retalho deve ter em conta o encerramento da ferida, na perspetiva de evitar zonas de tensão sobre a sutura. O penso deve ser trocado regularmente e a zona deve mantida limpa e desinfetada.

Nas lesões mais extensas, em que o encerramento direto da ferida operatória não foi possível, recorreu-se a retalhos de avanço ou a transplantes de pele de regiões dadoras próximas (geralmente região peitoral). Estes últimos são enxertos livres em que a zona dadora é pele saudável e permite um bom encerramento direto. O enxerto é dissecado e preparado (remoção do tecido adiposo subcutâneo) para que não haja necrose e ou atraso da revascularização. Pode ainda proceder-se a uma série de incisões no enxerto para que haja reepitelização mais rápida do mesmo sobre o leito receptor. Deve haver espaçamento adequado entre suturas de fixação do enxerto para evitar necrose do mesmo, e sempre que há superfícies concavas, recorre-se a uma técnica que permite a compressão do retalho contra o leito dador (interposição de uma gaze gorda sobre o enxerto fixada por sutura - tye over). A compressão evita a formação de coágulo no leito receptor e permite melhor integração e revascularização do enxerto.

#### **4.1.2. – Carcinoma Pavimentocelular**

O carcinoma pavimento celular é o segundo tipo mais comum de neoplasia não melonocítica da pele. Representa 20% de todas as neoplasias da pele e 90% de todas as neoplasias da cabeça e pescoço [11 e 12]. Este tumor está associado a um alto risco de metástase, tendo um padrão de metastização específico pela localização anatómica do tumor primário [7]. O carcinoma da cabeça e pescoço representa cerca de 1800 novos casos todos os anos em Portugal, sendo que uma grande maioria desses doentes tem ou teve hábitos tabágicos. A nível europeu o CPC é responsável por cerca de 68000 mortes a cada ano. Projeta-se um aumento de incidência de 30% em 2020 devido a factores como o crescimento e envelhecimento populacional [1]. Os homens são geralmente mais afetados pelo CPC que as mulheres, em geral porque estão expostos a factores de risco durante mais tempo ou de forma mais intensa como o hábitos tabágicos e/ou etanólico, exposição solar de forma mais prolongada ou desprotegida. A idade média de apresentação desta patologia é 70 anos, embora em certos grupos, como doentes imunodeprimidos ou transplantados, possa ocorrer mais cedo [7]. Quanto mais tarde for detetado, maior o grau de mutilação inerente ao tratamento. O CPC da cabeça e pescoço é classificado, segundo a American Joint Committee on Cancer (AJCC / Internacional Union Against Cancer - UICC) segundo o sistema “Tumor, Node, Metastasis” (Classificação TNM descrita abaixo) [7]. Este sistema é baseado no grau de invasão das estruturas anatómicas e tem como intenção estratificar os pacientes em grupos de prognóstico baseado na extensão da lesão. Meios complementares de diagnóstico, nomeadamente tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia ou biopsia aspirativa são feitos para propósitos de estadiamento e planeamento pré operatório. A detecção de micrometástase subclínicas com o mínimo de morbidade é um objectivo primordial, sendo que actualmente, técnicas de medicina nuclear como tomografia emissora de positrões (PET – Positron Emission Tomography), ultrassonografia e biopsia aspirativa de agulha fina e guiada por ultrassonografia são exemplos de técnicas que podem ser aplicadas, com maior ou menor sucesso, com esse propósito [7]. Apesar das limitações deste sistema de classificação, sabe-se que os doentes diagnosticados em fase inicial têm tendencialmente melhor prognóstico que doentes em estádios mais avançados. Os sistemas de classificação permitem a comparação de resultados terapêuticos, estabelecimento de prognósticos e o desenho das abordagens terapêuticas individuais. O conceito básico deste sistema recai no facto de quanto mais pequena e menos profunda a lesão, e tendo em conta a não existência de metástases ganglionares, melhor o prognóstico [7].



Carcinoma “*in situ*” constitui um precursor do carcinoma invasivo, em que não há ainda invasão da camada basal subjacente ao epitélio. Dentro dos limites epidérmicos os queratinócitos podem exibir pleomorfismo celular com núcleos hiper cromáticos, mitoses frequentes, formar uma arquitetura atípica ou distorcida em toda a espessura da epiderme. Dois conceitos básicos devem ser realçados na definição de carcinoma “*in situ*”. Um é que se não há invasão na membrana basal, não há contato com vasos sanguíneos, nem linfáticos nem vias nervosas, pelo que o carcinoma “*in situ*” não metastizada. Outro conceito é que, havendo atipia celular e alteração da arquitetura normal da epiderme (displasia que geralmente circunda o carcinoma “*in situ*”) estas têm grande probabilidade de ser detectadas clinicamente como leucoplasia (devido à hiperqueratose associada) ou como eritroplasia (devido à alteração estrutural da epiderme e à neovascularização) [7]. Carcinoma invasivo define-se pela infiltração da membrana basal por ninhos de células neoplásicas provenientes da epiderme. A partir desta localização infrabasal as células tumorais têm acesso a estruturas que as podem fazer percorrer distâncias grandes, como vasos linfáticos, sanguíneos ou mesmo bainhas de mielínicas dos nervos. Pode haver erosão de estruturas subjacentes e haver dor, parestesia, hemorragia, fenómenos de obstrução. A cirurgia neste contexto é mais delicada já que o risco de recorrência é maior do que nos casos de carcinoma “*in situ*” e as micrometástases não podem ser detectadas por meios clínicos ou imagiológicos [7].

Classificação TNM:

**Tx**- tumor primário não pode ser determinado, ou seja faltam critérios histológicos mínimos para presença de tumor

**T0**- Sem evidência de tumor primário

**Tis**- Carcinoma “*in situ*” (tumor não invade a camada basal)

**T1**- Tumor com  $\leq 2$ cm de maior diâmetro ou com 0 ou 1 factor de alto risco

**T2**- Tumor com maior diâmetro entre 2 e 4 cm ou com 2 ou mais factores de alto risco

**T3**- Tumor maior que 4cm de maior diâmetro ou com invasão de ossos faciais

**T4**- Tumor com invasão de estruturas profundas (isto é ossos, músculo e cartilagens) ou com invasão perineural envolvendo a base do crânio

O envolvimento maior ou menor de metástases em nódulos linfáticos regionais veio servir de base para estabelecimento de prognóstico da doença em estudos retrospectivos e prospectivos [48, 49 e 50]. Assim sendo;

**Nx**- Nódulos linfáticos não podem ser avaliados

**N0**- Sem evidência de metástase nodular

**N1**- Metástase em um único gânglio linfático ipsilateral com  $\leq 3$ cm de maior diâmetro

**N2a**- Metástase em um único gânglio linfático ipsilateral com maior diâmetro entre 3 e 6 cm

**N2b**- Metástase em múltiplos nódulos linfáticos ipsilaterais menores e 6cm de maior diâmetro

**N2c**- Metástases bilateral ou contralateral, nenhum maior que 6cm de maior diâmetro

**N3**- Metástase em um nódulo linfático maior que 6 cm de diâmetro.

A metástase à distância em órgãos extralinfáticos é designada pela letra M, sendo que;

**Mx**- Impossibilidade de ser avaliada metástase à distância

**M0**- Sem metástase à distância

**M1**- Com envolvimento metastático de órgãos extralinfáticos à distância

O estadiamento segundo a classificação TNM designa Estadio 0 como sendo tumor “*in situ*”, estadio I e II inclui T1 e T2 respectivamente sem no entanto envolvimento nodular regional ou metástase à distância (N0;M0). Estadio III inclui casos T3 sem envolvimento nodular (N0) ou casos em que já há envolvimento nodular (N1). Estadio IV designa casos em que há T4 ou casos com metástases nodular regional N2 ou N3 ou metástase à distância em órgãos extralinfáticos (M1).

<b>Estadio</b>	<b>Tumor Primário</b>	<b>Nódulos Linfáticos</b>	<b>Metástase à Distância</b>
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	N0, N1	M0
	Qualquer T	N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 1 In John W. Werning 2007 [63]

#### 4.1.2.1. - Factores de alto risco para CPC

Há factores que aumentam o risco do tumor e pioram o prognóstico. São eles espessura maior que 2 cm, invasão perineural, tumores pouco diferenciados ou indiferenciados. De acordo com estudos publicados, também a localização do tumor primário está relacionada com o prognóstico, mais especificamente com risco de metástase e sobrevivência a 5 anos [51]. Para tumores primários do pavilhão auricular e do lábio registam-se um risco de metástase de 11% e 13,7% respectivamente, e uma taxa de sobrevivência pós metástase entre 25 e 40% [51]. Quanto ao diâmetro das lesões primárias, as menores de 2cm estão relacionados com risco de metástase de 9,1%, enquanto nas maiores de 2cm, esse risco sobe para 30%. Um estudo retrospectivo revelou que a taxa de sobrevivência a 3 anos para lesões primárias maiores de 4 cm era de apenas 67% comparadas com os 93% em tumores menores de 4cm [52]. Estudos que relacionam a espessura do tumor primário com a sobrevivência, revelam que para lesões que não atinjam 2mm de espessura, a sobrevivência é de 95%, 2 e 9mm correspondem a 80% e maior de 9mm a sobrevivência cai para os 65% [51]. O grau de diferenciação do tumor primário relaciona-se com a recorrência de doença, sendo que, os “pouco diferenciados” tem taxas de recorrência mais elevadas (entre 33-54%) e são consideradas como tendo um comportamento mais agressivo que os “bem diferenciados”. Invasão perineural constitui um factor de pior prognóstico em estudos prospectivos [51], sendo reportada

uma taxa de metástase de 47% nos casos de invasão perineural. Quanto maior o calibre do nervo invadido, maior o risco de recorrência [13]. Factores específicos do doente que podem piorar o prognóstico são imunossupressão em transplantados, concomitância de doença linfoproliferativa (nomeadamente leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico), VIH positivo e terapia imunossupressora de longa duração [44]. Doenças genéticas, como a *epidermólise bolhosa* pode agravar a progressão desta doença, estando reportado 80% de mortalidade 5 anos após diagnóstico [44]. O carcinoma pavimento celular faz diagnóstico diferencial com outras patologias não neoplásicas, sendo algumas delas consideradas como lesões pré malignas. Essa designação de lesões pré maligna vem no seguimento da teoria dos dois eventos (two hit model) de cancerização dos tecidos em que, alterações da arquitetura dos tecidos (hiperplasia, displasia, anaplasia) podem já evidenciar alterações genéticas celulares sem que no entanto sejam suficientes para se estabelecer uma neoplasia. Estas lesões podem preceder um carcinoma “*in situ*”, caso haja outro evento genético que leve à desregulação do ciclo celular e estabelecimento de neoplasia. Estas lesões constituem um argumento em favor de que o trauma continuado sobre tecidos pode levar ao desenvolvimento de alterações genéticas sucessivas e, numa fase final, ao estabelecimento de carcinoma “*in situ*” [10].

