

METÁSTASE LINFONODAL DE CARCINOMA ESPINOCELULAR CUTÂNEO: RELATO DE CASO

LYMPH NODE METASTASIS FROM CUTANEOUS SPINOCELLULAR CARCINOMA: CASE REPORT

ILANNA DE LUNA YAMASHITA¹, MURILO DE OLIVEIRA LIMA CARAPEBA², BEATRIZ FREITAS FILITTO³, CRISTHIANA KISE SAITO⁴, RAFAEL SADAQ SOARES HARA⁵, MARILDA APARECIDA MILANEZ MORGADO DE ABREU^{6*}

1. Graduação em Medicina pela Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE (2021). Residente em Dermatologia no Hospital Regional de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil; 2. Professor Mestre da Disciplina de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista/Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil; 3. Especialista em Dermatologia, médica em Clínica Particular, Presidente Prudente, SP, Brasil; 4. Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Catanduva – UNIFIPA (2019). Residente em Dermatologia no Hospital Regional de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil; 5. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE); 6. Professora Pós-Doutora da Disciplina de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista/Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.

* Rua São Paulo, nº 1949, Centro, Dracena, São Paulo, Brasil. CEP: 17900-000. marilda@morgadoabreu.com.br

Recebido em 02/02/2024. Aceito para publicação em 18/02/2024

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) é um câncer de pele maligno que se origina de células espinhosas e pode se espalhar para outras partes do corpo. É o segundo câncer de pele mais comum, geralmente afetando pessoas com mais de 50 anos, mais frequentemente homens de pele clara devido à exposição ao sol e ao tabagismo. Fatores de risco incluem exposição solar excessiva, imunossupressão, predisposição genética e inflamações crônicas da pele. Apresenta fatores de risco bem definidos, manifestações clínicas variadas e tratamento diversificado, sendo fundamental o diagnóstico precoce para um melhor prognóstico. Metástases são raras, mas podem ocorrer em casos de alto risco. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para melhor resposta a terapêutica instituída. Será explorado um caso de metástase de CEC cutâneo, enfatizando suas características clínicas, diagnóstico, fatores prognósticos e abordagens terapêuticas descritas na literatura atual.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma de células escamosas, relatos de casos, metástase neoplásica, neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant skin cancer that originates from spiny cells and can spread to other parts of the body. It is the second most common skin cancer, generally affecting people over 50, more often men with fair skin due to sun exposure and smoking. Risk factors include excessive sun exposure, immunosuppression, genetic predisposition, and chronic skin inflammation. In summary, SCC is a common skin cancer, with well-defined risk factors, varied clinical manifestations and diverse treatment, with early diagnosis being essential. for a better prognosis. Metastases are rare but can occur in high-risk cases. Early diagnosis and treatment are essential for a better response to established therapy as well as a better patient prognosis. We will explore an exemplary case of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma, emphasizing its clinical

characteristics, diagnosis, prognostic factors and therapeutic approaches described in current literature. This will provide a comprehensive understanding to the clinical scenario.

KEYWORDS: Carcinoma squamous cells, case reports, neoplasm metastasis, skin neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma tem registrado um aumento significativo na sua incidência nas últimas décadas, tanto no Brasil quanto em todo o mundo.^{1,2} O carcinoma cutâneo não melanoma é a neoplasia mais prevalente no território brasileiro, representando aproximadamente 30% de todos os casos de tumores malignos registrados no país. Apresenta taxas significativas de cura quando diagnosticado e tratado de maneira precoce^{1,2,3,4}. Embora seja o tipo de câncer de pele mais frequente e associado a um menor índice de mortalidade, a ausência de tratamento adequado pode resultar em mutilações substanciais^{1,2,4}.

Frequentemente afeta indivíduos com mais de 40 anos, sendo pouco frequente em crianças e pessoas de ascendência afrodescendente, a menos que já possuam condições dermatológicas preexistentes. No entanto, devido à exposição constante dos jovens aos raios solares, tem-se observado uma redução na faixa etária média dos pacientes⁵.

