

PATOLOGIA TUMORILOR CAPULUI ȘI ALE GÂTULUI

Nota 1. Particularitățile tumorilor faringo-laringiene

L. Iung

Disciplina de morfopatologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tumorile sferei O.R.L. prezintă unele particularități determinate de structura specifică a țesuturilor acestei zone. Tumorile maligne cu această localizare reprezintă aproximativ 4-7% din totalul tumorilor maligne ale organismului, dar prezintă variații considerabile în privința repartizării lor geografice. În activitatea noastră remarcăm o creștere a incidenței lor în ultimii 10-15 ani.

Cancerul laringian reprezintă cca. 50% din tumorile sferei O.R.L., iar raportată la totalitatea tumorilor maligne incidența lui este de 3-4% (Eckhardt, 1977). Incidența cancerului faringian prezintă diferențe și în funcție de localizare. Se întâlnește mai frecvent în rinofaringe (1-2% din totalul tumorilor și 20% din tumorile sferei O.R.L.), urmat de cel al

orofaringelui, inclusiv amigdalele palatinale (1% din totalul tumorilor și 15% din tumorile sferei O.R.L.), cel mai rar fiind cancerul hipofaringelui (0,6% din totalul tumorilor și 7-8% din tumorile sferei O.R.L.).

Materialul studiat

În vederea realizării studiului nostru am analizat materialul biptic și operator al laboratorului de anatomie patologică pe o perioadă de cinci ani (1989-1993), selecționând cazurile cu tumori laringiene și faringiene, reținând următorii parametri: localizarea, caracterele microscopice, comportarea biologică (metastaze, recidive) ale diferitelor tipuri de tumori, precum și incidența lor pe sexe și vârstă. Particularitățile microscopice au fost determinate pe secțiuni histologice colorate cu hematoxină-eozină, metoda van Gieson, reacția PAS și impregnare argentică Gömöri.

În 10 cazuri de carcinoame faringo-laringiene am examinat cu metoda imunohistochimică expresia proteinei p 53, utilizând anticorpul monoclonal PB 53-12 comercializat de firma BioGenex și aplicând metoda streptavidin-biotinei. Aceste examinări au fost efectuate la Institutul Național de Oncologie din Budapesta, pentru care îmi exprim și pe această cale mulțumirile.

Rezultate, discuții

Din 419 de tumori faringo-laringiene diagnosticate cele laringiene sunt de aproape trei ori mai frecvente (314 cazuri), față de cele faringiene (105 cazuri). Proportia tumorilor benigne în laringe este de 33,1%, iar în faringe de numai 10,5%.

1. Tumorile faringelui

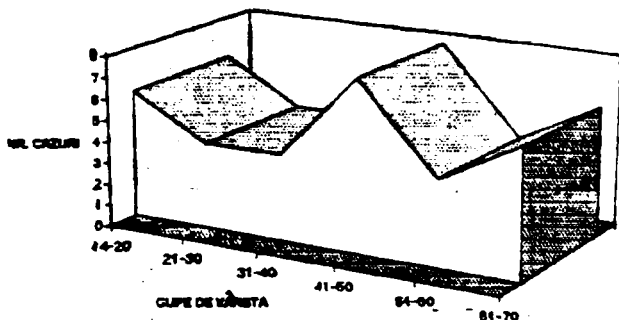
Din cele 105 tumori 94 (89,5%) sunt maligne și 11 (10,5%) sunt benigne. Localizarea lor este următoare:

Localizare	Total	Maligne	Benigne
Rinofaringe	40	34 (85%)	6 (15%)
Oro- și hipofaringe	26	26 (100%)	-
Amigdala palatinală	39	34 (87,2%)	5 (12,8%)

1.1. Tumorile rinofaringelui

Dintre tumorile maligne majoritatea sunt carcinoame (32) și numai 2 sunt limfoame maligne.

Carcinoamele apar de peste două ori mai frecvent la sexul bărbătesc decât la cel feminin (22 resp. 10 cazuri). Din graficul nr.1 rezultă că ele se întâlnesc la orice vârstă, inclusiv la copii și tineri. În privința tipului histologic, predomină cu 78% carcinoamele nediferențiate și numai 22% sunt carcinoame epidermoide mai puțin sau mai bine diferențiate.



Graficul nr.1: Repartizarea carcinoamelor rinofaringiene pe grupe de vârstă.

