

ACTUALITĂȚI ÎN PATOLOGIA MICROSCOPICĂ A CARCINOAMELOR FARINGIENE DATE BIBLIOGRAFICE ȘI OBSERVAȚII PERSONALE

J. Jung

Cancerul faringelui reprezintă aproximativ 1,9—3⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne și 43—45⁰/₁₀₀ din tumorile cu localizare în sfera O.R.L. (Eichner și Behbehani 1980, Ghilezan 1979, Tamburlini 1979). Dintre aceste tumori carcinomul epifaringelui a fost aprofundat studiat în ultimii ani, datorită etiologiei posibil virale, cu herpesvirusul Epstein-Barr (de The 1975), a incidenței crescute la persoane cu deficit antigenic în sistemul HLA-B (Simons 1975) și a răspândirii geografice extrem de curioase. În Europa și America al reprezintă 0,3—1⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne, în unele țări africane (Kenia, Sudan, Uganda) și în special în sud-estul Chinei, însă, ajunge la 13—15⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne și 30—40⁰/₁₀₀ din cancerele căilor aerodigestive superioare. În zona Hong-Kongului frecvența lui este de 34,5 la 100000 locuitori, iar în zona Singapore de 40,2 la 100000 locuitori (Muir 1975). La Institutul Oncologic Cluj-Napoca această tumoare reprezintă 2⁰/₁₀₀ din toate tumorile maligne și 21⁰/₁₀₀ din tumorile cu localizare în sfera O.R.L. (Tamburlini 1979). Cancerul orofaringian, inclusiv cel amigdalian, reprezintă aproximativ 1⁰/₁₀₀ din tumorile maligne și 15⁰/₁₀₀ din cele cu localizare O.R.L. iar cel hipofaringian 0,6—1⁰/₁₀₀, respectiv 7—10⁰/₁₀₀.

În ultimele două decenii s-au obținut rezultate remarcabile în privința etiopatogenezei, epidemiologiei și a factorilor care influențează rata de supraviețuire a carcinomului rinofaringian. Față de aceste rezultate, examinările histopatologice au rămas în urmă, din cauza multiplicității tipurilor microscopice și a divergențelor de definiții, de terminologie (Shanmugaratnam și colab. 1979). În funcție de răspunsul lor la radioterapie, inițial aceste tumori au fost încadrate în două grupe: 1. carcinom epidermoid cheratinizat, și 2. carcinomul epidermoid anaplastic (Yeh 1962, Huang 1980). Clasificarea O.M.S. (Shanmugaratnam și Sobin 1978) distinge următoarele tipuri: 1. cc. epidermoid cheratinizat, 2. cc. epidermoid necheratinizat, și 3. cc. nediferențiat tip nazofaringian, inclusiv cc. limfopitelial (tumora Schmincke). Studiile lui Meyer și Wang (1971) și Chen și Fletcher (1971) au evidențiat prognosticul mai nefavorabil al cc. epidermoid cheratinizat, iar examinările mai recente ale lui Dickson (1983) și Hwang (1983) au demonstrat corelația strinsă între tipul microscopic al tumorii și rata de supraviețuire a bolnavilor. Pe baza unui studiu efectuat pe 494 cazuri de cc. epifaringiene, Hsu și colab. (1987) din Taiwan au ajuns la concluzia că din punct de vedere prognostic și terapeutic tipizarea O.M.S. este insuficientă, și au propus o nouă clasificare, a cărei valoare practică este demonstrată de diferențele în rata de supraviețuire a tipurilor descrise de ei. Acești autori delimitează următoarele forme:

— cc. epidermoid cheratinizat (KS: keratinizing squamous cell carcinoma)

— cc. fusocelular (SP: spindle cell carcinoma)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

— cc. rotundocelular (RC: round cell carcinoma)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

— cc. cu celularitate mixtă (fuso- și rotundocelulară)

tipul A: cu anaplazie pronunțată

tipul B: cu anaplazie moderată

Avînd în vedere actualitatea problemei și noile criterii de clasificare microscopică, ne-am propus să analizăm retrospectiv, pe un material biopsic, carcinoamele epi- și hipofaringiene.

Material și metodă

Prezentul studiu cuprinde 141 cazuri de carcinoame epi- și hipofaringiene, care au fost diagnosticate și tipizate conform clasificării O.M.S. la laboratorul de anatomie patologică din Tîrgu-Mureș, între anii 1977—1987. În prima parte a lucrării analizăm repartizarea acestor cazuri pe sexe și grupe de vîrstă, iar în partea a doua reexaminăm materialul biopsic, tipizînd fiecare caz pe baza clasificării microscopice propuse de Hsu și colab. în 1987. În acest scop au fost resecționate fragmentele incluse în parafină, secțiunile au fost colorate cu hematoxilină-eozină, metoda van Gieson, și au fost impregnate cu argint după metoda Gömöri. În 39 cazuri de cc. epifaringiene (diagnosticate între 1938—1987) am urmărit și particularitățile de metastazare ale acestei tumori, îndeosebi în funcție de tipul microscopic. În fine am urmărit și rata de supraviețuire, de asemenea în funcție de tipul microscopic al tumorii.

