

# Carcinoma basalóide escamoso da laringe: Experiência de 16 anos do serviço de ORL do IPO-LFG

Nuno O'Neill Mendes • Daniela Serras • João Seixas • Mafalda Oliveira • José Cabeçadas • Lígia Ferreira • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

## RESUMO

**Objetivos:** Identificar fatores prognósticos do carcinoma basalóide escamoso da laringe (CBEL); avaliar a sobrevida de acordo com estadiamento, sublocalização e tratamento.

**Desenho do estudo:** Retrospectivo

**Material e métodos:** Identificaram-se os CBEL no IPO-LFG (2003-2019). Registaram-se dados sociodemográficos, estadiamento e tratamento. Determinou-se sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD). Utilizou-se o Teste qui-quadrado (variáveis categóricas), teste T (variáveis contínuas) e método Kaplan-Meier (comparar sobrevidas).

**Resultados e Conclusões:** 43 indivíduos (Idade média: 59,7 anos; 97,7% homens). Estadiamento: a) local: T1(7%), T2(18,6%), T3(27,9%), T4a(46,5%); b) regional: N+(60,5%); c) distância: M0(95,3%). Localização: supraglote (58,1%); glote (25,6%); transglóticos (16,3%). 95,3% tratados com intuito curativo, destes, 95,2% realizaram cirurgia (70,7% laringectomia total; 17,1% laringectomia parcial supraglótica; 7,3% cordectomia); 2,4% RT; 2,4% QRT. 87,2% dos operados realizaram esvaziamento ganglionar cervical bilateral. 92,3% dos operados realizaram QRT/RT adjuvante. SLD a 2 anos foi semelhante nos T1/T2(63,6%) e T3/T4a(63,3%). Indivíduos N0 à apresentação demonstraram SLD a 2 anos (87,5%) > N+(48%); p=0,017. SLD a 2 anos nos tumores supraglóticos (52,0%) foi inferior à dos glóticos (90,9%); p=0,031.

**Nuno O'Neill Mendes**

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Portugal

**Daniela Serras**

Hospital Dr. Nélio Mendonça, Portugal

**João Seixas**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Portugal

**Mafalda Oliveira**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**José Cabeçadas**

Instituto Português de Oncologia, Francisco Gentil, Portugal

**Lígia Ferreira**

Instituto Português de Oncologia, Francisco Gentil, Portugal

**Pedro Montalvão**

Instituto Português de Oncologia, Francisco Gentil, Portugal

**Miguel Magalhães**

Instituto Português de Oncologia, Francisco Gentil, Portugal

## Correspondência:

Nuno O'Neill Mendes  
nunomendes@campus.ul.pt

Artigo recebido a 9 de Setembro de 2021. Aceite para publicação a 5 de Outubro de 2021.

O CBEL é frequentemente diagnosticado em estadios avançados. A localização supraglótica e pescoço N+ são os principais fatores de mau prognóstico.

**Palavras-chave:** Carcinoma basalóide escamoso; Laringe; Oncologia;

## INTRODUÇÃO

O carcinoma basalóide escamoso (CBE) é uma variante histológica rara do carcinoma pavimentocelular (CPC) descrita pela primeira vez em 1986. É um tumor de alto grau que apresenta células semelhantes aquelas que se encontram na camada basal do epitélio estratificado escamoso<sup>1,2</sup>. A baixa diferenciação, padrão infiltrativo, paliçada nuclear periférica e a grande atividade mitótica tornam por vezes o diagnóstico diferencial com carcinoma adenoide cístico um desafio. O álcool e tabaco são os principais fatores de risco para o CBE de cabeça e pescoço<sup>3</sup>. Em termos de localização anatómica, o CBE é mais frequente na orofaringe, sendo a laringe o segundo local mais frequentemente envolvido<sup>2</sup>. Dentro da laringe, a supraglote é a sublocalização mais típica deste carcinoma<sup>3,4</sup>.