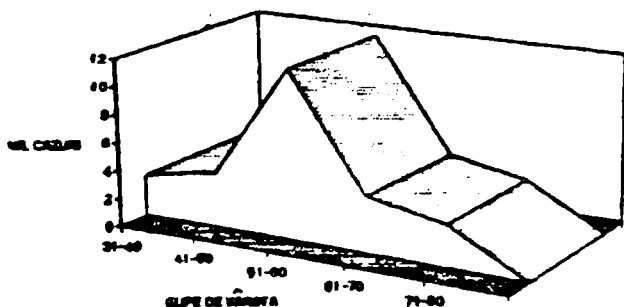
Carcinoamele nediferențiate sunt mai frecvent de tip rotundocelular (53%), mai rar fusocelular (9,3%), respectiv mixt (16%). Aceste carcinoame dau frecvent și timpuriu metastaze limfonodulare submandibulare și latero-cervicale. În cazuistica noastră incidența metastazelor este de 34%, dar la tipul rotundocelular este și mai mare (53%). În majoritatea cazurilor metastazele au fost depistate în timpul diagnosticării tumorii primare, iar în aproape o treime a cazurilor, diagnosticul a fost stabilit din metastazele limfonodulare, tumoarea primară fiind descoperită ulterior.

Cele două cazuri de *limfoame* sunt de tip centroblastic-centrocitic, cu grad mijlociu de malignitate. Ele au apărut la bărbați peste vârsta de 60 de ani.

Tumori benigne. Din cele 6 cazuri 4 sunt angiofibroame, apărute la băieți de 12-14 ani. Într-un caz tumoarea a recidivat la 1,5 ani după prima intervenție. Am mai întâlnit un papilom și un plasmocitom solitar (extramedular).

1.2. Tumori oro- și hipofaringelii

Cele 26 carcinoame apar de peste două ori mai frecvent la bărbați (18 cazuri), între vârstele de 51-60 ani (vezi graficul nr.2).



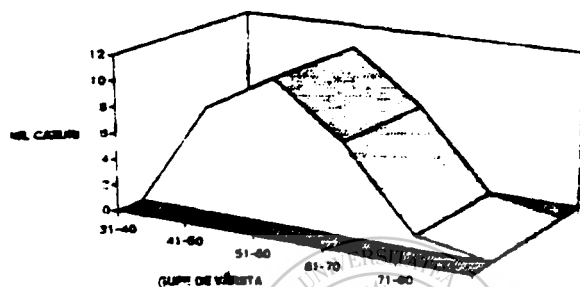
Graficul nr.2: Repartizarea carcinoamelor oro- și hipofaringiene pe grupe de vârstă

Predomină carcinomul epidermoid cu cheratinizare mai mult sau mai puțin exprimată (15 cazuri) față de cele necheratinizate (11 cazuri). Nu am întâlnit tipul de carcinom nediferențiat nazofaringian. Metastază am găsit numai într-un singur caz.

1.3. Tumorile amigdalene

Alături de cele 27 carcinoame (79,4%) sunt relativ frecvente și limfoamele maligne (7 cazuri, 20,6%).

Carcinoamele sunt de nouă ori mai frecvente la bărbați și apar între 40-70 de ani, cu incidența maximă în decada a șasea (vezi graficul nr.3).



Graficul nr.3: Repartizarea carcinoamelor amigdalene pe grupe de vârstă

Tipul cel mai frecvent este carcinomul epidermoid cheratinizat (52%), urmat de cel necheratinizat (37%), iar în trei cazuri am diagnosticat carcinom nediferențiat fuso- respectiv rotundocelular de tip nazofaringian. Metastază, în timpul intervenției chirurgicale, a fost găsit într-un singur caz.

Limfoamele maligne apar la ambele sexe, între 26-71 ani. Trei sunt de tip centroblastic-centroctic, cu grad mijlociu de malignitate, iar 4 sunt cu grad înalt de malignitate (3 centroblastice și 1 imunoblastic).

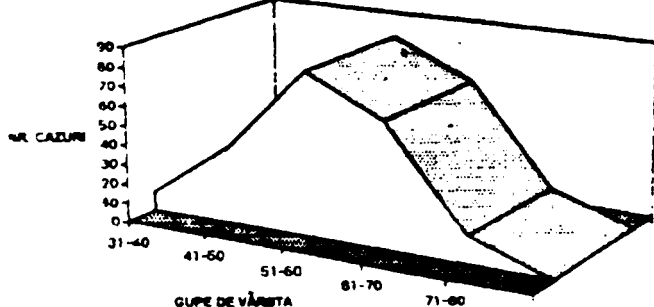
Pintre *tumorile benigne* am găsit două papiloame, două fibroame și un hemangiom capilar.

2. Tumorile laringelui

Din cele 314 cazuri examinate 210 (66,9%) sunt tumori maligne, 104 (33,1%) sunt benigne.