Rezultate

Din cele 141 cazuri 88 sînt carcinoame epifaringiene și 53 carcinoame hipofaringiene.

1. Repartizarea cazurilor pe sexe și grupe de vîrstă

Din cele 88 cc. epifaringiene 56 provin de la bărbați și 32 de la femei, raportul dintre cele două sexe (B:F) fiind de 1,75:1. La bărbați vîrsta medie este de 51,8 ani, cu limitele de 16—79 ani, iar la femei 46,2 ani, cu limitele de 18—75 ani. Din graficul nr. 1 rezultă că incidența maximă, la ambele sexe, se situează în decada a 6-a a vieții, dar 21,6% din cazuri interesează vîrstele sub 40 de ani.

Din cele 53 de cc. hipofaringiene 45 provin de la bărbați, și numai 8 de la femei, raportul B:F fiind de 5,6:1. Vîrsta medie la bărbați este de 56,4 ani, cu limitele de 40—77 ani, iar la femei 64,0 ani, cu limitele de 51—74 ani. Din graficul nr. 2 rezultă că incidența maximă la bărbați este între 41—50 și 61—70 ani, iar la femei numai între 61—70 ani.

Spre deosebire de cc. epifaringian, cel hipofaringian nu se întâlnește sub 40 ani la bărbați, respectiv 50 ani la femei.

2. Tipurile microscopice ale cc. epi- și hipofaringian

După reexaminarea cazurilor noastre, diferitele tipuri microscopice ale carcinoamelor sînt redată după incidența lor procentuală în tabelul nr. 1 de mai jos:

Tipul microscopic	Incidența procentuală	
	epifaringe	hipofaringe
Cc. epidermoid cherat. KS	6,81	71, 7
Cc. fusocelular: SP-A	21,59	7,54
SP-B	12,50	34,09
		3,77
		11,31
Cc. rotundoelular: RC-A	20,45	3,77
RC-B	12,50	32,95
		5,66
		9,43
Cc. tip mixt: mixt-A	22,72	7,54
mixt-B	3,40	26,12
		—
		7,54

Cc. *epidermoid cheratinizat* este în general puțin diferențiat, cu cornificare de intensitate variată.

Cc. *fusocelular (SP)* este format în mare parte din celule ovale și fusiforme, dispuse în placarde și cordoane, amintind uneori un aspect fibrosarcomatos. În tipul A celulele sînt voluminoase, polimorfe, cu nucleii hiperchromi și anaplazie pronunțată. În tipul B polimorfismul, anaplazia celulară este mai moderată, nucleii sînt mai săraci în cromatină.

Cc. *rotundoelular* este format din celule mari, rotunde, cu nucleii în general săraci în cromatină, uneori cu aspect vacuolizat și cu nucleoli proeminenți. În tipul A polimorfismul nuclear este mai pronunțat, în schimb în tipul B insulele tumorale sînt mai frecvent infiltrate cu limfocite, oferind aspectul caracteristic al cc. limfoepitelial (*Schmincke*). În carcinoamele rotundoelulare se găsesc în număr, redus și celule fusiforme și ovale.

Cc. *tip mixt* este format din celule rotunde, fusiforme și chiar poliedrice, iar în funcție de gradul anaplaziei se disting de asemenea cele două tipuri, A și B.

3. Metastazarea carcinomului epifaringian

Urmărind particularitățile procesului de metastazare în 39 cazuri, examinate între anii 1983—1987, remarcăm faptul că metastazele limfonodulare cervicale apar timpuriu în 33% a cazurilor și se extind la mai mulți limfonoduli într-un interval de timp relativ scurt. În unele cazuri metastazele au precedat apariția simptomelor locale produse de tumoarea primară. Astfel, la o femeie de 47 ani metastazele au fost diagnosticate cu aproape 2 ani înaintea descoperirii tumorii primare epifaringiene, deși au fost efectuate mai multe biopsii din diferite zone ale rino-faringelui și din amigdalele palatinale. Acest caz demonstrează că me-