#### **4.1.2.2. – Biopsia e Pesquisa de Nódulo Sentinela**

Dependendo do tamanho e da localização da lesão, a biopsia excisional pode ser efetuada tendo em vista a recolha de tecido para caracterização anatomopatológica e ao mesmo tempo tendo o objectivo de cura da patologia clínica observada. Basta para isso que as condições anatómicas, onde se insere a lesão suspeita, sejam favoráveis a uma excisão alargada. Se estas condições estiverem reunidas e se o encerramento não obrigar a manobras mais invasivas de reconstrução, como enxerto ou retalhos de avanço, a biopsia incisional pode mesmo ser realizada no consultório, sem recurso a sala de bloco operatório. Isso mesmo foi algumas vezes observado no decurso deste estágio, já que todos os gabinetes de consulta de cirurgia estão equipados com material cirúrgico para biopsia. Em muitos casos apenas a biopsia incisional era feita para estabelecimento de diagnóstico e posterior marcação de cirurgia no bloco operatório. Nestes de biopsia incisional, faz-se muitas vezes recurso a pinça de biopsia. Independentemente do método de obtenção de material para biopsia escolhido, alguns critérios devem sempre ser tidos em consideração: a amostra de material deve conter a espessura completa dos tecidos para que se possa determinar a profundidade de invasão da lesão. A lesão deve conter

sempre limites em tecido saudável para fornecer um meio de comparação entre a histopatologia e o tecido normal. Sempre que possível, a excisão deve ser feita paralela às linhas de tensão natural da face, para facilitar o encerramento da ferida operatória e favorecer a estética. Deve ser fornecido uma quantidade de material apropriado. O uso de corantes de tecido vital como o caso de azul de toluidina, (cuja característica é a de corar tecidos com grande replicação de ADN), apesar de nunca ter sido observada no estágio, é amplamente documentada. Apesar da maioria das lesões de CPC serem facilmente identificáveis do ponto de vista clínico, como úlceras e bordos elevados, lesões queratóticas eritro-leucoplásicas, elevações epiteliais, pápulas, zonas hemorrágicas, muitas lesões manifestam-se sem grande evidência clínica. Nestes casos a característica detectável por palpação revelam importância. Lesões sólidas e endurecidas, fixas aos tecidos profundos, que condicionem perda de mobilidade normal de órgãos como a língua ou véu do palato devem ser tidas em consideração e fazer parte do exame objetivo de rotina de qualquer clínico que examine um doente de risco [7]. Biópsia aspirativa com agulha fina (Fine-needle aspiration biopsy - FNA) é uma técnica (usada por exemplo quando existe uma massa cervical de origem indeterminada), com a qual é obtido material biológica para análise de forma rápida e simples. Embora não permita caracterização da arquitetura dos tecidos, permite analisar profundamente o tipo celular mais comum da lesão.

Pesquisa do nódulo sentinela em casos de CPC de alto risco com recurso a coloração de tecidos vivos por infiltração de corante em zonas adjacentes à lesão, é uma técnica muito usada no carcinoma gástrico ou da mama, mas quando aplicada à cabeça e pescoço não se obtém resultados tão significativos. A técnica é baseada na migração do material corante de tecido vivo e/ou integrando um componente radioativo que, depois de injetada nas proximidades da lesão, faz o seu trajeto normal até à cadeia ganglionar que drenam aquela região anatómica. Desta forma pode-se determinar quais as cadeias ganglionares que naquele individuo drenam a região afetada por tumor, e assim com maior probabilidade de ser portadores de metástases nodulares. Pensa-se que devido ao facto de a rede linfática cervical ser muito rica em anastomoses, não se consiga estabelecer um padrão entre a localização do tumor primário e o nódulo sentinela na cabeça e pescoço [15].

#### **4.1.2.3. Anatomia patológica**

A comunicação entre o cirurgião e o patologista deve ser regida por critério de entendimento mútuo, de modo a minimizar omissões de informação de parte a parte, que ponham em causa o correto tratamento do doente. Na requisição de análise anatomopatológica deve haver sempre lugar à descrição clínica da lesão, tendo em conta o seu local de origem, de que órgão provem (maioria dos casos observados é pele) de que região anatómica, se a amostra de tecido engloba tecido cicatricial e por último um diagnóstico clínico. Quando o relatório anatomopatológico é redigido há uma série de critérios que devem vir descritos de modo a que a informação fornecida ao cirurgião seja completa e o conduza adequadamente ao planeamento de tratamentos futuros ou de consultas de seguimento. Assim sendo a característica que determina invasão da lâmina basal deve vir descrita, se é "*in situ*" ou invasivo. Se for invasivo, deve constar que tipo de estrutura (vascular, perineural ou linfática) está a ser invadido. O grau de diferenciação das células deve também ser descrito, já que é determinante de prognóstico. O aspeto histológico das lesões de CPC varia com o grau de diferenciação das células, mas em comum tem geralmente núcleo angulado, com diâmetro aumentado em relação ao citoplasma, aumento do número de mitoses, mitoses atípicas, ninhos de células que invadem a membrada basal. A resposta inflamatória é muito frequente, sendo que pode ser de apenas um tipo celular (plasmócitos), ou pode ser uma mistura ou combinação de células incluindo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. Técnicas de imunohistoquímica com anticorpos para citoqueratinas são sempre de considerar para determinar a origem das células tumorais [7].

#### **4.1.2.4. Radiação**

A radioterapia pode ser utilizada como forma primária de tratamento (neoadjuvante) ou como forma complementar à cirurgia (adjuvante). A RT neoadjuvante está geralmente reservada a casos inoperáveis, quer por razões que se prendem com a lesão primária (localização nasofaringe) ou que se prendem com a condição clínica geral do doente (patologia de fundo, estado geral do doente), desde que não haja invasão óssea ou cartilagem [10]. A RT adjuvante da cirurgia é geralmente usada em doentes com invasão perineural e perivascular ou outras características e alto risco, margens cirúrgicas incertas, grandes dimensões tumorais em que a cirurgia só por si causaria um grande nível de mutilação. Apesar de haver estudos clínicos (Rio E. et al 2005) que associam radioterapia de CPC T1 como primeira abordagem terapêutica com taxas de recorrência

de 12,4 %, os efeitos secundários (eritema, erosões, alopecia, dor, maior probabilidade de desenvolver tumores cutâneos ou sarcomas) são geralmente piores que os da cirurgia, pelo que se opta por utilizar a radiação adjuvante à cirurgia quando há evidência de invasão perineural [10]. Radiação é utilizada frequentemente como adjuvante da cirurgia em casos de nódulos positivos [53] sendo que quase todos os doentes com doença avançada necessitam de radioterapia adjuvante. Nos casos em que há invasão perineural a radioterapia está indicada, uma vez que o risco de recorrência é elevado [12], [13]. Nos tumores da nasofaringe, em que o acesso cirúrgico é muito difícil a radioterapia em combinação com quimioterapia está também indicada. Os tumores da nasofaringe com alto grau de queratinização respondem mal à radioterapia resultando em taxas de sobrevivência a 5 anos de 15%, enquanto os tumores não queratinizados na mesma localização tem taxas de sobrevivência muito maiores (60%).

#### **4.1.2.5. Quimioterapia**

Aplicação tópica de agentes como 5-fluoracilo (5-FU) pode ser considerada para eliminação de lesões de queratose actínica ou mesmo carcinoma basocelular. Embora tenha sido reportado sucesso no tratamento do carcinoma pavimentocelular (Bergman et al 2003), a abordagem de eleição para este tipo agressivo de neoplasia é a cirurgia alargada [7].

#### **4.1.2.6 - Abordagem ao pescoço e esvaziamento ganglionar cervical**

A cirurgia continua a ser a primeira abordagem terapêutica do carcinoma pavimento celular. O esvaziamento ganglionar é realizado dependendo do estadiamento, fazendo uso dos meios complementares de diagnóstico e da observação clínica. A cirurgia e a radioterapia continuam a ser as principais armas terapêuticas contra o cancro oral e da cabeça e pescoço em geral. A abordagem cervical de um tumor primário da cavidade oral, por exemplo, tem muito a ver com o padrão de metástase nodular que frequentemente ocorre quando a lesão primária atinge certas dimensões. A descrição de técnicas cirúrgicas de disseção radical de todas as cadeias ganglionares cervicais remonta ao início do século XX. Inicialmente os mais de 300 nódulos linfáticos existentes no pescoço foram classificados em cadeias denominadas de acordo com a proximidade de estruturas anatómicas vizinhas. Em 1981, Shah et al sugeriu que as cadeias ganglionares passassem a ser classificadas e distribuídas por 7 níveis definidos pela sua

posição anatômica [58]. Posteriormente a classificação sofreu alterações e hoje em dia considera-se a existência de seis níveis (I a VI), sendo que o nível I,II e V são subdivididos em A e B (Fig-1).

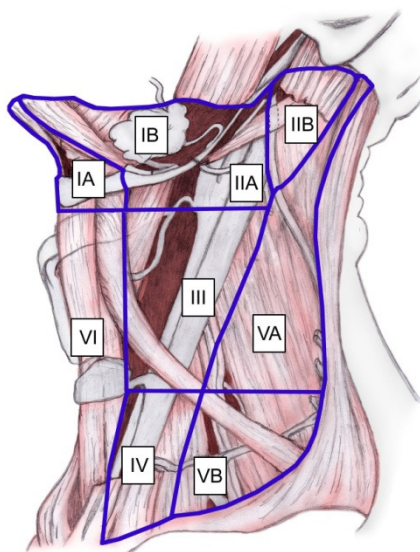


Fig-1 Seis níveis do pescoço segundo a Associação Americana de Otorrinolaringologia

Os doentes diagnosticados já com envolvimento metastático tem uma redução de 50% na sobrevida a 5 anos em comparação com os doentes livres de metástase no diagnóstico [59]. Há uma associação positiva entre o aparecimento de metástases cervicais e o aparecimento posterior de metástases a distância, sendo que estas últimas aparecem com mais frequência em doentes com metástases cervical do nível IV e ou extensão extracapsular. A extensão extracapsular da doença é o factor de maior impacto sobre a recorrência regional, metástase à distância e sobrevida geral [60 e 61].

#### **4.1.2.7. Determinantes de metastização**

Há certas características do tumor primário que se relacionam maior ou menor frequência de metastização. Origem da lesão primária, tamanho da lesão (T da classificação TNM), invasão perineural, invasão angiolinfática e grau de diferenciação das células [62].



Grupo	Risco Estimado de MNOC	Estadio T	Localização do Tumor Primário
I Baixo Risco	< 20%	T1	Lábio inferior, Mucosa jugal, Rebordo alveolar superior, Trígono retromolar
		T2	Lábio Inferior
II Risco Intermédio	20-30%	T1	Língua, Pavimento da boca, Rebordo alveola inferior
		T2	Mucosa jugal, Rebordo alveolar superior
		T3-T4	Lábio inferior
III Risco elevado	> 30%	T2-T4	Língua, Pavimento da boca, Rebordo alveola inferior
		T3-T4	Mucosa jugal, Rebordo alveolar superior, Palato duro

Tabela 2 – Risco de metastase nodular cervical oculta (MNOC) com base na classificação TNM e localização do tumor primário. In John W. Werning 2007 [63]

#### 4.1.2.8. Padrão de metastização

A descrição de Lindbeg sobre o padrão de distribuição metastática cervical em 1155 doentes de carcinoma pavimento celular da cabeça e pescoço, levou à conclusão de que a localização primária do tumor tem relação com os níveis cervicais para os quais a doença metastiza [58]. Segundo estes autores, tumores do pavimento da boca, trígono retro molar, mucosa jugal, lábio superior e inferior e rebordo alveolar metastizam geralmente para nível I. Tumores da língua podem metastizar para níveis I, II e III e tumores do palato mole frequentemente metastizam para níveis II, III e IV (Tabela 2 e 3). Este padrão de metastização diz respeito a metástase ocultas em pescoços clinicamente N0 (cN0). A metastização da lesão primária para nódulos contra laterais é mais provável nos tumores do pavimento da boca, ou nos tumores da linha média [63].

Cavidade oral	Nível Cervical				
	I	II	III	IV	V
Língua	14%	19%	16%	3%	0%
Pavimento da boca	16%	12%	7%	2%	0%
Lábio inf.	8%	9%	0%	0%	0,10%
Trígono retromolar	19%	12%	6%	6%	0%
Mucosa jugal	44%	11%	0%	0%	0%
Rebordo alveolar inferior	53%	40%	7%	0%	0%
Rebordo alveolar superior/inferior	27%	21%	6%	4%	2%

Tabela 3 – Frequência de metástases nodulares para cada nível cervical em casos de cancro oral cN0. In John W. Werning 2007 [63]

#### 4.1.3. Carcinoma Papilar da Tireoide

O carcinoma papilar é a forma de neoplasia maligna que mais afeta a tireoide. Geralmente apresenta células bem diferenciadas, mas pode assumir comportamento invasivo. Tem maior propensão para invasão de linfáticos do que de vasos sanguíneos e clinicamente apresenta-se geralmente como um tumor sólido, irregular no parênquima da tireoide. O sinal principal de carcinoma é a palpação de uma massa tumoral sólida, firme, não compressível e indolor na região da tireoide. Os sintomas relacionam-se com sensação de compressão na garganta ou disfonia [2].