2.1. Tumorile maligne

În materialul nostru am întâlnit numai *carcinoame*, care în 97,6% a cazurilor au apărut la bărbați (205 cazuri). Din graficul nr.4 rezultă că ele au incidența maximă între 51-60 ani și că 70% interesează vârstele cuprinse între 51-70.



Graficul nr. 4: Repartizarea carcinoamelor laringiene pe grupe de vârstă

În privința tipului histologic întâlnim următoarele forme:

carcinom epidermoid	206 cazuri	98%
carcinom nediferențiat	2 cazuri	1%
carcinom adenoid chistic	1 caz	0,5%
carcinom mucoepidermoid	1 caz	0,5%

Carcinomul epidermoid este mai frecvent necheratinizat (48%), mai rar slab cheratinizat (29,1%) și numai în 22,9% apare tipul cheratinizat. În 10 cazuri tipul necheratinizat a apărut pe fondul papilomului laringian; în trei tumoare a fost microinvazivă, constatându-se și o displazie epitelială agravată în vecinătatea procesului neoplazic. Într-unul din aceste cazuri o nouă biopsie, efectuată la șapte luni după prima, a evidențiat deja un carcinom invaziv. Două carcinoame epidermoide cheratinizate corespund tipului verucos (tumoare Ackerman), care are prognostic mai favorabil.

Metastaze limfonodulare cervicale au fost prezente în 9,2% a cazurilor, dar nu am constatat concordanță între gradul de diferențiere a tumorii și incidența metastazelor.

Actualmente se consideră că prognosticul carcinomului laringian depinde de: prezența metastazelor limfonodulare, existența sau absența invaziei vasculare și prezența HPV în celulele tumorale. *Clayman* și colab. (1994) susțin că acele carcinoame în care se poate detecta virusul HPV au prognostic mai rezervat, față de acelea în care nu se poate evidenția acest virus. În afara acestor criterii *Thompson* și colab. (1994) subliniază și importanța prognostică a prezenței eozinofilelor în stroma tumorală. Cu cât infiltratul celular al stromei este mai bogat în eozinofile, cu atât prognosticul tumorii este mai favorabil.



Fig. nr. 1: Carcinom epidermoid bine diferențiat laringian. Imunoreactivitate p 53-pozitivă în celulele de la marginea placardelor tumorale. Mărire 20x

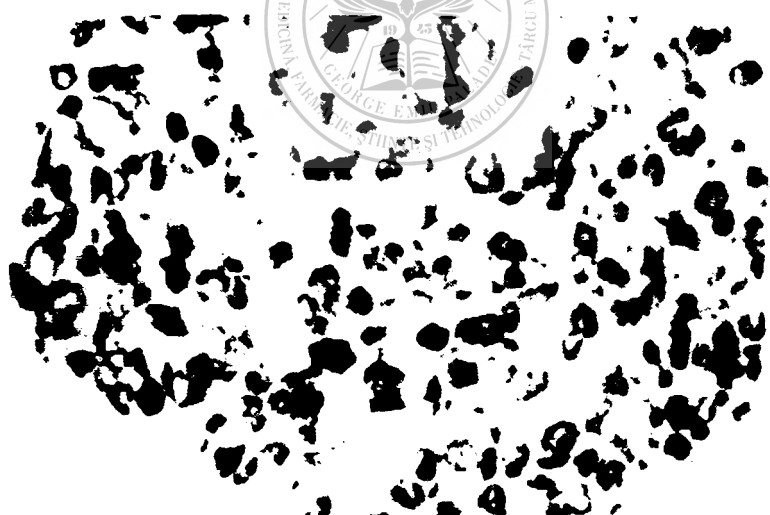


Fig. nr. 2: Carcinom epidermoid slab diferențiat amigdalian. Imunoreactivitate p 53-pozitivă în toate celulele tumorale. Mărire ob. 20x



Fig. nr. 3: Carcinom nediferențiat rinofaringian. Imunoreactivitate p 53- pozitivă doar în unele celule tumorale izolate. Mărire 10x

Carcinomul nediferențiat are în ambele cazuri aspect pseudosarcomatos, fiind constituit din celule alungite, fusiforme, dispuse fascicular. Carcinomul adenoid-chistic (cilindrom) a fost localizat subglotic la o femeie de 54 ani, iar carcinomul mucoepidermoid cu localizare în epiglotă, provine de la un bărbat de 54 ani.