Pela raridade do carcinoma basalóide escamoso da laringe (CBEL), a literatura é parca em estudos que permitam determinar fatores prognósticos e dados sobre sobrevida específica deste tumor maligno<sup>5</sup>. Os estudos de maior dimensão publicados até à data acerca do CBEL são uma revisão sistemática com 100 casos<sup>3</sup> e um estudo multicêntrico com 145 casos<sup>6</sup>. Apesar da conceção habitual de que o CBEL é mais agressivo que o CPC "clássico" da laringe, a literatura não é totalmente consensual<sup>5</sup>. Neste domínio, existe evidência publicada que demonstra que o CBEL se associa a menor sobrevida global comparativamente com o CPC (ajustada à sublocalização laríngea, estadiamento e tratamento)<sup>6</sup>. Por outro lado, existem trabalhos que relatam uma sobrevida global semelhante entre o CPC e a sua variante basalóide<sup>7,8</sup>.

O presente artigo visa analisar os casos de CBEL diagnosticados no serviço de Otorrinolaringologia (ORL) de um centro de referência oncológica e, desta forma, identificar fatores prognósticos desta variante histológica. Este estudo tem também o desígnio de avaliar a sobrevida do CBEL de acordo com estadiamento, sublocalização e tratamento realizado.



## MATERIAL E MÉTODOS

Foram consultados, retrospectivamente, durante o primeiro trimestre do ano de 2021, os processos clínicos de todos os indivíduos diagnosticados com CBEL no serviço de ORL do IPO-LFG ao longo de 16 anos (entre Junho de 2003 e Junho de 2019). A identificação prévia dos doentes com o diagnóstico supracitado foi feita através do cruzamento da base de dados do serviço de ORL com a do serviço de Anatomia Patológica.

Foram registados os dados sociodemográficos dos indivíduos, estadiamento TNM do tumor (NCCN-V1.2021), tratamento primário e adjuvante. Caracterizaram-se os casos de recorrência tumoral e respetivo tratamento secundário. Determinou-se a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD). Utilizou-se o teste qui-quadrado para avaliar variáveis categóricas, teste T para variáveis contínuas e método de Kaplan-Meier para comparar as sobrevidas entre subgrupos. Foi usado o software "IBM SPSS statistics 25.0®" para o tratamento estatístico dos dados. Um valor  $p < 0,05$  foi utilizado para aferir significado estatístico.

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

Identificaram-se 43 indivíduos diagnosticados com CBEL no período acima mencionado. O seguimento médio desde o momento do diagnóstico foi de 7,1 anos (máximo: 16 anos; mínimo: 1 mês). Os dados clínicos e sociodemográficos estão resumidos na Tabela 1.

TABELA 1

Dados clínicos e demográficos

N	43 (100%)
Mediana de idade no diagnóstico (anos)	60
Média de idade no diagnóstico (anos)	59,7 ( $\pm 9,4$ )
<b>Sexo</b>	
Masculino	42 (97,7%)
Feminino	1 (2,3%)
<b>Localização</b>	
Supraglótico	25 (58,1%)
Glótico	11 (25,6%)
Transglótico	7 (16,3%)
<b>Estadio T</b>	
T1	3 (7%)
T2	8 (18,6%)
T3	12 (27,9%)
T4a	20 (46,5%)
<b>Estadio N</b>	
N0	17 (39,5%)
N+	26 (60,5%)
<b>Recidiva durante follow-up</b> número de doentes	13 (30,2%)*

\*Mediana do tempo desde diagnóstico até recidiva (24 meses);  
Tempo médio desde diagnóstico até recidiva:  
30,9 meses (mín: 12; máx: 72).

Todos os doentes realizaram exame objetivo ORL completo, incluindo nasofaringolaringoscopia flexível. Em todos os casos foi também realizada tomografia computadorizada (TC) de pescoço e tórax. Não se identificaram tumores síncronos em nenhum dos indivíduos.