A tireoide é particularmente sensível aos efeitos da radiação ionizante, estando relacionado a sua exposição a um risco aumentado de cancro na tireoide em 30%. A exposição a radiação ionizante na cabeça e pescoço, especialmente durante a infância, está relacionado com aumento de risco de desenvolvimento de cancro da tireoide [40]. Pacientes tratados com radioterapia podem vir a desenvolver cancro da tireoide, e muitos outros fatores estão positivamente associados (uso de contraceptivos orais, menarca tardia, gravidez tardia) [41 e 42].

A mutação mais comum no CPT (Carcinoma Papilar da Tireoide) esporádico ocorre no gene *BRAF*, que codifica a proteína B-raf diretamente relacionada com o crescimento celular. A mutação do gene *BRAF* está relacionada com maior capacidade de invasão extracapsular, maior risco de metástases e maior agressividade. Embora não haja sobreposição de casos com as mutações do gene *BRAF* outros genes foram identificados nos carcinomas papilares da tireoide. Populações expostas a radiação ionizante como os

do leste europeu depois do acidente nuclear de Chernobil. Nos carcinomas papilares da tiroide esporádicos foi também identificada a expressão constitutiva de oncogenes que resultam de fusões com o gene *RET* (função tirosina quinase), conhecidos como *RET/PTC*. Estas fusões levam a expressão constitutiva de oncogenes e estão descritas mais de 15 fusões diferentes com o gene *RET* (*RET/PTC1* e *RET/PTC3* são os mais comuns) [22].

#### **4.1.3.1. Testes Laboratoriais para diagnóstico carcinoma papilar da tiroide**

Os testes descritos a seguir devem ser considerados para casos em que há suspeita de carcinoma papilar da tiroide:

Alterações nos níveis hormonais da tiroide, como elevação de tiroxina (ref: 4,5 a 12,5 mcg/dL), de triiodotironina (100-200ng/dL) e hormona estimuladora da tiroide (TSH - thyroid stimulating hormone) (ref 0,2-4,7 mIU/dL) podem indicar alterações compatíveis com carcinoma. Devem ser investigados níveis séricos de tiroglobulina, cálcio e calcitonina. O carcinoma papilar a tiroide é independente da regulação pela TSH, pelo que mesmo na ausência desta (teste de supressão de TSH por feedback negativo, levada a cabo pela administração de hormona tiroideia exógena), a continuação do crescimento de nódulos suspeitos pode indicar crescimento maligno. No entanto, 15 a 20% dos nódulos malignos tiroideus param de crescer em presença de TSH [2].

#### **4.1.3.2. Imagiologia**

A ecografia é o primeiro teste de imagem a ser pedido num doente com suspeita de cancro da tiroide. É um teste não invasivo e barato que consegue identificar o diâmetro dos nódulos em zonas de difícil palpação. Pode ser usado em combinação com biopsias aspirativa de agulha fina (mais sensível e mais específica que cintilografia com tecnécio 99) ou em conjunto com técnicas Doppler para determinar o padrão de vascularização, ajudando no diagnóstico definitivo de lesões malignas da tiroide. PET - FDG [Tomografia por emissão de positrões com meio de contraste FDG (2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-d-glucose)] foi comparada com sonografia convencional e concluiu-se que esta técnica tomográfica não fornecia mais dados do que a ecografia [2]. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética são pedidos na preparação do doente para a cirurgia ou quando há forte suspeita de metastização à distância [2].

### 4.1.3.3. Estadiamento

Para doentes menores que 45 anos o estadio I engloba todos os casos em que não haja metástases à distância. O estadio II engloba todos os casos com metástases à distância. Em doentes maiores que 45 anos, estadio I diz respeito a tumores T1 (tiroide envolvendo um ou os dois lobos) sem que haja envolvimento nodular ou metastático à distância. Estadio II são tumores T2 ou T3 (>1,5cm) sem envolvimento nodular ou metástase à distancia. Estadio III diz respeito a tumores T4, N0, M0 ou a qualquer T, N1, M0. Estadio IV diz respeito a qualquer T, qualquer N desde que haja M1 ou seja, envolvimento metastático à distância [2].

<i>American Joint Committee on Cancer Classification of Thyroid Cancer</i>			
<i>Até 45 anos</i>			
Estadio I	Qualquer T	Qualquer N	M0
Estadio II	Qualquer T	Qualquer N	M1
<i>45 anos ou mais</i>			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	Qualquer N	M0
Estadio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela- 4 In de DeVita 2008 "Cancer of the endocrine system" [22]

#### **4.1.3.4 Cirurgia como abordagem terapêutica principal**

Cirurgia é a abordagem terapêutica usada para a grande maioria dos casos de carcinoma da tireoide. A lobectomia com istomectomia consiste na remoção de um lobo do órgão juntamente com o istmo do mesmo. Pacientes menores de 40 anos com tumores estadios I podem ser tratados com tireoidectomia parcial, mas há que ter em consideração que 10% destes doentes vêm mais tarde a ter recorrências da doença no lobo contra lateral, com potencial para desenvolver tumores anaplásicos. A tireoidectomia subtotal consiste na remoção parcial da tireoide, sem que haja no entanto tantas complicações pós operatórias decorrentes do procedimento radical (hipoparatiroidismo, parésia das cordas vocais por danos no nervo laríngeo recorrente).

A tireoidectomia total (remoção total da tireoide, excluído as paratiroides contra laterais à lesão maior) está indicada quando há diagnóstico de carcinoma papilar da tireoide em doentes maiores que 40 anos e/ou lesão bilateral. Os casos de doentes com nódulos na tireoide que tenham sido sujeitos a radiação também devem ser submetidos a tireoidectomia total. A recorrência de 22% foi descrita em casos de lobectomia [2].

Os pacientes operados a carcinoma papilar da tireoideia são posteriormente enviados para Medicina Nuclear (Departamento de Radioterapia e Imagem) onde são sujeitos a terapia com iodo 131, com o objectivo de identificar e eliminar metástases ou tecido tiroideu remanescente. No caso de tumores irressecáveis e em que a absorção de iodo radioativo é limitado, a radioterapia pode ser usada para controlar crescimento tumoral.

As complicações do carcinoma papilar da tireoide sem tratamento são a metástase pulmonar e óssea, que estão associados a sobrevida geral mais baixas [2].

As complicações decorrentes da cirurgia estão relacionadas com hipotiroidismo, hipoparatiroidismo (mesmo que se tente preservar as glândulas paratiroides contra laterais à lesão maior) disfagia devido a lesões da enervação laríngea e parésia das cordas vocais por dano do nervo laríngeo recorrente [2].

Efeitos locais adversos do iodo radioativo podem ser descritos em alguns casos como tireoidites no lobo remanescente que possam levar a tireotoxicoses transitórias, sialadenites por absorção de radiação pelas glândulas salivares, náuseas e vômitos e supressão medular temporária. A mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não engravidar por risco de aborto espontâneo e ou malformações fetais. Podem ser observados casos de amenorreia transitória por um período de até dez meses. Nos homens a espermatogénese pode ficar interrompida, mas na maioria das vezes há

recuperação. Há uma relação dose dependente com o potencial para desenvolvimento de novas neoplasias, nomeadamente tumores ósseos, leucemia, carcinomas colorectais ou nas glândulas salivares [22]. Estes doentes tireoidectomizados têm que fazer medicação de reposição hormonal com levotiroxina 2,5 a 3,5 mcg/Kg/dia para o resto da vida [2]. No IPO de Lisboa, os doentes são enviados para Endocrinologia onde fazem seguimento de longo prazo.

#### **4.1.3.5 - Padrão de Metastização do carcinoma papilar da tiroide**

O padrão de metastização envolve primeiro os nódulos da cabeça e pescoço, pulmões, ossos, cérebro e fígado. O potencial metastático tem a ver com a dimensão do tumor primário e o seu grau de diferenciação. O prognostico é afetado pelo estadio inicial da doença, pela idade e pelo sexo. Pacientes do sexo feminino com menos de 40 anos, afetadas com tumores circunscritos à tiroide, têm melhor prognóstico. A taxa de sobrevivência é de pelo menos 95% com a terapêutica adequada. Factores de risco para a sobrevida incluem, idade maior que 45 anos, sexo masculino, invasão extra tiroideia, metástase à distância. Se 2 destes factores de risco estiverem presentes, deve ser considerado abordagem terapêutica mais agressiva [43].

#### **4.1.4 – Linfomas**

Um terço os linfomas não Hodgkin manifestam-se em tecidos extranodulares e são por isso designados de linfomas extranodulares [16 e 17]. Os linfomas não Hodgkin afetam localizações extranodulares mais frequentemente que os Hodgkin [18]. O tubo digestivo é o local de maior incidência de linfomas não Hodgkin extranodulares, e o anel de Waldeyer, cavidade nasal e seios perinasais, cavidade oral e glândulas salivares são os locais extranodulares mais afetados na cabeça e pescoço. O anel de Waldeyer tem um comportamento semelhante ao do tecido linfóide associado a mucosa do trato gastro intestinal. A proliferação de linfócitos é reflexo da biologia de cada tecido extranodular [19], ou seja a mucosa do anel de Waldeyer dá mais frequentemente origem a linfomas de células B (mais frequentemente difusos de grandes células) [20] e, por exemplo, a mucosa da cavidade nasal e dos seios perinasais pode também ser afetada por linfomas do tipo T/NK já que mais frequentemente é colonizada por agentes citotóxicos exteriores como vírus (EBV, HHV8 e HTLV1/2).

#### 4.1.4.1 – Linfoma B Difuso de Grandes Células

O linfoma B difuso de grandes células é caracterizado pela proliferação maligna de linfócitos B com grande heterogeneidade de características morfológicas, fenotípicas, moleculares e clínicas. A doença pode surgir de células normais, ou constituir o resultado de uma evolução a partir de um linfoma indolente pré existente de origem nodular ou extranodular. A origem mais comum para este tipo de linfomas do tipo extranodular é o trato gastrointestinal, mas pode ter origem em qualquer localização. O linfoma B difuso de células grandes representa o tipo de linfoma não hodgkin mais comum na população ocidental. Apresenta uma grande variabilidade quanto a comportamento biológico, apresentação clínica e características histológicas, pelo que se considera existirem várias subclasses distintas da patologia. A nível citogenético também se verifica a mesma diversidade, pelo que não existe um evento citogenético comum a todos os casos desta patologia. A alteração genética mais frequentemente detetada é a sobre expressão do gene *BCL-6* (30 a 40%) por meio de diversos processos de translocação que nela resultam. Esta sobre expressão do gene *BCL-6* influenciará vários outros genes envolvidos no controle do ciclo celular (*CDKN1B/p27*, *CCND2/ciclina D2* e *TP53*), na manutenção da estabilidade genómica e também na diferenciação terminal dos linfócitos (*PRDM1* e a proteína por ele codificada BLIMP1).

A inativação do gene *TP53* está presente em cerca de 20% dos casos e relaciona-se com curso clínico agressivo. Este gene supressor tumoral tem influência na paragem do ciclo celular, reparação do ADN, indução de apoptose.

A translocação do gene *BCL-2* (18q21) para um locus de Ig (14q32), (típica do linfoma folicular) pode aparecer no LBDGC em cerca de 20% das vezes, e a translocação típica do linfoma de Burkitt t(8:14), envolvendo do gene *MYC*, está presente em aproximadamente 8% dos casos.

Processos de mutação somática de proto-oncogenes como *PIM1*, *MYC*, *RHOH/TTF* e *PAX5* podem ser detectados em aproximadamente 50% dos casos.

Para além destas perturbações cromossómicas, há evidência de alterações epigenéticas como metilações de ADN e modificações de histonas, que podem ter influência em processos de linfomagénes. Algumas evidências reportadas até agora indicam silenciamento transcripcional de genes supressores de tumor através de ilhas de hipermetilação CpG. No LBDGC a inativação do gene *HIC1* por hipermetilação da região promotora provou estar associada a um comportamento clínico mais agressivo (7).