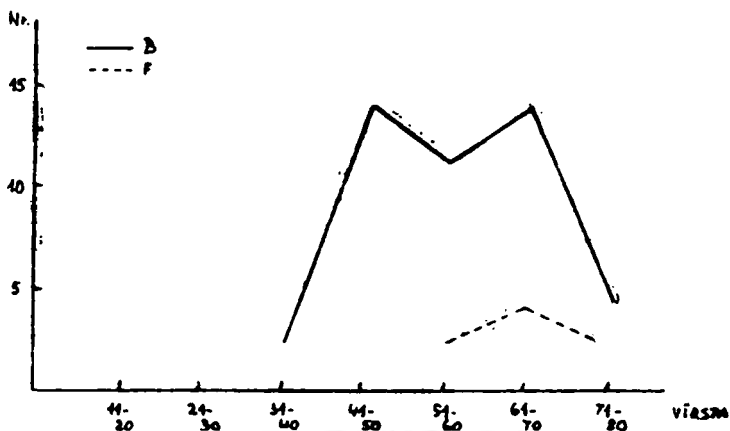


Fig. nr. 1: Repartizarea pe sexe și grupe de vîrstă a carcinoamelor epifaringiene

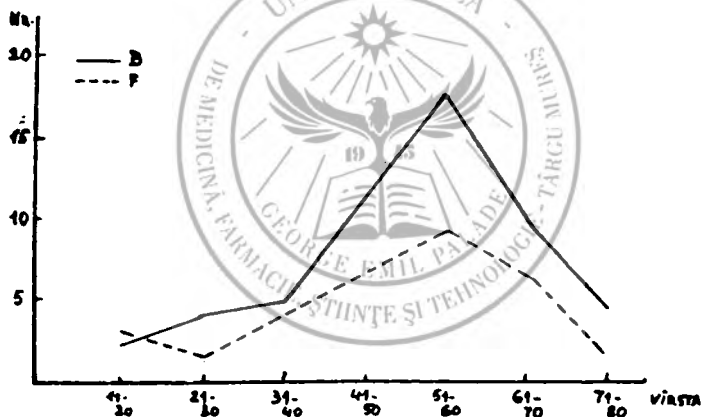


Fig. nr. 2: Repartizarea pe sexe și grupe de vîrstă a carcinoamelor hipofaringiene

tastazele unui carcinom epifaringian pot să apară foarte timpuriu, ele pot fi repetate și extinse chiar atunci cînd tumoarea primară nu este încă decelabilă clinic, respectiv este încă de mărime microscopică.

În cazuistica noastră metastazele limfonodulare cervicale timpurii au apărut cel mai frecvent în carcinomul rotundocelular, într-o proporție de 66%, urmat de carcinomul mixt cu 33% și carcinomul fusocelular cu 21%, raportat la numărul fiecărui tip de carcinom. În tipurile cu anaplasie pronunțată metastazele timpurii sînt mai frecvente decît în cele cu anaplasie moderată. Astfel, frecvența metastazelor pe diferite tipuri se prezintă în felul următor: RC-A 77,77%, RC-B 33,33%, SP-A 23,07%, SP-B 16,66% și mixt A 33,33%.

4. Rata de supraviețuire

Datele cu privire la supraviețuire în 27 cazuri decedate cu cc. epifaringian și 26 cazuri cu cc. hipofaringian sînt redade în tabelul nr. 2:

Tabelul nr. 2

Supraviețuire în ani	Cc. epifaringian			Cc. hipofaringian		
	KS	Tipuri A	Tipuri B	KS	Tipuri A	Tipuri B
0—1	2	10	1	13	5	2
1—2	—	5	2	3	1	1
2—3	—	3	3	—	—	—
3—4	—	—	—	—	—	—
4—5	—	—	—	—	—	—
peste 5	—	—	—	—	—	—
Total	2	19	6	17	6	3

Dintre bolnavii cu cc. epifaringian 50% au decedat în primul an după diagnosticarea tumorii, în alte 25% a cazurilor moartea a survenit în primii 2, respectiv 3 ani. La bolnavii decedați în primul an predomină tipurile A ale carcinomului nediferențiat și cc. epidermoid cheratinizat. Dintre bolnavii cu cc. hipofaringian 77% au decedat în primul an, predominînd net cc. epidermoid cheratinizat, urmat de tipurile A ale cc. nediferențiat.

Discuții

Studiul nostru evidențiază unele aspecte particulare ale tumorilor analizate. Astfel, cc. epifaringian interesează cu aproape aceeași frecvență ambele sexe, iar cel hipofaringian se întâlnește de peste cinci ori mai frecvent la bărbați. Există diferențe semnificative și în privința vârstei. Cc. epifaringian apare relativ frecvent (21%) la vîrstele sub 40 de ani, respectiv chiar în a doua și a treia decadă a vieții, în schimb cc. hipofaringian se întâlnește numai peste 40 de ani.