### Estadiamento inicial

Estadiamento inicial da doença:

- a) local (T): T1(7%), T2(18,6%), T3(27,9%), T4a(46,5%);
- b) regional (N): N0(39,5%); N1(7%); N2a(20,9%); N2b(14%); N2c(11,6%); N3(7%);
- c) distância (M): M0(95,3%); M1 (4,7%; metástases pulmonares);

Em termos de distribuição anatómica do tumor primário, a maioria (58,1%) localizava-se na supraglote, 25,6% na glote e 16,3% foram descritos como transglóticos (envolvendo simultaneamente supraglote, glote e subglote); não se identificaram tumores circunscritos à subglote.

### Tratamento primário e adjuvante

No que ao tratamento primário diz respeito, 95,3% dos doentes foram tratados com intuito curativo, os restantes (doença à distância) realizaram tratamento paliativo. Atendendo nos doentes que receberam tratamento curativo, 95,2% foram submetidos a cirurgia (70,7% laringectomia total - LT; 17,1% laringectomia parcial horizontal supraglótica - LPS; 7,3% cordectomia a LASER); 2,4% receberam RT e 2,4% receberam QRT como único tratamento primário (tabela 2).

Em termos de tratamento adjuvante, 92,3% dos indivíduos tratados cirurgicamente realizaram QRT (48,7%) ou RT (43,6%) adjuvante.

TABELA 2

Tratamento primário (excluídos doentes com metástases à distância)

N	41 (100%)
RT	1 (2,4%)
QRT	1 (2,4%)
Laringectomia total	29 (70,7%)
Laringectomia parcial supraglótica (via aberta)	4 (9,8%)
Laringectomia parcial supraglótica (LASER)	3 (7,3%)
Corpectomia (LASER)	3 (7,3%)

Nota: 87,2% dos doentes submetidos a cirurgia, realizaram esvaziamento ganglionar cervical bilateral (100% considerando apenas os operados por cirurgia aberta).

### Recorrência da doença e tratamento secundário

Registou-se recorrência da doença em 31,7% dos casos (13 indivíduos). Tempo médio desde tratamento inicial até recorrência: 30 meses, mín:12, máx:72. Este reaparecimento tumoral foi na maioria dos casos sob

a forma de doença à distância (84,6%), em 7,7% a recorrência foi local e em 7,7% regional.

O tratamento secundário foi instituído em todos os casos de doença recorrente. De entre os 13 doentes nestas condições, 10 foram submetidos a QT e 1 a QRT; 2 doentes realizaram anticorpos monoclonais (num caso Pembrolizumab em associação com Cisplatina+Fluouracilo e no outro Cetuximab em associação com Cisplatina+Fluouracilo).

### Sobrevida global e sobrevida livre de doença

O tempo de sobrevida global médio de todos os doentes diagnosticados com CBEL foi de 59,88 meses (máx: 144; mín:1; mediana: 48). Se excluídos os 2 doentes que não receberam tratamento curativo (M1), o tempo de sobrevida global médio foi de 62,63 meses (máx:144; mín:12; mediana: 48). O tempo de SLD foi em média de 52,51 meses (máx:144; mín:1; mediana: 36). Excluindo os 2 doentes com doença à distância à apresentação, o tempo de SLD foi em média de 54,90 meses (máx:144; mín:12; mediana: 36).

A SLD a 2 anos nos CBE supraglóticos (52,0%) foi significativamente inferior à dos glóticos (90,9%) conforme exposto no gráfico 1;  $p=0,031$ .

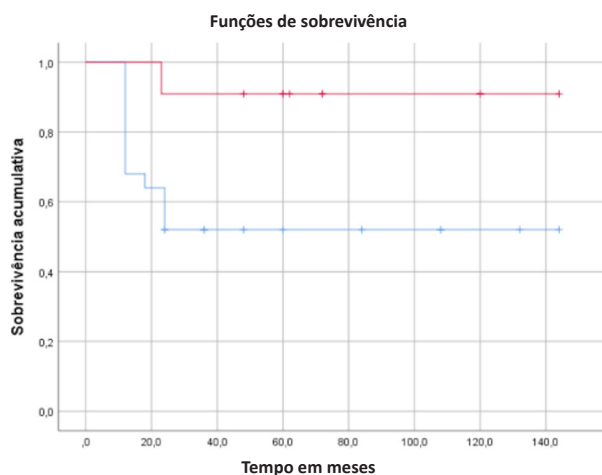
A SLD a 2 anos dos CBEL estadio T1/T2 (63,6%) não foi significativamente diferente daquela registada nos T3/T4a (63,3%); ( $p=0,99$ ) - gráfico 2.