A análise do perfil de ADN (Gene Expression Profiling – GEP) tem contribuído substancialmente para a caracterização e diferenciação dos diversos tipos de linfomas B difusos de grandes células. Usando microarranjos de cADN foram identificados dois subgrupos diferentes, o dos centros germinativos GC-LBDGC e os de células B activadas ABC-LBDGC. O primeiro grupo -GC-LBDGC- demonstra expressão de genes também presente em células normais dos centros germinativos, o que aponta a sua origem para essas células do centro germinativo. O segundo grupo é caracterizado pela activação constitutiva da via de fator nuclear (NF) – kB e sugere-se que a sua origem seja em células em fase posterior à dos centros germinativos. Sabe-se que a interrupção desta via constitutiva leva à morte destas células, pelo que pode constituir um meio de investigação para terapêutica alvo, com vista ao tratamento deste subgrupo agressivo da doença. Do ponto de vista clínico, há diferenças na resposta a terapêuticas com regimes do tipo CHOP (ciclofosfamida, prednisolona, vincristina e doxorubicina) sendo que os casos do tipo GC obtêm respostas terapêuticas muito mais promissoras que as do tipo ABC, mesmo depois de introduzido o rituximab (R-CHOP).

Do ponto de vista da prática clínica diária, as técnicas de estudo da expressão do perfil genético (Gene expression Profiling - GEP) não se encontram disponíveis ainda, devido à complexidade de execução não permitir a difusão dos testes para todos os casos. Técnicas de imunohistoquímica (IHQ) dirigidas a marcadores celulares como CD10, BCL6, MUM1, GCET1, FOXP1, BCL2, e LMO2 [25 e 26] são usadas para caracterizar individualmente cada doente, mas a reclassificação dos (LBDGC) não tem sido ainda conseguida com recurso a estas técnicas [27], pelo que IHQ deve ser usada com precaução quando se trata de reclassificar o LBDGC. Fazendo uso de técnicas de transcriptase reversa (RT – PCR) (Reverse Transcriptase Polymerise Chain Reaction) concluiu-se que, dos 6 genes do LBDGC estudados (*LMO2*, *BCL6*, *FN1*, *CCND2*, *SCYA3*, e *BCL2*), os primeiros 3 (*LMO2*, *BCL6* e *FN1*) estão associados a GCB (melhor prognóstico) enquanto *CCND2*, *SCYA3*, e *BCL2* são associados a ABC, relacionando-se assim a sua presença com pior prognóstico [23].

Recentemente foi identificada uma mutação genética recorrente em linfomas de LBDGC - ABC que pode levar ao desenvolvimento de uma terapia dirigida a estes casos de pior prognóstico [21]. *MYD88* é um gene envolvido normalmente na resposta imunológica normal e encontra-se mutado em 39% dos casos ABC-LBDGC. Acredita-se que esta mutação activa vias de transdução de sinal que conferem à célula vantagem de sobrevivência. Este mecanismo relaciona-se com a interação entre a proteína mutada *MYD88*, a proteína *IRAK1* e *IRAK4*. Estas três proteínas formam um complexo espontâneo no qual *IRAK4* tem um papel enzimático na activação de *IRAK1*. O alvo da



terapia seria a proteína IRAK4. Inativando IRAK4, induzir-se-ia a inativação da proteína IRAK1 e de todo o complexo proteico que confere vantagem de sobrevivência, quando MYD88 se encontra mutado [29]. Paralelamente está a ser investigada pela indústria farmacêutica, uma forma de inativação desta proteína (IRAK4) em medicação usada em doenças inflamatórias autoimunes [29]. Neste sentido esperam-se avanços na terapêutica do tipo ABC-LBDGC no futuro próximo com uma estratégia de terapia dirigida.

#### **4.1.5.2 Linfoma Folicular**

O LF é um dos mais comuns que afetam adultos no mundo ocidental, representado cerca de 20% de todos os linfomas do adulto. A origem desta neoplasia é nas células B do centro folicular, sendo uma mistura entre centrócitos e centroblastos dispostos em estruturas foliculares. O curso clínico é geralmente indolente com sobrevida média de 8 a 10 anos. No entanto há linfomas foliculares mais agressivos e que se podem transformar em LBDGC. O evento citogenético mais relacionado com o linfoma folicular é a translocação t(14:18), presente em cerca de 85% dos casos. Esta translocação permite a expressão constitutiva do gene *BCL-2*, localizada no cromossoma 18, colocando-a sobre a influência do gene da imunoglobulina de cadeia pesada do cromossoma 14. A sobre expressão da proteína anti apoptótica Bcl-2 constitui um estímulo à proliferação dos linfócitos portadores da translocação. Em circunstâncias normais *Bcl-2* controla a via de activação da apoptose (intrínseca ou mitocondrial), inibindo-a. Esta via leva à destruição da célula sempre que esta sofre danos na estrutura do ADN, perturbação do ciclo celular ou activação de oncogenes. A translocação t(14:18) não é a única alteração citogenética determinante para o desenvolvimento de linfoma folicular já que é possível identificar, em linfócitos circulantes ou em zonas de hiperplasia linfóide a t(14:18), em doentes saudáveis. Ganhos em 1q, 2p, 8q, 12q, 18q e X bem como perdas no 1q, 6q, 10q, 13q e 17q estão relacionados com desenvolvimento de linfoma folicular em portadores de t(14:18). [55]. A transformação do LF para outros mais agressivos (DLCL em 10-60% dos casos) está associada a anomalias citogenéticas como ganhos 7q, 12q e X e perdas em 4q, 13q e 17q. Inativação de *TP53* 17q 13.1 e do gene *CDK2a* no 9q 21.3 e a desregulação do gene *MYC* são outros eventos associados à transformação de LF para LBDGC [55].

#### 4.1.5.3. Linfoma de Burkitt

O evento genético comum a todos os Linfomas de Burkitt (LB) é a translocação recíproca envolvendo o proto oncogene *MYC* (cromossoma 8) e um gene de imunoglobulina cadeia pesada (cromossoma 2, 14 ou 22) [36]. A grande maioria exibe t(8:14)(q24;q32) e o oncogene *c-myc*, que regula processos de proliferação diferenciação e apoptose de células B, é sobre expresso [37]. Mutações no gene supressor de tumor *TP53* são detectadas em pelo menos 30% dos casos de LB. Os linfomas de Burkitt frequentemente apresentam algumas alterações citogenéticas secundárias, mais frequentemente ganhos em 12q, 20q, 22q, Xq e perdas em 13q. Ganhos ou ampliações em 1q e ganhos em 7q foram relacionados com pior prognóstico clínico. Da mesma forma foram reportados casos de mau prognóstico clínico em presença de translocações nos genes *MYC* e *BCL2* [24]. O linfoma de Burkitt é agressivo, sendo o linfoma de menor tempo de duplicação em humanos [30]. A nível da população mundial é mais comum em crianças e adultos jovens, sendo mais raro em adultos de meia-idade [31]. Segundo dados epidemiológicos, existem três formas descritas, a forma endêmica, a forma esporádica e a associada ao VIH. A forma endêmica (África e Papua Nova Guiné) é fortemente associada a infeção por Epstein Barr Virus (EBV) e malária [32], envolvendo muitas vezes ossos faciais de crianças. A forma esporádica, menos associada a EBV (5 a 15%) afecta maioritariamente vísceras abdominais, ílion terminal, cécum, mesentério e anel de Waldeyer. A terceira variante descrita está associada fortemente ao VIH, ocorrendo 45% em VIH positivos, muitos deles co-infetados por EBV. LB é mais comum em homens do que em mulheres [36]. O LB foi uma das primeiras doenças linfoproliferativas agressivas de linhagem B a ser curada com recurso a esquemas de quimioterapia curtos e agressivos [37]. Todos os subtipos de linfoma de Burkitt são tratados genericamente da mesma forma. Os pacientes com doença localizada respondem bem à quimioterapia e tem excelente taxa de sobrevivência quando comparados com casos de doença disseminada. O prognóstico piora quanto maior a idade do doente. O sistema de classificação e estratificação do risco utilizado pelo IPO para linfoma de Bukitt é o sistema de classificação de Muphy/St Jude (tabela-5), que classifica o doente em três níveis ou grupos de acordo com o grau de disseminação da patologia. O protocolo de tratamento desta patologia é o LMB96. Este protocolo nasceu de um estudo internacional e inter institucional (Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP: France, Belgium, and The Netherlands), Children's Oncology Group (COG; United States, Canada, and Australia), e o United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) que reuniu 161 centros de tratamento de tumor pediátricos, desde Maio de 1996 até junho de 2001 [57].

Estadio I	Lesão tumoral única extranodular ou com envolvimento de uma única cadeia ganglionar, excluindo mediastino e abdômen
Estadio II	Tumor extranodular único com envolvimento nodular regional. Dois ou mais envoltimentos nodulares no mesmo lado do diafragma. Dois ou mais massas tumorais (extranodulares) com ou sem envolvimento nodular no mesmo lado do diafragma. Tumor gastrointestinal primário com ou sem envolvimento nodular mesentérico que seja competamente ressecável.
Estadio III	Duas massas tumorais extranodulares em lados opostos do diafragma. Duas ou mais regiões nodulares envolvidas em lados opostos do diafragma. Qualquer tumor primário intratorácico. Qualquer tumor de localização paraespinal ou epidural, envolvendo ou não outras áreas.
Estadio IV	Qualquer das descritas acima com envolvimento do SNC, medula óssea ou ambas.

Tabela 5- Classificação de Murphy

A abordagem terapêutica para os linfomas de Burkitt é puramente baseada em quimioterapia, sem recurso a radioterapia ou cirurgia. Os regimes de terapia curta e intensa, aplicados a casos de Linfoma de Burkitt, conduziram a altas taxas de sucesso terapêutico mesmo em adultos, especialmente com a introdução de regimes imunoterapêuticos com o caso de Rituximab [8]. O Rituximab é um anticorpo monoclonal específico do CD20 que induz morte celular através de citotoxicidade mediada por células [33].

## 4.2. Discussão produção científica

### 4.2.1. Case Report “DLBCL of the submandibular salivary gland region: A case report and brief review of literature”.

Esta paciente apresentava um tumor de grandes dimensões (aproximadamente 7 cm de maior eixo) com envolvimento nodular das cadeias jugulo digástricas bilaterais, suspeita de envolvimento medular, pelo que foi considerado como estadio IV de Ann Arbor . Não havia história de síndrome de Sjogren, nem Hepatite B ou C, VIH1 e 2 negativa. A biopsia incisional revelou Linfoma B difuso de Grandes Células CD20+, BCL6+, BCL2+, MUM1+, CD10-, CD3-. Havia invasão osteomedular, sem no entanto haver massas tumorais infradiafragmáticas. LDH inicial era de 286 µl/L. A paciente foi tratada com um esquema terapêutico adequado, ciclofosfamida doxorubicina, prednisolona, vincristine e rituximab (R-CHOP).