Os fatores de risco incluem pele clara, sensibilidade à radiação solar, antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma cutâneo e doenças dermatológicas prévias^{6,7}. O carcinoma cutâneo não melanoma manifesta-se em diferentes tipos de tumores dentre eles estão os carcinomas basocelular, que é o subtipo mais comum e responde por cerca de 75% dos casos, e o carcinoma espinocelular (CEC)⁸, que abrange aproximadamente 20% dos diagnósticos. O CEC tem origem na camada escamosa da epiderme e sua

principal base molecular é associada à mutação do gene p53. Esse tipo de tumor pode se desenvolver em qualquer área da pele exposta ao sol, uma vez que a radiação ultravioleta (UV) solar é seu principal fator de risco etiológico^{9;10}. Outros fatores de risco incluem pele, olhos e cabelos claros, imunossupressão, exposição a agentes químicos, infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), úlceras crônicas, queimaduras e tabagismo. O diagnóstico suspeito pode ser feito clinicamente e confirmado por meio de exame histopatológico¹¹. No exame pode apresentar baixo comportamento metastático, sendo considerado episódios raros tanto as metástases linfonodal quanto hematogênicas.

Apesar dos cânceres de pele não melanoma representarem o tipo de câncer de pele mais diagnosticado em todo o mundo, as metástases são eventos raros, havendo poucos relatos⁴.

A exposição à radiação ultravioleta emerge como o principal fator de risco ambiental associado à sua gênese. Além de aspectos comportamentais, como exercício profissional exposto ao sol, atividade rural e queimaduras solares na juventude^{6;7}.

De relevância, entre 30% e 75% dos casos esporádicos estão associados à mutação do gene patched hedgehog, embora outras alterações genéticas também sejam descritas^{14;15;16;17}. A neoplasia é frequentemente identificada simultaneamente com lesões cutâneas relacionadas à exposição solar crônica, como queratoses actínicas, lentigos solares e telangiectasias faciais¹⁸.

Apesar dos cânceres de pele não melanoma representarem o tipo de câncer de pele mais diagnosticado em todo o mundo, as metástases são eventos raros, havendo poucos relatos disponíveis na literatura científica. Este estudo tem como objetivo relatar um caso de uma paciente com metástase linfonodal de um carcinoma espinocelular cutâneo de rápida progressão, para que outros profissionais estejam aptos a reconhecer os sinais e sintomas clínicos, possibilitando a melhoria das taxas de morbimortalidade.

2. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 95 anos, hipertensa, procurou atendimento dermatológico com queixa de surgimento, há 3 meses, de lesão nodular em axila direita, com rápido crescimento radial, associada a intensa dor local, gerando prejuízo e dificuldade de mobilidade do membro superior acometido. A paciente negava história familiar de lesões semelhantes ou trauma local prévio. Apresentava histórico de exérese há 1 ano de lesão em antebraço direito com resultado histopatológico compatível com CEC invasivo (Figura 1). A lesão foi excisada com margens livres. Negava exposição a produtos químicos. Não havia recebido nenhum tratamento para a atual lesão.

Ao exame dermatológico, apresentava uma tumoração subcutânea de consistência endurecida, não móvel, aderida a planos profundos, de limites mal

delimitados, medindo e aproximadamente 8,0 cm x 5,0 cm, em axila direita (Figura 2).



Figura 1.CEC invasivo em antebraço antes de exérese cirúrgica.



Figura 2.Tumoração subcutânea endurecida em axila

A paciente foi submetida, sob anestesia local, à uma punção aspirativa por agulha fina da tumoração e os achados citopatológicos foram sugestivos de CEC. A paciente realizou exames de imagem complementares para estadiamento, com ausência de metástases em outros sítios anatômicos e optado por tratamento radioterápico, devido o seu performance status e risco cirúrgico.

3. DISCUSSÃO

O CEC é tumor maligno, constituído por proliferação atípica de células espinhosas, de caráter invasor, podendo dar origem a metástases. É o segundo câncer cutâneo mais comum e 90% dos CECs apresentam um prognóstico favorável, podendo ser curados com tratamento cirúrgico precoce, terapia fotodinâmica, ou curetagem e eletrocagulação. No entanto, em aproximadamente 4-5% dos casos, a doença progride localmente, tornando-se irresssecável ou metastática. Nessas situações, é necessário recorrer a abordagens terapêuticas alternativas, como radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente,

imunoterapia^{19;20;21}. São fatores de risco: condições de exposição maior às radiações UV, constituição mais suscetível às radiações UV, pele clara, olhos claros e cabelos ruivos, albinismo ou condições genéticas que conferem maior suscetibilidade às radiações UV por defeitos na reparação do DNA, como o xeroderma pigmentoso^{22;23}. O CEC corresponde a cerca de 15% das neoplasias epiteliais malignas. Pode ocorrer em pele normal, mas frequentemente tem origem na queratose solar, leucoplasia, radiodermite crônica, úlceras crônicas e cicatrizes de queimadura²⁴.