În literatura medicală sunt semnalate ca rarități și alte tipuri de carcinoame, respectiv tumori maligne: carcinom cu celule mici (Shiotani și colab., 1994), tumoare carcinoidă (Ferlito și colab., 1994; Schmidt și colab., 1994), liposarcom (Hurtado și colab., 1994), leiomiiosarcom (Rowe-Jones și colab., 1994), sarcom sinovial (Danninger și colab., 1994).

2.2. Papilomul laringian

Deși este o tumoare benignă, îi acordăm atenție deosebită, deoarece în cazuistica noastră prezintă rată destul de ridicată de malignizare. Din cele 28 cazuri, 26 apar la bărbați între 32-80 ani, iar câte unul la o femeie de 20 și o fetiță de 3 ani. La fetiță tumoarea a recidivat până în prezent de peste zece ori, la intervale de câteva luni și un an.

În 10 papiloame provenite de la bărbați, adică în 35,7% a cazurilor am observat semne de malignizare în zone mai mult sau mai puțin circumscrise, predominând aspectul carcinomului microinvasiv. În alte patru cazuri am remarcat displazia moderată sau agravată a epitelului neotormat pe porțiuni mai restrânse sau mai extinse ale tumorii.

2.3. Tumori benigne

În cazuistica noastră predomină nodulul (polipul) corzii vocale cu 80,8%, urmat de papilomul fără atipii (17,3%). În afara acestora am găsit câte un lipom și condrom. Nodulul corzii vocale apare de trei ori mai frecvent la bărbați și interesează toate vârstele.

3. Expresia proteinei p 53

În cele 10 cazuri examinate am obținut următoarele rezultate:

Localizarea	Tipul cc.	p 53	Obs.
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	+	sub 10% din celule
Rinofaringe	cc. nediferențiat	neg.	
Hipofaringe	cc.epid.necherat.	++	
Hipofaringe	cc.epid.necherat.	+	p 53 + în ep. displ.
Amigdala	cc.epid. slab cherat.	+++	
Amigdala	cc.epid.necherat.	+++	
Laringe	cc.epid.cherat.	+++	
Laringe	cc.epid. slab cherat.	neg.	

Pentru menținerea integrității ADN-ului celular, printre numeroși alți factori, un rol însemnat îi revine și genei supresoare p 53. În celulele normale care proliferază se formează cantități reduse de proteină p 53 (fosfoproteina 53 kD) codificată de această genă. În cursul transformării tumorale a unei celule, datorită tulburărilor de funcție a acestei gene, începe acumularea intranucleară a proteinei p 53 (*Kastan și colab., 1991*). Pierderea funcției supresoare a genei p 53 poate amplifica acțiunea unor oncogene (*Taylor și colab., 1992*). După *Schafer* (1993) transformarea tumorală a celulei are loc în mai multe etape, proces în care intervine pe de o parte activarea oncogenelor și pe de altă parte inactivarea genelor supresoare de tumoare. Mai mulți autori consideră că prezența proteinei p 53 are valoare prognostică. Astfel, *Müller și Borchard* (1993) au constatat în carcinomul gastric o supraviețuire semnificativ mai scurtă atunci când peste 35% a celulelor tumorale au fost p 53 pozitive. Asemenea observații au fost publicate și în cazul carcinomului mamar (*Marchetti și colab., 1993*), a carcinomului de colon, plămân, pancreas etc. *Coltera și colab., (1993)* subliniază rolul disfuncției genei p 53 în geneza cancerului cavității bucale.

Din cele 10 cazuri studiate în 8 am constatat imunoreactivitate pozitivă pentru p 53, iar intensitatea reacției a fost variată și nu prezintă concordanță cu gradul de diferențiere a tumorii. În carcinoamele nediferențiate rinofaringiene mai puțin de 10% a celulelor tumorale prezintă expresie de p 53, iar în carcinoamele epidermoide reacția este mai intensă. În tipul cheratinizat expresia p 53 este evidentă în celulele puțin diferențiate de la periferia placardelor tumorale, iar în tipul necheratinizat toate celulele prezintă pozitivitate.

În două cazuri am observat imunoreactivitatea epiteliului displazic din imediata vecinătate a tumorii, ceea ce indică rolul posibil al disfuncției genei p 53 în procesul de transformare malignă a celulelor epiteliale displazice.

Concluzii

Pe baza studiului efectuat se poate afirma că în laringe tumorile sunt de trei ori mai frecvente decât în faringe. Proporția tumorilor benigne în laringe este de 33%, în faringe de numai 10%. Dintre tumorile maligne în faringe predomină carcinoamele, cu excepția amigdalelor, unde și limfoamele maligne sunt relativ frecvente (peste 20%). Carcinoamele rinofaringelui apar la toate vârstele, inclusiv copii și tineri, de două ori mai frecvent la sexul masculin. Ele sunt în 78% a cazurilor carcinoame nediferențiate, cu capacitate de metastazare timpurie și frecventă. În orofaringe, inclusiv amigdale, și în hipofaringe predomină carcinoamele epidermoide, care metastazează mai târziu.