#### **4.2.2 – Case Report “Burkitt’s Lymphoma in a Pregnant Woman: Case Report and Review of the Literature”**

Um outro caso que surgiu no bloco operatório foi o de uma jovem grávida na 24<sup>o</sup> semana, que apresentava um tumor de aproximadamente 4cm na região da tiroide. A citologia aspirativa revelou linfoma B de alto grau (CD10+), e a biopsia incisional levou a um diagnóstico anatomopatológico de linfoma de Burkitt com determinação do ponto de quebra no gene MYC (8q24), através de FISH (Fluorescent in situ hybridization). O tumor era CD20 +, CD10+, Ki67 + (> 90% células), CD 3-, BCL2-, e TdT-. A serologia viral da paciente é negativa para VIH 1 e VIH 2, e positiva para EBV IgG. O nível LDH estava em 1376 uL/L. O facto de esta doente estar grávida de 24 semanas requereu especial cuidado da parte da equipa de hematologia e condicionou uma alteração no protocolo de tratamento destes casos, o protocolo LMB-96. A paciente foi submetida a um ciclo de R-CHOP, por ser menos agressivo para a criança e depois de uma cesariana bem-sucedida às 28 semanas, continuou o protocolo LMB-96 com R-CYM (Rituximab, Cytarabina e Metotrexato). Quimioterapia intensa e breve tem sido relatada com sucesso em linfomas de alto grau, especialmente quando há recurso a agentes imunoterapêuticos (Rituxomab) [34]. O Rituximab é anticorpo monoclonal específico para CD20 que induz morte celular por intermédio de citotoxicidade mediada por células [35]. Este trata-se de um caso particularmente interessante não só por se tratar de uma manifestação extranodular de um linfoma, mas também porque a doente estar grávida na mesma altura. Como tal, teve de se usar meios alternativos de diagnóstico (que não envolvessem radiações ionizantes) e regimes terapêuticos menos agressivos para o bebé. A doente foi acompanhada também por uma equipa de obstetrícia. Há alterações dos componentes imunológicos semelhantes entre a gravidez e oncogénese. Fenómenos de tolerância imunológica, neoangiogénese para estabelecimento de suporte nutricional, evasão ou inactivação de certos componentes do sistema imunitário são todos presentes quer numa gravidez normal, quer no processo de oncogénese [36, 38 e 39]. A modelação imunológica é um processo essencial na gravidez, em que células “non self” invadem e proliferam num ambiente protegido contra fenómenos de imunidade do hospedeiro. A perda de expressão de integrinas e de E-caderinas, fenómeno denominado de transição epiteliomesenquimatosa, é essencial para os dois processos (oncogénese e gravidez) na medida em que há fenómenos de invasão e migração celular, quando estas expressam um fenótipo semi-alogénico (feto e tumor). Um fenómeno de mimetismo vascular (Vasculogenic mimicry), quando células não endoteliais assumem forma e função vascular, é um processo observado nas células do trofoblasto (invasão da camada

decídua do endométrio na formação da placenta primitiva) e em alguns casos de melanomas agressivos, ambos partilhando o mesmo evento, expressão de galectina 3 [36]. Durante a gravidez, as células “natural killer” do útero não expressam CD16, pelo que têm a sua função citotóxica muito diminuída. O mesmo tipo de NK CD16 (-) foi identificado em alguns tipos de tumores renais [36]. Estes pontos em comum entre o fenómeno natural de gravidez e os processos que levam ao desenvolvimento de carcinomas têm sido amplamente investigados e foram todos eles descritos no artigo.

#### **4.2.3. “Extranodal non Hodgkin Lymphoma of the Head and Neck: a single institution experience”**

O terceiro trabalho que me propus realizar no estágio foi sob o tema dos linfomas não Hodgkin de expressão extranodular da cabeça e pescoço. O objetivo foi conhecer a distribuição da doença com a apresentação acima descrita na população, conhecer a sua distribuição por região anatómica e analisar a relação estatística entre algumas infecções virais e linfoma não Hodgkin. O Linfoma é considerado uma doença sistémica, pelo que é erróneo tentar concluir o que quer que seja quanto a linfomas não Hodgkin só de uma determinada região ou com determinada apresentação clínica. Não existem linfomas da cavidade oral, ou do pescoço, mas esta doença sistémica pode ter como primeiro sinal clínico uma massa tumoral nessa região. O objetivo subjacente à caracterização destas doenças sistémicas da forma como é proposta, é a posterior divulgação dos resultados e sensibilização junto dos agentes clínicos responsáveis por saúde oral. Como qualquer doença maligna, quanto mais cedo for detectada e tratada, maiores as hipóteses de cura, pelo que também nos linfomas, a detecção precoce é de grande importância para a sobrevida do paciente.

Recorreu-se aos registos do Serviço de Anatomia Patológica do IPO de Lisboa, sendo que todos os casos de biopsia ganglionar foram excluídos uma vez que se pretende apenas caracterizar a doença na sua vertente extra nodular. Tanto os casos de linfoma B como os de linfoma T foram incluídos. Apesar de estar descrito na literatura a relação entre certas infecções virais e potencial linfomagénico, não se conseguiu reunir uma amostra suficiente para estabelecer relação estatística neste trabalho, pelo que apenas se faz referência aos mecanismos descritos na literatura que explicam tais relações.

Foram reunidos 123 casos, em que a média de idades dos doentes foi de 64 anos, tendo o mais velho 91 e mais novo 10 anos. A distribuição por sexos foi de 52 homens para

71mulheres (1:1,4). O Linfoma B Difuso e Células Grandes (LBDCG) é o sub-tipo mais frequente na nossa amostra, contando com 61 casos, seguido do linfoma Folicular com 15 casos e o linfoma do Manto com 12 (Quadro 1). Quanto às apresentações clínicas, o subtipo mais frequente (LBDCG) manifestou-se mais na amígdala, sendo o sintoma mais frequente disfagia e/ou odinofagia. O estadiamento que mais se observou foi nível II, segundo a classificação de Ann Arbor, e os sintomas B estavam presentes em 15% dos doentes da amostra. Noventa e cinco por cento dos doentes com LBDGC já tiveram contacto ao longo da sua vida com EBV. Todas as referências consultadas que relacionam a linfomagénesse com infecções virais foram em contexto de infecção crónica, pelo que os parâmetros serológicos recolhidos dizem respeito a infecções de longa duração, como EBV VCA IgG ou Anticorpo anti Hbc total. A nossa amostra revela uma predominância do sexo feminino, o contrário do que é descrito noutros estudos [15]. Apesar do hábito tabágicos não estar geralmente associado a Linfomas Não-Hodgkin em estudos epidemiológicos [27], [28], [15], há alguns autores que descrevem associação entre fumar tabaco e risco aumentado de linfoma folicular, com associação positiva entre fumar e ocorrência de t(14:18) [29] e [30]. Na nossa amostra de doentes com linfoma folicular, nenhum era fumador talvez porque essa amostra é maioritariamente composta por mulheres com mais de 65 anos. Os sintomas B não estão presentes em mais de 33% dos casos, o que está em consonância com o descrito em outros artigos. O envolvimento medular é observado poucas vezes, excepto no linfoma linfocítico.

A infecção por VIH representa um grane factor de risco para linfomagénesse [35, 36] (linfoma plasmablástico da cavidade oral), especialmente por causa da imunossupressão sistémica e da estimulação crónica de linfócitos B. Apesar do vírus VIH poder integrar o ADN do hospedeiro, este fenómeno é tido como um processo aleatório, sem grande evidência causal. A contribuição do vírus VIH para a linfomagénesse prende-se mais com via indirecta, pela diminuição de células T CD4+, longos tempos com cargas virais elevadas e infecções virais oportunistas [15]. O vírus Epstein Barr Virus (EBV) tem sido relacionado com desenvolvimento de linfomas quer em contexto de imunossupressão sistémica (LBDGC), quer em contexto de imunocompetência (Burkitt, CLL/SLL e linfomas Nk/T) [15].

O vírus EBV tem um efeito directo sobre o genoma dos linfócitos, embora o mecanismo de acção não seja completamente conhecido ainda. A organização mundial de saúde (OMS) reconhece a existência de diversos subtipos de Linfoma B Difuso de Células Grandes associadas a infecção por EBV (LBDGC do idoso, ou LBDGC associada a inflamação crónica) [14].

Os linfomas Nk/T do tipo nasal são muito associadas ao EBV, sendo que a OMS reconhece a entidade clínica Doença Linfoproliferativa da criança associada a EBV sistémico, e o Linfoma tipo Hydroa vacciniforme. Estas entidades clínicas são mais comuns em populações da Asia, America do Sul, tal como o linfoma de Burkitt é muito associada a populações de crianças africanas [13]. O Virus linfotrópico T humano tem sido muito associado a LNH, especialmente como factor de risco para linfomas do tipo T do adulto [15]. Na amostra obtida, foram poucos os casos em que os doentes eram positivos para HTLV 1/2. O Virus da Hepatite C (HCV) tem sido relacionado com o desenvolvimento de linfomas em vários estudos de meta-análise e de base populacional [15, 16]. Têm sido observados casos de remissão aquando da implementação de terapias antirretrovirais (HAART). Os linfomas mais associados a infecção por HCV têm sido LBDGC, zona marginal e linfoma linfocítica. A acção directa do vírus no genoma dos linfócitos B tem sido relacionada com a indução alterações tipo “point mutation” em genes de imunoglobulinas e outros, sendo responsáveis por uma acção indutora de mutação quando interage com células B (A proteína viral E2 interage com o receptor CD81 do Linfócito B, induzindo pontos de quebra no ADN, que levam por sua vez a hipermutação somática ou translocação de oncogenes com genes de imunoglobulina na células B) [16, 56]. A via directa de acção mutagénica e linfomagénica tem sido pouco suportada por evidência clínica, por outro lado, a via indirecta tem reunido provas de que a estimulação crónica de células B pode levar a LNH especialmente na população infectada por HCV que já exiba crioglobulinémia mista [56]. Os tipos de LNH mais associados a HCV são o linfoma da zona Marginal, o Linfoma Linfocítico de Células Pequenas, o Linfoma Linfoplasmacítico, e o Linfoma B Difuso de Grandes Células.

O HBV está relacionado com LNH como factor de risco acrescido de 2 a 3 vezes [17].

O mecanismo de acção do HBV no processo linfomagénico ainda não é completamente conhecido, mas pensa-se que possa estar relacionado mecanismos indirectos, através de activação crónica de células B que activam vias de transdução de sinal, predispondo-as para danos de ADN e rearranjo genético [5]. Este mecanismo não necessita especificamente que haja infecção dos linfócitos pelo vírus HBV. Por outro lado, sabe-se que o genoma do vírus pode ser integrado no genoma do hospedeiro, podendo exercer influência na activação de proto oncogenes e inactivação de genes supressores de tumor [17].

## 5 - Conclusões

Ao trabalhar de perto com uma equipa de cirurgia oncológica numa instituição especializada, apercebi-me do enorme esforço e dedicação que todos os profissionais de todas as áreas demonstram no tratamento dos doentes.

A diversidade dos profissionais que trabalham diretamente com doentes oncológicos é tao grande quanto a própria diversidade de doenças oncológicas descritas. Médicos e Enfermeiros, Técnicos de Diagnóstico e Tratamento, Técnicos de Reabilitação Física, Terapeutas da Fala, Psicólogos, Assistentes Sociais, Biólogos e Farmacêuticos trabalham nas suas diversas áreas de conhecimento e subespecializações para o tratamento destes doentes, atingindo os melhores resultados possíveis.

Foi cumprido o objectivo de conhecer o funcionamento de um serviço de cirurgia oncológica num centro de referência nacional, complementando e aprofundando, do ponto de vista da prática clínica, os conhecimentos adquiridos ao longo do primeiro ano do Mestrado, bem como, o desenvolvimento de trabalhos científicos relacionados com hemato-oncologia.

A propósito dos resultados dos trabalhos acima mencionados sobre LNH com expressão extranodular na cabeça e pescoço, e em resposta às perguntas formuladas na Introdução pode dizer-se que, na região Sul do país (IPO de Lisboa), os casos se distribuem maioritariamente pelo sexo feminino (ao contrário do que dizem estudos epidemiológicos sobre LNH que não têm em conta só a apresentação extranodular na cabeça e pescoço), os doentes têm em média mais que 60 anos e são não fumadores. O estadio II (Classificação de Ann Arbor) é o mais frequente. As amígdalas e parótidas são os órgãos mais frequentemente afetados sendo que os sintomas que levam os doentes ao médico são relacionados com o aumento de volume das estruturas afetadas, compressão de vias aéreas e dor. Quanto à serologia viral, dos três vírus com reconhecida acção direta linfomagénica (Epstein Barr, Herpes Virus Humano tipo 6 e 8 (HHV6/8) e Virus Linfotrópico da célula T Humano tipo 1 2 (HTLV1/2) todos os doentes apresentam evidência de infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr (EBV-VCA IgG positivo em praticamente todos os casos analisados). O vírus HHV6/8 nem sempre foi pesquisado e HTLV1/2 não está presente em praticamente nenhum paciente da amostra.

Por fim, toda esta experiência contribuiu decisivamente para o meu desenvolvimento e percurso profissional futuro.