A SLD a 2 anos dos CBEL estadio N0 (87,5%) foi significativamente superior aquela registada nos N+ (48,0%); ( $p=0,017$ ) - gráfico 3.

Quando se avaliou a SLD a 2anos dos indivíduos de acordo com o tipo de cirurgia realizada verificou-se que a SLD dos indivíduos tratados com LT (62,1%) não foi significativamente diferente da registada nos doentes tratados com cirurgias menos extensas (77,8%);  $p=0,39$  - gráfico 4.

### GRÁFICO 1

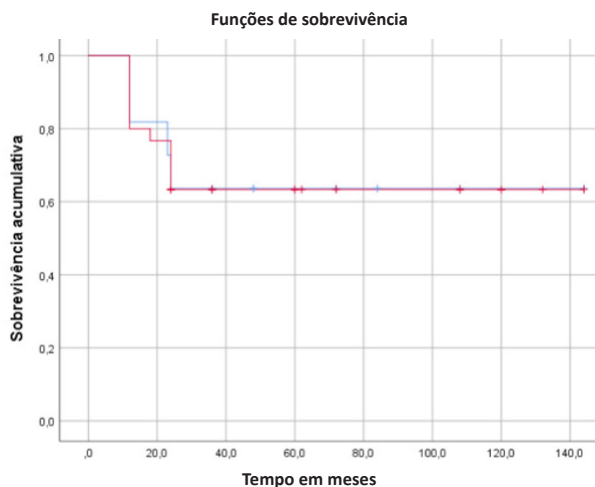
Sobrevida livre de doença por sublocalização tumoral (vermelho: tumores glóticos; azul: tumores supraglóticos)\*



\*excluíram-se tumores transglóticos

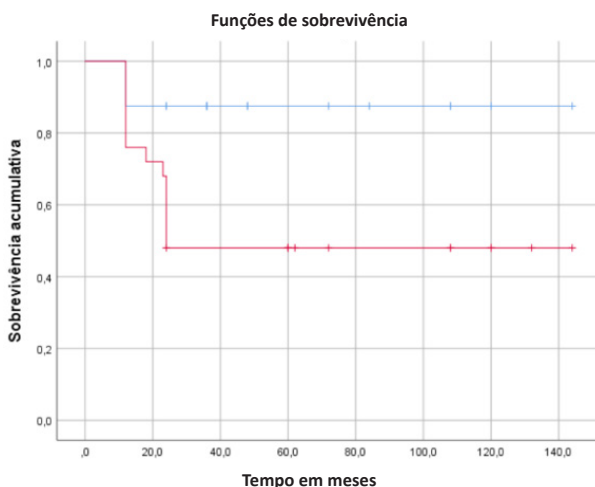
### GRÁFICO 2

Sobrevida livre de doença por estadio T (azul: T1/T2; vermelho: T3/T4a)



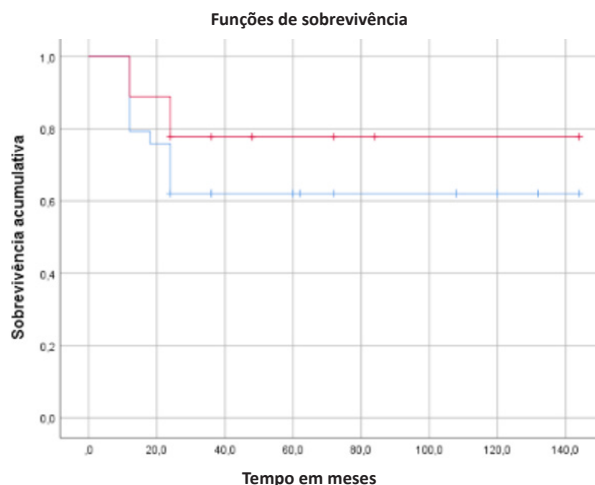
### GRÁFICO 3

Sobrevida livre de doença por estadio N (azul: N0; vermelho: N+)