Carcinomul laringian apare în 98% a cazurilor la bărbați și predomină mult tipul epidermoid. Datorită ratei mari de malignizare, papilomul laringian este o tumoare benignă căreia trebuie să-i acordăm atenție deosebită.

Expresia proteinei p 53 prezintă corelare numai în cazul carcinomului epidermoid: reacția fiind mai intensă în tipul necheratinizat decât în cel cheratinizat. În carcinomul nediferențiat rinofaringian însă intensitatea reacției este foarte slabă (mai puțin de 10% a celulelor tumorale sunt pozitive), deși tumoarea are capacitate proliferativă și metastazantă pronunțată. În acest tip de carcinom, se pare că p 53 nu are valoare prognostică. Expresia p 53 în epiteliul displazic poate să pledeze pentru caracterul preneoplazic al acestei leziuni epiteliale.

Bibliografie

1. *Clayman G.I. et al.*: Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. Arch.Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994, 120, 743-748;

2. *Coltera M.D. et al.*: Markers for the dysplasia of the upper aerodigestive tract. Suprabasal expression of PCNA, p 53 and CK 19 in alcohol-fixed embedded tissue. Amer.J.Pathol. 1992, 141, 817-823;

3. *Danninger R., Huner U., Stammberger H.*: Das Synovialsarkom, ein seltener Tumor des Larynx. Falldarstellung und Differenzialdiagnostische Überlegungen. Laryngorhinootol. 1994, 73, 442-444;

4. *Eckhardt S.*: Klinikai Onkologia. Medicina Kiadó. Budapest, 1977;

5. *Ferlito A. et al.*: Laryngeal paraganglioma versus atypical carcinoid tumor. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1995, 104, 78-83;

6. *Hurtado J.F. et al.*: Primary liposarcoma of the larynx. Case report and literature review Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1994, 103, 315-318;

7. *Marchetti A. et al.*: Mutations of the p 53 Gene in medullary carcinomas of the breast. Pathol.Res.Pract. 1993, 189, 753;

8. *Müller W., Borchard F.*: p 53 expression in gastric carcinomas. A new prognostic marker. Pathol.Res.Pract. 1993, 189, 765;

9. *Rowe-Jones J.M., Solomons N.B., Ratcliffe N.A.*: Leiomyosarcoma of the larynx. J.Laryngol.Otol, 1994, 108, 359-362;

10. *Schafer R.*: General aspect of carcinogenesis. Oncogens and tumor suppressor genes. Pathol.Res.Pract, 1993, 189, 805;

11. *Schmidt H. et al.*: Well differentiated (oncocitoid) neuroendocrine carcinoma of the larynx with multiple skin metastases: A brief report J.Laryngol.Otol. 1994, 108, 272-274;

12. *Shiotani A. et al.*: Primary small cell carcinoma of the larynx Auris Nasus Larynx 1994, 21, 126-131;

13. *Thompson A.C., Bradley P.J., Griffin N.R.*: Tumor-associated tissue eosinophilia and long-term prognosis for carcinoma of the larynx. *Amer.J.Surg.* 1994, 168, 469-471;

14. *xxx* Cancerul ORL. Materiale de documentare și îndrumare metodologică. Inst.Oncol.Cluj-Napoca, 1979;

15. *xxx* (Editorial) p 53 in tumor pathology. Can we trust immunohistochemistry? Revisited. *J.Pathol.* 1994, 172, 1-4.

PATHOLOGY OF HEAD AND NECK TUMORS

1. CHARACTERISTICS OF THE PHARYNGO-LARYNGEAL TUMORS

We have examined 419 laryngeal and pharyngeal tumors. The proportion of benign tumors in the larynx represent 33% and merely 10% in the pharynx. Laryngeal carcinoma occurs in 98% of cases in males with maximum incidence between 51-60 years. In our biopsies the laryngeal papillomas presented malignant transformation in 35.7% of the cases.

The nasopharyngeal carcinomas occur in all aged patients, inclusively in children and adolescents. They are most frequent (78%) undifferentiated carcinomas. In oro- and hypopharynx the majority of carcinomas are of epidermoid type. In palatal tonsils besides squamous carcinomas malignant lymphomas (20.6%) occur as well.

The expression of p 53 protein was very explicit in nonkeratinized squamous carcinomas, and it was weak in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas.

Sosit la redacție: 6.03.1996