## 6 - Bibliografia

1- <http://www.pop.eu.com/news/7463/26/Cancro-de-cabeca-e-pescoco-um-cancro-mutilante.html>

2- <http://emedicine.medscape.com/article/282276-followup#a2651>

3- Yang et al. 2012, "Secondary cutaneous Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a case report and review of literature" *Diagnostic Pathology* 2012.

4 - Peter D. Burbelo et al, 2012 "The Cancer-Associated Virus Landscape in HIV Patients with Oral Hairy Leukoplakia, Kaposi's Sarcoma, and Non-Hodgkin Lymphoma" *AIDS Research and Treatment*, Volume 2012, Article ID 634523, 10 pages doi:10.1155/2012/634523

5 - Fabrizio Marcucci et al 2012: "The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma – a review" *American journal of blood research* 2012

6 - <http://emedicine.medscape.com/article/276624-overview>

7 - <http://emedicine.medscape.com/article/1965430-overview>

8 - Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* Apr 2009;10 (4):321-2. [Medline].

9 - Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* Apr 2008;83(4):489-501. [Medline].

10 - V. T.DeVita Jr., S.Hellman, and S.A.Rosenberg, "Cancer of the skin," in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, vol. 2, chap 47 pp. 1864–1881, LippincottWilliams &Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 8th edition, 2008.

11 - Salehi Z, Mashayekhi F, Shahosseini F. Significance of eIF4E expression in skin squamous cell carcinoma. *Cell Biol Int.* Nov 2007;31(11):1400-4. [Medline]

- 12- Jambusaria-Pahlajani A, Hess S, Berg D, Schmults CD. *Equipoise exists in the peri-operative management of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: A survey study of American College of Mohs Surgery surgeons*. Manuscript under review.
- 13- Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. Dec 2009;35(12):1859-66. [Medline].
- 14- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1992;27 (2 Pt 1):241-8. [Medline].
- 15- Pezier T, 2012 "Sentinel lymph node biopsy for T1/T2 oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective case series" *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct;19(11):3528-33. doi: 10.1245/s10434-011-2207-0. Epub 2012 Mar 13.
- 16- Harris NL et al 2001: "Mature B-cell neoplasms, WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues". IARC Press, Lyon, France 2001, pp 121- 126
- 17- Zucca E, Roggero E, Bertoni F 1999: "Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas, part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites". *Ann Oncol* 10:1023- 1033, 1999
- 18- Vega F, Lin P, Medeiros 2005: "Extranodal lymphomas of the head and neck". *Ann Diagn Pathol*. Dec;9(6):340-50.
- 19- Costes V et al. 2009: "Lymphoid lesions of the head and neck". *Ann Pathol*, Sep;29(4):323-34. Epub 2009 Sep 22
- 20- Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition: DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Volume Two > Part 3 - Practice of Oncology > Chapter 51 - Lymphomas > Section 2: Non-Hodgkin's Lymphomas pag 2104
- 21- Shivakumar L, Armitage. 2006 Bcl-2 gene expression as a predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. May;6(6):455-7 *JO. Clin Lymphoma Myeloma*.

22- V. T.DeVita Jr., S.Hellman, andS.A.Rosenberg, "Cancer of the endocrine system" in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, vol. 2, chap 44 pp. 1660–1662, LippincottWilliams &Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 8th edition, 2008.

23- Adam Bagg 2011: B Cells Behaving Badly: A Better Basis to Behold Belligerence in B-Cell Lymphomas 2011 American Society of Hematology.

24- Bruce D Cheson, "Non Hodgkin Lymphomas: New insights and therapeutic strategies" in *Hematology Oncology clinics of North America*, vol22, pp 809-811, Elsevier Saunders

25- Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. 2009 A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5494-5502.

26- Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, et al. 2006: Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol.* 2006;208(5):714-723.

27- Jong D, Xie W, Rosenwald A, et al. 2009: Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications (a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium). *J Clin Pathol.* 2009;62(2):128-138.

28- Malumbres R, et al. 2008: Paraffin-based 6-gene model predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Blood.* 2008;111(12):5509-5514.

29-[http://home.ccr.cancer.gov/connections/2011/Vol5\\_No1/docs/news\\_2.pdf](http://home.ccr.cancer.gov/connections/2011/Vol5_No1/docs/news_2.pdf)

30 - V. T.DeVita Jr., S.Hellman, andS.A.Rosenberg, "Non-Hodgkin lymphoma," in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, vol. 2, chater 51, LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 8th edition, 2008

31 - L. de Leval and R. P. Hasserjian, 2009 "Diffuse large B-cell lymphomas and burkitt lymphoma," *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 23, no. 4, pp. 791–827, 2009.

- 32- S. M. Mbulaiteye, R. J. Biggar, K. Bhatia, M. S. Linet, and S.S. Devesa, 2009: "Sporadic childhood Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992–2005," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 53, no. 3, pp. 366–370, 2009.
- 33- I. T. Aldoss, D. D. Weisenburger, K. Fu et al., "Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment," *Oncology*, vol. 22, no. 13, pp. 1508–1517, 2008.
- 34- Stein JE, Schwenn MR, Jacir NN and Harris BH 1991 : Surgical restraint in Burkitt's lymphoma in children. *J Pediatr Surg* 1991, 26(11):1273–5.
- 35- Kemeny MM, Magrath IT and Brennan MF 1982 : The role of surgery in the management of American Burkitt's lymphoma and its treatment. *Ann Surg* 1982, 196(1):82–6.
- 36- G. Brady, G. J. MacArthur, and P. J. Farrell 2008: "Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 84, no. 993, pp. 372–377, 2008
- 37- T. Aldoss, D. D. Weisenburger, K. Fu et al., "Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment," *Oncology*, vol. 22, no. 13, pp. 1508–1517, 2008.
- 38- M. Jason and H. Azizul, "Burkitt lymphoma: pathogenesis and immune evasion," *Journal of Oncology*, vol. 2010, Article ID 516047, 14 pages, 2010
- 39- S. G. Holtan, D. J. Crendon, P. Haluska, and S. N. Markovic, 2009 "Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 84, no. 11, pp. 985–1000, 2009
- 40- Ronckers CM, et al. 2006 "New Malignancies Following Cancer of the Thyroid and Other Endocrine Glands". In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. No. 05-5302. Bethesda, MD: NIH Publ.; 2006:375-395.
- 41- E, Dal Maso L, Ron E, et al. 1999: "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors" *Cancer Causes Control*.10(2):143-155. [[Medline](#)].

- 42- Popadich A, Levin O, Lee JC, et al. 2011: "A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer". *Surgery*. Dec 2011;150(6):1048-57. [Medline].
- 43- Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. 2011 "Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases". *Ann Surg*. Oct 2011;254(4):653-60. [Medline].
- 44- Frierson HF Jr, Deutsch BD, Levine PA. 1988: "Clinicopathologic features of cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma". *Hum Pathol*. Dec 1988;19(12):1397-402. [Medline].
- 45- Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Jeon SB, Chae YS, et al. 2005 "Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck". *Br J Cancer*. Nov 14 2005;93(10):1117-21
- 46- Seidler AM, Bramlette TB, Washington CV, Szeto H, Chen SC. 2009: "Mohs versus traditional surgical excision for facial and auricular nonmelanoma skin cancer: an analysis of cost-effectiveness". *Dermatol Surg*. Nov 2009;35(11):1776-87. [Medline].
- 47- Rogers HW, Coldiron BM.2009: "A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: effect of the loss of the Mohs multiple surgery reduction exemption". *J Am Acad Dermatol*. Jul 2009;61(1):96-103. [Medline].
- 48- O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA.2002: "Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland". *Head Neck*. May 2002;24(5):417-22. [Medline].
- 49- Palme CE, O'Brien CJ, Veness MJ, McNeil EB, Bron LP, Morgan GJ. 2003 "Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Jul 2003;129(7):750-3. [Medline].
- 50- Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF. 2006: "Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes". *Cancer*. Mar 1 2006;106(5):1078-83. [Medline].

- 51- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. 1992: "Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection." *J Am Acad Dermatol*. Jun 1992;26(6):976-90. [Medline]
- 52 - Clayman GL, et al.2005: "Mortality risk from squamous cell skin cancer". *J Clin Oncol*. Feb 1 2005;23(4):759-65. [Medline].
- 53 - Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. 2005: "Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice". *Laryngoscope*. May 2005;115(5):870-5.
- 54 - Graham GF, Clark LC. 1990: "Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer". *Clin Dermatol*. Jan-Mar 1990;8(1):101-7. [Medline].
- 55 - Hematology Oncology Clinics of North America: NHL New insights and therapeutic strategies october 2008 vol 22 n° 5 pp 762-763.
- 56 - Emmanuel Bachy,Caroline Besson, Felipe Suarez, Olivier Hermine 2010: "Hepatitis C Virus Infection and Lymphoma" *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010; 2(1): e2010004. Published online 2010 March 31. doi: 10.4084/MJHID.2010.004
- 57 - Mary Gerrard et al 2012 "Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHLtherapy" *Blood* doi:10.1182/blood-2012-04-422709 Prepublished online November 13, 2012
- 58 – Shah JP, et al 1981: "Surgical grand rounds: neck dissection: current status and future possibilities". *Clin Bull* 1981; 11:25 - 33
- 59 – Han SS et al, 1987 "The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and supraglottic cancers" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1143-1147
- 60 – Pitman KT, Johnson JT, 1999 "Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact" *Head and Neck* 1999, 21:560-565.
- 61 – de Bree R, et al 2000 " Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer" *Laryngoscope* 2000;110:397-401
- 62 – Hiratsuka H, et al 1997 " Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity" *Cancer*, 1997; 80: 351-356

63 – John W. Werning “Management of the neck” in *Oral Cancer; Diagnosis, Management, and Rehabilitation*, chap 14 pp 159-179, Thieme Medical Publisher, Inc. New York, 2007

## **ANEXOS**



## Anexo I

Tabela 1 - Carcinomas Baso-celulares

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatômica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico Anatomopatológico
08-01-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão suspeita de baselioma asa esquerda do nariz	72	M	Nariz	CBC	Carcinoma basocelular da asa esquerda do nariz margens sem lesão
08-01-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão lesão do nariz	77	M	Nariz	CBC	Carcinoma basocelular totalmente excisado
22-01-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão do lábio inferior	74	H	Lábio Inferior	CBC	Lábio inferior retalho cutâneo 28x10. Carcinoma basocelular superficial com áreas infiltradas em pele com alterações reparativas cicatriciais. Lesão dista menos de 1m da margem profunda.
05-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Baselioma do nariz, excisão alargada (FT)	76	M	Nariz	CBC	Carcinoma basocelular. O tumor dista 1mm da margem da resseção profunda. Epiderme restante com queratose actínica e displasia ligeira
05-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão da ponta do nariz com enxerto cutâneo.	88	H	Nariz	CBC	Nariz pele: carcinoma basocelular padrão esclerodermiforme lesão totalmente excisada.
05-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Alargamento de margens na região retroauricular direita (posterior a excisão de CBC justalesional)	74	H	Região retro auricular direita	CBC	Lesão com características reparativas. Nesta peça carcinoma basocelular, excisão justalesional menos que 1mm.
19-02-2013	3º cirurgião	sala 6	Excisão de baselioma da asa direita do nariz	65	M	Nariz asa direita	CBC + QUERATOSE ACTÍNICA	Carcinoma basocelular e queratose actínica, com displasia moderada e alterações reparativas cicatriciais. Margens sem tumor
26-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão CBC pavilhão auricular esquerda	76	H	Pavilhão auricular esquerda	CBC	Carcinoma basocelular nodular totalmente excisado.
26-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão lesão ulcerada face direita. Duas lesões na mesma peça. Encerramento direto.	72	H	Região malar direita	A: CBC B: CPC	A:região malar direita contem tumor ulcerado e bem delimitado a 3mm da margem cirúrgica profunda. Carcinoma basocelular margens sem lesão. B: lesão verrucosa bem delimitada. Carcinoma pavimento celular "in situ" margens sem lesão
26-03-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão lesão baselioma couro cabeludo, região parietal dta. Encerramento direto.	34	H	Couro cabeludo	CBC	Retalho elíptico de 32x17mm centrado por nódulo branco com 10mm. Carcinoma basocelular que dista 5mm da margem cirúrgica lateral mais próxima