### GRÁFICO 4

Sobrevida livre de doença por tipo de cirurgia (azul: LT; vermelho: restantes técnicas)

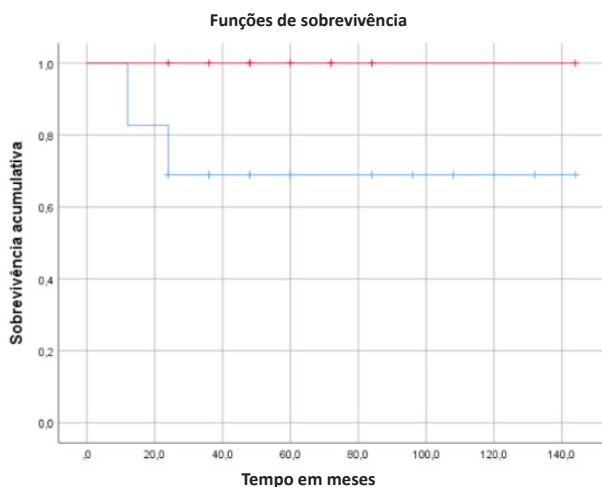


Avaliou-se ainda a sobrevida global (SG) a 3 anos (nº de doentes vivos 3 anos após o diagnóstico).

Verificou-se, neste parâmetro, que, ao fim de 3 anos, 68% dos doentes tratados com Laringectomia Total e 100% dos doentes tratados com outras técnicas se encontravam vivos. Esta diferença entre os dois braços terapêuticos não apresentou significado estatístico ( $p=0,007$  erro era 0,07) e por isso o tipo de abordagem cirúrgica não influenciou de forma significativa a SG a 3 anos.

#### GRÁFICO 5

Sobrevida global por tipo de cirurgia (azul: LT; vermelho: restantes técnicas)



#### DISCUSSÃO

O presente estudo tem como principal desígnio identificar fatores de mau prognóstico e dados relativos à sobrevida de 43 indivíduos diagnosticados com CBEL ao longo de 16 anos num centro de referência oncológica.

A sobrevida global média desta amostra (59,88 meses) foi ligeiramente superior aquela que é descrita no estudo mais extenso acerca de CBEL (55,00 meses)<sup>5</sup>.

À semelhança do que se observa na literatura, a região mais frequentemente acometida pelo CBEL nesta população é a supraglote (58,1%)<sup>3,4</sup>. Este tropismo anatómico contrasta com aquele que se verifica no CPC "clássico" da laringe (a localização glótica é 3x mais frequente que a supraglótica)<sup>9</sup>.

No que diz respeito à SLD por área anatómica, os dados analisados mostram que, ao fim de 2 anos, somente 52% dos doentes com CBEL supraglótico se encontravam sem doença (comparativamente com 90,9% dos CBEL glóticos;  $p=0,031$ ). Como é sabido, a localização tumoral supraglótica associa-se a uma maior taxa de envolvimento ganglionar comparativamente com outras localizações laríngeas<sup>9</sup>. Outra particularidade das lesões supraglóticas é que habitualmente produzem sintomatologia mais tardiamente e por isso podem ser diagnosticadas em estadios mais avançados de doença<sup>10</sup>. Poderá conjecturar-se que, à semelhança

daquilo que o presente estudo denota, a localização tipicamente supraglótica do CBEL poderá ser por si só um fator de mau prognóstico. Por outro lado, existem estudos que referem que as características intrínsecas à histologia do CBEL predizem mau prognóstico per se e que a sublocalização laríngea não influencia a sobrevida livre de doença<sup>6</sup>.