Ocorre geralmente no sexo masculino, por maior exposição a agentes cancerígenos como exposição solar e fumo. É importante destacar que os CECs apresentam uma das mais elevadas taxas de mutações tumorais em comparação com outros tipos de câncer, o que contribui para aumentar sua imunogenicidade. Essa imunogenicidade é resultado da expressão de neoantígenos tumorais, mutações genéticas ou ativação de genes virais^{25;26;27}. Ocorre mais frequentemente em lábio inferior, orelhas, face, couro cabeludo, dorso das mãos, mucosa bucal e genitália externa. Na pele, há, inicialmente, área queratósica infiltrada e dura ou um nódulo. A lesão aumenta gradualmente e ulcera-se. Na evolução, pode adquirir aspecto de ulceração com infiltração na borda ou tornar-se vegetante ou córnea. Também pode apresentar-se como corno cutâneo²⁸.

As metástases podem ocorrer após meses ou anos. São mais comuns e precoces nos carcinomas das mucosas, dorso das mãos e cicatrizes das queimaduras. São raras nos carcinomas da face que começam com queratose solar. As metástases ocorrem nos tumores considerados de alto risco. Existem critérios que configuram esses tumores por meio de características intrínsecas ao tumor e características ditas extrínsecas. São características de alto risco intrínsecas: Tumores maiores de 2 cm e profundos. Dados da literatura apontam que em profundidade menor de 2 mm é rara a metastatização²². As lesões com invasão do subcutâneo representam lesões de alto risco de metastatização. Lesões localizadas nas pálpebras e orelhas metastatizam em cerca de um terço dos casos. Lesões espessas na região parótida também são lesões de alto risco de metastatização. São também localizações que configuram alto risco o couro cabeludo, a fronte, as têmporas, o nariz, o dorso das mãos, o pênis e o escroto. As lesões de lábio e de mucosas genitais também são de alto risco. As úlceras de Marjolin, que são CECs surgidos em áreas de cicatriz ou inflamação crônica, também são lesões de alto risco com metastatização em torno de 30% dos casos. Tumores menos diferenciados e com invasão perineural apresentam alto risco também²⁹. Em estudos em que se analisou o prognóstico em relação ao diâmetro dos nervos acometidos pelo tumor, verificou-se que quando a invasão perineural ocorre em nervos com diâmetro menor de 0,1 mm não há evolução a óbito, mas quando os nervos acometidos têm diâmetros maiores, a evolução fatal ocorre em

cerca de 32% dos doentes. Por esse motivo, quando ao exame clínico o doente com CEC apresenta sinais de acometimento neural como dor local, disestesias, contrações musculares, alterações visuais, esses sinais e sintomas indicam mau prognóstico, pois significam invasão de nervos de maior diâmetro³⁰. São características extrínsecas ao tumor de alto risco determinadas condições dos doentes, especialmente condições de imunossupressão por terapêutica imunossupressora prolongada em transplantados ou portadores de doença autoimunes, doenças hematológicas malignas e infecções pelo HIV^{31;32;33}.

A maioria dos pacientes com neoplasias manifestadas apresenta lesões simples que podem ser eficazmente tratadas com cirurgia, muitas vezes complementadas com radioterapia. No entanto, nas formas localmente avançada ou metastática, ou em tumores ou doentes sem condições cirúrgicas, pode ser feito tratamento radioterápico. Em CECs com metástases em linfonodos, é necessária a linfadenectomia e radioterapia complementar. E em casos muito avançados, não passíveis de tratamento cirúrgico ou radioterápico, utiliza-se o esquema quimioterápico^{34;24}. Os quimioterápicos mais empregados são: a cisplatina, a carboplatina, o metotrexato, a ciclofosfamida, o 5-fluoruracil e a bleomicina. Atualmente também se utiliza cetuximabe, anticorpo quimérico monoclonal IgG 1 que inibe o EGFR. Atualmente, a terapia com inibidores de PD-1, como o cemiplimabe e o pembrolizumabe, se tornou o padrão de tratamento para pacientes com CEC cutâneo localmente avançados e metastáticos^{35;36;37;38}.

4. CONCLUSÃO

As metástases de CECs cutâneos são raras, sendo o seu diagnóstico e tratamento ainda um desafio para o médico assistente. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para melhor resposta a terapêutica instituída, assim como para melhoria das taxas de morbi-mortalidade.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Que SKT, Zwald FO, Chrysalyn DS. Cutaneous squamous cell carcinoma Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:237-47.
- [2] Bonerandi JJ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *JEADV* 2011, 25 (5):1–51.
- [3] GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>
- [4] INCA. Instituto Nacional do Inca. Câncer de pele não melanoma. Ministério da Saúde 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>.