26-03-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de baselioma região malar direita. Encerramento sutura contínua travada.	93	H	Região malar direita	CBC	Carcinoma Basocelular superficial com áreas infiltrativas totalmente excisado
26-03-2013	1º cirurgião	sala 6	Baselioma região nasogeniana direita, lábio superior. FT retalho de avanço sutura contínua travada	93	M	Lábio superior	CBC	Carcinoma Basocelular lábio superior superficial com áreas de padrão infiltrativo margens livres de tumor, há lesões de queilite actínica.
02-04-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão de CBC zona parietal linha média com enxerto da região pré auricular. Excisão + obtenção do enxerto + inserção e fixação do enxerto com agrafos com "tye over".	64	M	Região parietal	CBC	Carcinoma Basocelular da região parietal totalmente excisado 7 mm da margem cirúrgica
02-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão CBC asa direita do nariz com retalho de avanço. Sutura contínua travada	80	M	Nariz asa direita	CBC	Carcinoma Basocelular da região asa do nariz. Lesão 0,8x0,6cm que dista 3mm da margem cirúrgica mais próxima
19-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão verrucosa vertente esquerda do nariz. Sutura contínua. Excisão lesão pálpebra inferior direita	59	M	Nariz vertente esquerda + pálpebra inferior direita	A:NEUROMA B:CBC	A: pele vertente esquerda do nariz, neuroma capsulado em paliçada, excisão justa tumoral B: pálpebra inferior direita, carcinoma baso-escamoso totalmente excisado

Média de Idades = 73,1 | Proporção Mulher/Homem = 1,4/1

Tabela 2 - Carcinoma Pavimentocelular

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatômica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico anatomopatológico
04-12-2012	2º cirurgião	Sala 5	Excisão cirúrgica lábio inferior, com encerramento direto. Microstomia.	75	H	Lábio inferior	CPC	Lábio inferior peça operatória carcinoma pavimento celular invasor, pouco diferenciado invasão profunda das fibras musculares invasão perineural não documentada e margens livres de lesão
11-12-2012	2º cirurgião	sala 6	Excisão de corno cutâneo couro cabeludo região parietal esq	58	H	Couro cabeludo	CPC	Pele biopsia couro cabeludo carcinoma pavimento celular invasor, espessura 3mm lesão de queratose actínica na margem lesão totalmente excisada
08-01-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão lesão exofítica lábio inferior esq com encerramento direto	67	H	Lábio inferior	CPC	Lábio biopsia excisional carcinoma pavimento celular, grau histológico moderado G2 invasão da musculatura, sem invasão linfo vascular, nem perineural, e margens livres de lesão
05-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão verrucosa lábio inferior esquerdo com atingimento de linha média e microstomia resultante.	72	M	Lábio inferior	CPC	Carcinoma do lábio inferior, pavimento celular, grau de diferenciação: moderado(G2), espessura do tumor 13mm, nível de invasão músculo orbicular feixes superficiais, invasão vascular não detetada, invasão perineural não detectada, margem cirúrgica sem tecido neoplásico(menor distância de 14mm da margem profunda e 8mm da margem lateral)
26-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de corno cutâneo região temporal/malar direita	81	M	Região malar	CPC "in situ"	Pele malar dta: fragmento de pele com solução de continuidade de natureza traumática superficial epitelial que prejudica a avaliação histológica da amostra. E reconhecível a presença de carcinoma pavimento celular i situ que atinge a margem cirúrgica
26-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão lesão ulcerada face direita	72	H	Região malar dta	A: CBC B:CPC	A:região malar dta contem tumor ulcerado e bem delimitado a 3mm da margem cirúrgica profunda carcinoma basocelular margens sem lesão: lesão verrucosa bem delimitada carcinoma pavimento celular in situ margens sem lesão
05-03-2013	2º cirurgião	sala 6	Exérese cpc pavilhão auricular direito 2ºcir.	63	H	Pavilhão auricular	CPC "in situ"	Pav auricular. Carcinoma "insitu" que é intersectado pela incisão, fez se reexisão dia 5 de abril 2013

05-03-2013	2º cirurgião	sala 6	Exérese corno cutâneo região frontal 2ºcir.	88	H	Região frontal	CPC	Pele região frontal CPC invasor bem diferenciado, o tumor invade a derme reticular de forma expansiva, não tem invasão vascular nem perineural e foi excisado na totalidade
26-03-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão de baselioma pavilhão auricular esquerda e região infra auricular ipsilateral com encerramento direto R/ciprofloxacina por termos mexido na cartilagem	96	H	Pavilhão auricular + região infra auricular	A: CPC B: queratose seborreica esq.	A-Pele pav auricular B- Pele Pav auricular carcinoma pavimento celular invasor da pele com grau de diferenciação moderado G2 espessura de Breslow 2mm, invasão da derme reticular, sem invasão perineural nem vascular, margens cirúrgicas limpas. B queratose seborreica totalmente excisada
26-03-2013	2º cirurgião	sala 6	Baselioma occipital direito com enxerto pele região peitoral dta. Fiz dissecação do enxerto, preparação do tecido, agrafos e tye over.	91	H	Couro cabeludo	CPC	Pele couro cabeludo CPC invasor da pele, pouco diferenciado, espessura breslow 11mm sem invasão perivascular ou perineural, margens sem tecido neoplásico
26-03-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão em cunha cpc lábio inferior + vermelhectomia, encerramento direto.	72	H	Lábio inferior	CPC	CPC lábio inf invasivo do lábio, espessura de breslow 10mm, extensão aos feixes musculares, sem invasão perineural nem vascular, margens livres de tumor
02-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão CBC região face esquerda com encerramento direto.	80	M	Região malar	CPC	Pele região malar esq lesão 8x7mm excisada a 4mm de distância da margem cirúrgica. Sem angioinvasão e margens livres de tumor
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de CBC região geniana esquerda	64	M	Região geniana	CPC	Retalho cutâneo elíptico com lesão branca acinzentada irregular, limites mal definidos, que dista 1mm da margem cirúrgica: CPC in situ totalmente excisado
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	CPC comissura labial	57	H	Comissura labial direita	CPC	CPC lábio inf invasivo do lábio comissura labial dta, espessura de breslow 10mm, extensão aos feixes musculares, sem invasão perineural nem vascular, margens livres de tumor

Média de Idades = 74 | Proporção Mulher/Homem = 0,4/1

Tabela 3 - Carcinoma Papilar da Tireoide

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatômica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico anatomopatológico
11-12-2012	3º cirurgião	sala 5	Tireoidectomia com aspeto inflamatório, um lóbulo claramente maligno, outro as peto normal, mas hemorrágico. Linfoma concomitante?	37	H	Tireoide	Carcinoma Papilar Tireoide	Tireoidectomia total. Diagnóstico: A: Carcinoma papilar da glândula tireoideia variante difusa, maior eixo 25mm com extensão extra tireoideia documentada, invasão vascular documentada, margens adjacente ao limite cirúrgico, gânglio linfáticos com metástase de carcinoma papilar no gânglio linfático isolado. B: 5 gânglios linfáticos com metástase de carcinoma papilar da glândula tireoideia (5/13) C: 3 gânglios com metástase de carcinoma papilar da tireoideia (3/3) D: metástase de carcinoma papilar da glândula tireoideia (1/1) com extensão extracapsular.

Tabela 4 – Lesões não neoplásicas em biopsias ganglionares.

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatômica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico anatomopatológico
11-05-2012	2º cirurgião	sala 6	Biopsia ganglionar	16	M	Gânglio	Toxoplasmose	Gânglio linfático reativo com características de corresponder a linfadenite por toxoplasma
27-04-2012	Observador	sala 6	Biopsia ganglionar suspeita de linfoma Hodgkin (ou tuberculose) nódulos contíguos com evolução indolente	36	H	Gânglio	Tuberculose	Linfadenite granulomatosa necrosante compatível com tuberculose
27-04-2012	2º cirurgião	sala 6	Biopsia ganglionar	35	M	Gânglio	Hiperplasia folicular	Gânglio linfático cervical direito: hiperplasia folicular sem evidência de neoplasia
13-07-2012	2º cirurgião	sala 6	Biopsia ganglionar	27	M	Gânglio	Hiperplasia folicular	Gânglio previamente seccionado com 10mm de maior eixo. Hiperplasia linfóide de padrão folicular reatividade inespecífica.

Média de Idades = 28,5 | Proporção Mulher/Homem = 3/1

Tabela 5 – Lesões não neoplásicas

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatómica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico anatomopatológico
13-11-2012	2º cirurgião	sala 6	Biopsia incisional lesão pigmentada	67	H	Mucosa jugal	Mácula melanótica	Mácula melanótica mucosa jugal
18-12-2012	3º cirurgião	sala 5	Tiroidectomia toral. Bócio	60	M	Tiroide	Bócio multinodular + Adenoma	Tiroidectomia total: Adenoma folicular e bócio multinodular sem tecido neoplásico na peça.
22-01-2013	1º cirurgião	sala 6	Alargamento de margens	54	H	Pavilhão auricular	Margem livre de tumor	Alargamento de margens pavilhão auricular dto não se verifica proliferação melanocítica residual apenas alterações reparativas de intervenções anteriores.
05-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão lesão verrucosa da região temporal	22	H	Couro cabeludo	Queratose seborreica	Queratose seborreica totalmente excisada lesão de couro cabeludo que dista 2mm da margem lateral mais próxima
05-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Biopsia "punch" na língua com sutura	73	M	Língua bordo esquerdo	Neuroma	Bordo esquerdo da língua: Neuroma totalmente excisado
19-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Hemangioma da língua FT	76	M	Língua	Hemangioma	Hemangioma, a excisão foi justalesional
19-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de lesão vertente esq do nariz + excisão lesão verrucosa pálpebra esq com encerramento direto	59	M	Nariz + pálpebra	A:Neuroma B:CBC	A: pele vertente esquerda do nariz, neuroma capsulado em paliçada, excisão justa tumoral B: pálpebra inf direita, carcinoma baso escamoso totalmente excisado
19-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Excisão lesão queratótica tipo como cutâneo região temporal	79	H	Couro cabeludo	A:Queratose B: CBC	A: pele parietal dta queratose seborreica totalmente excisada B: pele retroauricular direita carcinoma basocelular totalmente excisado
19-02-2013	2º cirurgião	sala 6	Lesão tipo xantoma verruciforme junto ao olho.	75	H	Canto externo olho	Queratose seborreica	Pele canto externo do olho esq: queratose seborreica totalmente excisada
26-02-2013	3º cirurgião	sala 6	Leucoplasia canto da boca	57	M	Lábio inferior + mucosa jugal	A: Displasia moderada B: Cavidade oral colonizada por hifas	A: lábio inf displasia moderada não foram encontradas hifas na superfície B: cavidade oral mucosa jugal esquerda, fragmento polipoide ulcerado, constituído por tecido de granulação e parcialmente coberto por epitélio pavimentoso estratificado Coloniado por hifas (PAS*) não há tecido neoplásico
26-02-2013	1º cirurgião	sala 6	Lesão pigmentada região frontal esquerda	49	M	Região frontal	Nevo melanótico	Pele: nevo melanótico com padrão lentiginoso totalmente excisado.