În privința tipurilor microscopice există de asemenea diferențe semnificative. În epifaringe predomină carcinoamele nediferențiate, cel epidermoid cheratinizat reprezintă doar 7%. În hipofaringe predomină cu 72% cc. epidermoid cheratinizat, urmat de diferitele tipuri ale cc. nediferențiat într-o proporție mult mai redusă.

Clasificarea microscopică a lui Hsu și colab. are importanță prognostică, deoarece există o corelație semnificativă între tipul histologic al tumorii și rata de supraviețuire. În materialul acestor autori supraviețuirea se prezintă astfel: în cc. epidermoid cheratinizat supraviețuirea de 5 ani este de 21%, în tipul SP-A 35%, în tipul SP-B 60,5% în tipul RC-A 33,3%, în tipul RC-B 71,8%, în tipul mixt-A 38,8% și în tipul mixt-B 60%.

Rata de supraviețuire nu depinde numai de tipul microscopic al tumorii, ci și de stadiul clinic al procesului. Corelînd tipurile histologice cu stadiile clinice, valorile ratei de supraviețuire se prezintă în felul următor:

— pentru cc. epidermoid cheratinizat stadiul I și II 56,3 %, stadiul III 21,9 % și stadiul IV 0 %,

— pentru tipurile A ale carcinoamelor nediferențiate stadiul I și II 66,7 %, stadiul III 32,8 % și stadiul IV 17 %,

— pentru tipurile B ale carcinoamelor nediferențiate stadiul I și II 89 %, stadiul III 66 % și stadiul IV 32 %.

Pe baza acestor observații se pot distinge trei grade de malignitate ale carcinoamelor epifaringiene și hipofaringiene:

— cc. cu grad înalt de malignitate: KS

— cc. cu grad intermediar de malignitate: SP-A, RC-A, mixt-A

— cc. cu grad scăzut de malignitate: SP-B, RC-B, mixt-B

În materialul nostru repartizarea carcinoamelor epi- și hipofaringiene în funcție de gradul de malignitate histologică se prezintă în felul următor:

	<u>Epifaringe</u>	<u>Hipofaringe</u>
cc. cu grad înalt de malignitate	6,81 %	71, 7 %
cc. cu grad intermediar de malignitate	64,77 %	18,86 %
cc. cu grad scăzut de malignitate	28,40 %	9,43 %

În concluzie, în epifaringe predomină carcinoamele cu grad intermediar de malignitate — cu aproape 2/3 a cazurilor —, iar cele cu grad înalt de malignitate sînt rare. În hipofaringe însă, predomină cele cu grad înalt de malignitate, și sînt rare cele cu grad scăzut de malignitate.

Prognosticul carcinomului hipofaringian este mult mai rezervat decît cel al epifaringelui, ceea ce se datorează frecvenței mult mai mari a tipului cu grad înalt de malignitate. În cazul carcinoamelor nediferențiate ale epifaringelui mortalitatea a fost mai ridicată și mai timpurie în tipurile SP-A și mixt-A. În stadiile III-IV rata de supraviețuire este de două, respectiv trei ori mai scăzută decît în stadiile I și II.

Carcinoamele epifaringiene metastazează într-o treime a cazurilor foarte timpuriu. Uneori metastazele pot preceda simptomatologia produsă de tumoarea primară.

Bibliografie

1. Chen K. Y., Fletcher G. H.: Radiology (1971), 99, 165; 2. Dickson R. I.: Laryngoscope (1981), 91, 333; 3. Eichner H., Behbehani A. A.: Fortschr. Med. (1980), 98, 1774; 4. Ghilezan N.: Cancerul rinofaringian. În vol.: Cancerul O.R.L. al Inst. Oncol. Cluj, 1979, vol. 4, 132; 5. Hwang H. N.: Radiology (1983), 149, 305; 6. Hsu H. C., Chen C. L., Hsu M. N., Lynn T. C., Tu S. M., Huang S. C.: Cancer (1987), 59, 945; 7. Huang S. C.: Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. (1980), 6, 401; 8. Meyer J. R., Wang C. C.: Radiology (1971), 100, 385; 9. Muir C. S.: Bull. Cancer (1975), 62, 251; 10. Shanmugaratnam K., Sobin L. H.: Classification histologique internationale des tumeurs, No. 19, OMS-Genève, 1978; 11. Shanmugaratnam K., Chan S. H., The G.: Cancer (1979), 44, 1029; 12. Simons M. J., Wee G. B., Say N. E., Chan S. H., Shanmugaratnam K., The G.: Lancet (1975), 1, 142; 13. Tamburlini S.: Cancerul rinofaringelui. În vol.: Cancerul O.R.L. al Inst. Oncol. Cluj, vol. 4, 1979; 14. The G.: Bull. Cancer (1975), 62, 265; 15. Yeh S.: Cancer (1962), 15, 895;