- [5] SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Cuidados diários com a pele. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/cuidados-diarios-com-a-pele/>.
- [6] Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993; 3:395-401.
- [7] Kyrgidis A, Tzello TG, Vahtsevanos K, *et al.* New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res.* 2010; 159:545-56
- [8] Szklo AS, Almeida LMD, Figueiredo V, *et al.* Comportamento relativo à exposição e proteção de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. *Cadernos de Saúde Pública.* Rio de Janeiro, abr. 2007.
- [9] Castro IA. Expressão da proteína p53 em diferentes níveis de fotoenvelhecimento da pele. Repertório digital Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/12621>
- [10] Wunsch FV, Gattás GJF. Biomarcadores moleculares em câncer: Implicações para a pesquisa epidemiologia e a saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública,* Rio de Janeiro 2001; 17(3): 467-480.
- [11] World Health Organization. Oral health survey: basic methods. 4th ed. Geneva: ORH EPID: 1997. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de Câncer: Câncer de pele não melanoma. [acesso 21 jan. 2023] Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ nao_melanoma.
- [12] Kopke LFF, Schmidt SM. Carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol.* 2002; 77:249-82
- [13] Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology.* 1998; 32:393-8
- [14] Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2009; 35:1311-23.
- [15] Greinert R. Skin cancer: new markers for better prevention. *Pathobiology.* 2009; 76:64-81.
- [16] Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007; 157(Suppl 2):47-51.
- [17] Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006; 154 Suppl 1:5-7
- [18] CHINEM, V. P.; MIOT, H. A. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais brasileiros de dermatologia,* 2011; 86(2):292–305.
- [19] Weber MB, Ferreira IG, Ferreira LO, *et al.* Advanced squamous cell carcinoma and immunotherapy: new therapeutic perspectives. *Surgical and Cosmetic Dermatology* 2021; 13:1–11.
- [20] Ascierto PA, Garbe C. Updates and new perspectives in nonmelanoma skin cancer therapy: highlights from "Immunotherapy Bridge". *Immunotherapy* 2020; 12(3):167-74.
- [21] Barrios DM, Do MH, Phillips GS, *et al.* Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(5):1239-53.
- [22] Parekh V, Seykora JT. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2017; 37(3):503-25.
- [23] Hall ET, Fernandez-Lopez E, Silk AW, *et al.* Immunologic characteristics of nonmelanoma skin cancers: implications for immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020; 40:1-10.
- [24] Garcia-Zuazaga, J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv. Dermatol* 2008; 24:33-57.
- [25] Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, *et al.* The role of the immune system in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(8):1-22.
- [26] Habib LA, Wolkow N, Freitag SK, *et al.* Advances in immunotherapy and periocular malignancy. *Semin Ophthalmol.* 2019; 34(4):327-33.
- [27] Paulson KG, Lahman MC, Chapuis AG, *et al.* Immunotherapy for skin cancer. *Int Immunol.* 2019; 31(7):465-75.
- [28] The Skin Cancer Foundation: Skin Cancer Facts & Statistics: Nonmelanoma skin cancer. [acesso 11 mar. 2023] Disponível em: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/>
- [29] Brougham, ND, Dennett, ER, Cameron R. *et al.* The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *Journal of surgical oncology,* 2012; 106(7):811-815.
- [30] Tutela RR, Granick M, Benevenia J. Marjolin's ulcer arising in a pressure ulcer. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17(9):462-7.
- [31] Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the skin. *Annals of surgery,* 1921; 73(2):141-160.
- [32] Van Lee C B, Roorda, BM, Wakkee, M, *et al.* Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *British Journal of Dermatology* 2019; 181(2): 338-343.
- [33] Ermertcan AT, Hhellings PW, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: nonsurgical treatment. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am* 2012; 20(4): 445- 454.
- [34] Misiakos EP, Damaskou V, Koumariou A, *et al.* A giant squamous cell carcinoma of the skin of the thoracic wall: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017; 11:136.
- [35] Habib LA, Wolkow N, Freitag SK, *et al.* Advances in immunotherapy and periocular malignancy. *Semin Ophthalmol.* 2019; 34(4):327-33.
- [36] Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, *et al.* Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(5):1239-53.
- [37] Yanagi T, Kitamura S, Hata H. Novel therapeutic targets in cutaneous squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2018; 8:79

- [38] Ascierto PA, Schadendorf D. Update in the treatment of non-melanoma skin cancers: the use of PD- 1 inhibitors in basal cell carcinoma and cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022; 10(12).