02-04-2013	2º cirurgião	sala 6	CPC lábio excisão em cunha encerramento direto, retalho para a esquerda.	54	H	Lábio inferior	Displasia grave	Queilite actínica com displasia grave 1mm da margem cirúrgica. Coexistem lesões reparativas cicatriciais.
02-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão CBC região parietal com enxerto pele da região peitoral esq.. Dissecção do enxerto + inserção e fixação com agrafos e "tye over"	92	M	Região parietal	Queratose actínica hipertrófica	Queratose actínica hipertrófica com displasia moderada associada a ulceração e a intenso infiltrado inflamatório crônico. Margens livres de lesão.
09-04-2013	2º cirurgião	sala 5	Adenoma pleomórfico glândula parótida esq	47	M	Parótida	Adenoma pleomórfico	Adenoma pleomórfico da parótida esquerda: Peça operatória de parotidectomia superficial esquerda com exciso da lesão justalesional 4,5x3x1,2cm. Foram identificados 2 gânglios linfáticos sem particularidades
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Biopsia ganglionar retroauricular esquerdo + exérese de lipoma supra claviclar dta	81	H	Região cervical	Lipoma	A: cervical sup esquerda lipoma. B: lipoma região supra claviclar esquerda. Lipoma
09-04-2013	Observador	sala 6	Biopsia ganglionar com história de tuberculose	28	M	Gânglio	Biopsia ganglionar	Gânglio cervical + cicatriz: cicatriz elíptica 2,2x0,4 cm dista 2 mm da margem cirúrgica e tuberculose ganglionar
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de melanoma asa esquerda do nariz	72	M	Nariz	Mácula melanótica	Retalho cutâneo circular centrado de mácula castanha irregular de limites bem definidos que dista 1mm da margem cirúrgica lateral mais prox. Diagnóstico de lentigo maligno, não há invasão da derme, não há lesão nos limites da excisão
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de fibroma da ponta da língua	42	M	Língua	Fibroma	Ponta da língua: retalho com lesão exofítica, banca, consistência elástica, com 0,6mm de maior eixo, 1mm da margem lateral mais próxima: Fibroma da língua
09-04-2013	2º cirurgião	sala 6	Excisão de CBC asa do nariz direita	53	H	Nariz	Queratose actínica	Retalho cutâneo circular totalmente ocupado por lesão branca acinzentada verrucosa: queratose actínica com displasia moderada + nevo melanótico intradérmico totalmente excisado.

Média de Idades = 60 | Proporção Mulher/Homem = 1,35/1



Tabela 6 - Linfomas com expressão nodular

Data	Participação	Sala	Descrição do procedimento cirúrgico	Idade	Sexo	Região Anatômica	Diagnóstico simplificado	Diagnóstico anatomopatológico
24-04-2012	Observador	sala 6	DLBCL primário glândula submandibular	68	M	Gânglio	DLBCL	DLBCL cd20+ cd3- cd10- bcl2- mum1+
24-04-2012	Observador	sala 6	Biopsia incisional na região da tireoide (embora no registo venha como gânglio) havia citologia de linfoma, pelo que o objetivo foi remover material para caracterização anatomopatológica mais extensa e FISH	26	M	Gânglio	Burkitt	Burkitt CD20+, CD10+, CD3-. BCL2-, TdT-, Ki67 mais que 90% e por foi detectada por FISH quebras no gene MYC(8q24) a doente está grávida de 25 semanas
12-03-2013	Observador	sala 6	Biopsia ganglionar com história de linfoma plasmocítico	59	H	Gânglio	LNH B linfocítico-Leucemia Linfocítica Crónica	Gânglio submandibular dto LNH B linfocítico-leucemia linfocítica crónica CD20+, CD3- CD5+ BCL2+ CD23+ CICLINA D1- CD10-
02-04-2013	Observador	sala 6	Biopsia ganglionar. Doente com história de LNH tipo B	75	H	Gânglio	DLBCL	LNH B de grandes células (CD20+, CD3-, CD10-, CD5- Bcl2+, Bcl6+, MUM1+ e Ki67 80%)
11-05-2012	2º cirurgião	sala 6	Enucleação do nódulo	70	H	Gânglio	Linf Angioimunoblástico	Linfoma angioimunoblástico de células T CD3+ CD5+ CD7- CD10+ CD1+ Bcl2+ não há células EBER+ medula óssea reativa
11-05-2012	2º cirurgião	sala 6	Enucleação do nódulo	46	H	Gânglio	L Folicular	Linfoma folicular CD20+ CD3- CD5- CD10- Bcl2+
11-05-2012	2º cirurgião	sala 6	Enucleação do nódulo	47	H	Gânglio	L Folicular	Linfoma folicular grau 3 CD20+ CD3- CD5- CD10- Bcl2+
06-07-2012	2º cirurgião	sala 6	Enucleação do nódulo	17	M	Gânglio	L Hodgkin	Linfoma Hodgkin esclerose nodular, CD30+, CD15+ CD20- CD3- pax 5+ fraco

Média de Idades = 52,3 | Proporção Mulher/Homem = 1/1,6

## Anexo II

Tabela 1 - Dados clínicos e populacionais dos casos de Linfoma não Hodgkin da amostra

	Frequência total	Região anatômica mais frequente	Biópsia Osteomedular Positiva (%)	Estadia/ mais frequente	Sintomas locais mais frequente	Média Idade	Rácio de gênero M/H	Fumadores (%)	Presença Sintomas B (%)
LBDGC	61	Amígdala (28/61)	5,8	II	Disfagia e odinofagia	65	1,6:1	12	15
Folicular	15	Parótida (5/15)	26	II	Aumento de volume	66	2,75:1	0	0
Manto	12	Amígdala (8/12)	16	II	Disfagia e odinofagia	71	1:1	25	22
Linfocítico	8	Amígdala (5/8)	100		Disfagia e odinofagia	62	4:3	0	0
Plasmablástico	3	Palato (2/3)	0	I e II	Aumento de volume	45	1:2	100	0
Plasmocitoma	8	Fossa Nasal (2/8)	0	I	Disfagia e odinofagia	57	3:5	20	0
Burkitt	3	Gengiva (1/3)	0	I	Aumento de volume	21	2:1	0	33
Zona Marginal	4	Parótida (2/4)	0	II	Aumento de volume	60	3:1	0	33
NK/T	2	Mucosa Jugal (1/2)	0	I e IV	Aumento de volume	65	1:1	0	0
T Periférico	6	Palato (2/6)	0	II	Aumento de volume	74	1:5	50	16
T Angioimunoblástico	2	Língua (1/2)	50	II e IV	Aumento de volume	79	1:1	0	0

Tabela 2 - Dados da serologia viral dos casos da amostra

	EBV-VCA (IgG) Positivo (%)	CMV (IgG) positivo (%)	HSV1 (IgG) positivo (%)	HSV2 (IgG) positivo (%)	HHSV 6 positivo (%)	HHSV 8 positivo (%)	VIH 1/2 Positivo (%)	HCV Positivo (%)	Hbc Core Total (Anticorpo Anti-HBc) Positivo (%)	HTLV 1/2 (IgG) Positivo (%)	LDH (>220 UI/L) (%)
LBDGC	95	78	90	27	0	sem exame	4 (2/47)	4	18	0	67
Folicular	77	100	66	0	sem exame	sem exame	0	0	7,6	0	60
Manto	100	100	100	50	sem exame	sem exame	0	10	20	0	41
Linfocítico	100	66	66	0	sem exame	sem exame	0	0	20	0	100
Plasmablástico	100	100	0	0	sem exame	sem exame	100	50	100	sem exame	50
Plasmocitoma	100	83	100	100	100	sem exame	14	16	14	0	63
Burkitt	100	66	0	0	sem exame	sem exame	0	0	33	0	100
Zona Marginal	100	100	sem exame	sem exame	sem exame	sem exame	0	0	0	sem exame	25
NK/T	100	100	100	100	100	sem exame	0	0	50	0	100
T Periférico	100	100	100	0	sem exame	sem exame	0	0	0	0	66
T Angioimunoblástico	100	100	100	0	sem exame	0	0	0	50	sem exame	100

## Anexo III

### Caso 1

Figura 1 – Baselioma retroauricular esquerda



A lesão antero inferior e a lesão postero superior foram ambas removidas na mesma peça operatória.

Figura 2 - Encerramento direto da ferida operatória com sutura contínua travada



## Caso 2

Figura 3 - Lesão queratótica pigmentada num doente com história de carcinoma baso celular no nariz



Figura 4 - Encerramento direto com recurso a incisão de descarga vertical inferior e reposicionamento superior do retalho



### Caso 3

Figura 5 - Lesão exofítica do lábio inferior num doente desdentado total inferior



Figura 6 - Encerramento direto. Retalho em V do lábio inferior com vermelhectomia



## Caso 4

Figura 7 - Carcinoma mucoide em no palato

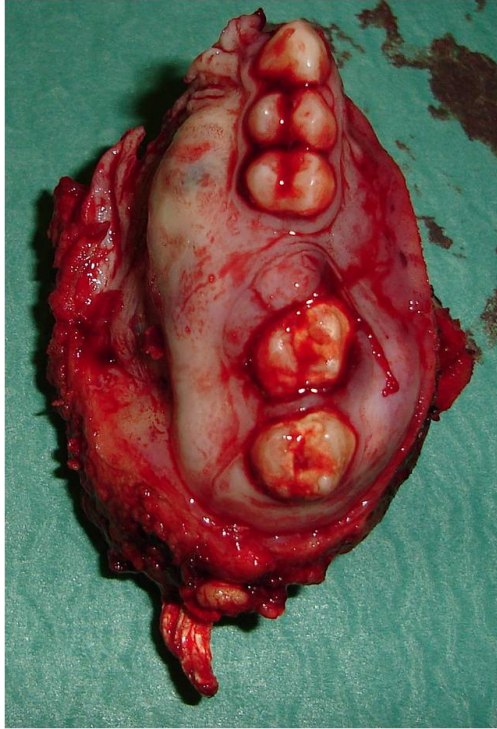


Figura 8 – Imagem transcirúrgica imediatamente após obtenção da peça operatória com recurso a hemimaxilectomia esquerda.





Figura 9 - Peça operatória





*Case Report*

**Burkitt's Lymphoma in a Pregnant Woman:  
Case Report and Review of the Literature**

**Carlos Zagalo,<sup>1</sup> Francesca Pierdomenico,<sup>2</sup> José Cabeçadas,<sup>3</sup> and Pedro David Santos<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Egas Moniz, Health Sciences Institute, Quinta da Granja, Monte de Caparica, 2829-511 Caparica, Portugal*

<sup>2</sup> *Serviço de Hematologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE,  
Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal*

<sup>3</sup> *Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE,  
Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal*

<sup>4</sup> *Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira No. 228,  
4050-313 Porto, Portugal*

Correspondence should be addressed to Pedro David Santos; [padavidsantos@gmail.com](mailto:padavidsantos@gmail.com)

Received 30 March 2013; Accepted 20 April 2013

Academic Editors: L. Beex, J. M. Buchanich, D. V. Jones, C. V. Reyes, and K. Tanaka

Copyright © 2013 Carlos Zagalo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Burkitt's lymphoma (BL) is an aggressive B-cell malignancy with very high proliferation rate, more common in males than females. Here, we describe a case of Burkitt's lymphoma in a 24-week pregnant woman with cervical and abdominal involvement. The common genetic event of virtually all BL is a reciprocal chromosomal translocation involving the proto-oncogene *MYC* and one of the Ig gene heavy or light chain loci. Supportive treatment was administered until early delivery, after which the patient was treated according to protocol LMB96. Pregnancy and tumorigenesis share some important events such as immunologic tolerance, angiogenesis, and editing the host immune response. Little is known about the relationship between these events in pregnancy and in tumorigenesis.





INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA  
FRANCISCO GENTIL, E.P.E

Serviço de Cirurgia Cabeça e Pescoço

Director de Serviço

Dr. Rosa Santos

Chefe de Serviço

Prof. Daniel de Sousa

Assistentes Graduados

Prof. Carlos Zagalo  
Dr. Pedro Gomes  
Dra. Conceição Magalhães

Assistentes Hospitalares

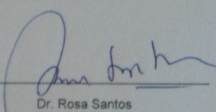
Dr. Miguel Vilaras  
Dra. Mariana Martins

Certificado

A Direção do Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia atesta que Pedro Alexandre David Santos concluiu um estágio tutelado de 165 horas no período de 2 de Outubro de 2012 a 28 de Maio de 2013.

As atividades desenvolvidas foram assistência de consultas e consultas de grupo, prática cirúrgica tutelada em cirurgia de ambulatório; realização e apresentação de um "case report" subordinado ao tema de linfomas não Hodgkin com expressão na cabeça e pescoço, apresentado numa reunião científica organizada pelo serviço (Novembro 2012) e de outro "case report" sobre o mesmo tema, submetido e publicado em revista científica da área de oncologia.

Lisboa, 9 de Julho de 2013



Dr. Rosa Santos  
(Director Serviço)