O envolvimento ganglionar cervical à apresentação foi outro fator que, no presente estudo, revelou associar-se de forma significativa a menor SLD a 2 anos (NO: 87,5%; N+: 48,0%;  $p=0,017$ ). A relevância do estadio N em termos de SLD é refutada por pelo menos um estudo que refere que o estadio não influencia de forma independente a sobrevida no CBEL<sup>6</sup>.

No presente estudo, a SLD a 2 anos não foi significativamente diferente quando comparados os T1/T2 com os T3/T4a. Esta similaridade de SLD entre tumores menos avançados (T1/T2) e mais avançados (T3/T4a) poderá ser explicada pela correta adequação do tratamento ao estadio tumoral (todos os doentes submetidos a LT + esvaziamento ganglionar cervical bilateral + RT/QRT adjuvante correspondiam a T3/T4; doentes submetidos a outras técnicas cirúrgicas mais conservadoras correspondiam a tumores menos avançados – T1/T2).

Da mesma forma, o tipo de cirurgia realizada também não se associou a alterações significativas quando se analisou a SLD (2 anos) ou SG (3 anos). A este respeito, importa notar que dos 39 doentes tratados cirurgicamente, 29 foram submetidos a LT e apenas 10 foram tratados com outras técnicas cirúrgicas. Esta diferença de dimensão entre os dois braços terapêuticos poderá ser um dos motivos para que a sobrevida não se relacione de forma significativa com a técnica cirúrgica utilizada.

Este trabalho apresenta algumas limitações. A primeira que importa apontar é a natureza retrospectiva do estudo. Em segundo lugar, o tamanho da amostra não permite a análise de algumas variáveis pelo baixo número de indivíduos alocados (exemplos: apenas 2 doentes tratados com RT/QRT como tratamento primário – não permite perceber a eficácia deste tratamento comparativamente com tratamento cirúrgico; apenas 7,7% dos doentes operados não receberam adjuvância – não permite tirar conclusões acerca da eficácia do tratamento adjuvante). Ainda assim, tendo em conta a raridade do CBEL, esta amostra é bastante significativa sobretudo sendo proveniente de um único centro. Por fim, outro fator limitativo é a não integração no estudo de um grupo de doentes com CPC "clássico" da laringe para comparação dos resultados.

#### CONCLUSÃO

A localização supraglótica e o estadio N+ à apresentação são os principais fatores de mau prognóstico do CBEL nesta população. Apesar de os estudos mais antigos apontarem para um pior prognóstico para os CBE da

cabeça e pescoço comparativamente com os CPC, os estudos mais recentes não o corroboram. No CBE da laringe, os dados mais atuais apontam para uma sobrevida semelhante aquela que se verifica no CPC da mesma região<sup>7</sup>.

Agregando os dados da literatura aos resultados do presente estudo, pode conjecturar-se que o prognóstico do CBE é dado sobretudo pelo seu tropismo pela supraglote e tendência para metástases cervicais e não tanto pelas características intrínsecas à histologia basalóide.

### Agradecimentos

Ao Serviço de Otorrinolaringologia do IPO de Lisboa, em particular, ao Doutor Miguel Magalhães, Doutor Pedro Montalvão e Doutora Lígia Ferreira.

### Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

### Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

### Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comitê de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

### Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

### Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

### Referências bibliográficas

1. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986 Nov;17(11):1158-66. doi: 10.1016/s0046-8177(86)80422-1.
2. Barnes C, Eveson J, Reichart P, Sidransky, Editors Pathology and genetics. Head and neck tumors. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon France: IARC Press; 2005.
3. Thankappan K. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx—a systematic review. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Aug;39(4):397-401. doi: 10.1016/j.anl.2011.07.018.
4. Thariat J, Badoual C, Faure C, Butori C, Marcy PY, Righini CA. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: role of HPV and implication in treatment and prognosis. *J Clin Pathol*. 2010

Oct;63(10):857-66. doi: 10.1136/jcp.2010.078154.

5. Jumaily M, Faraji F, Zhang D, Walker RJ, Ward GM. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Larynx: A National Cancer Database Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 May;160(5):847-854. doi: 10.1177/0194599818816299.

6. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Larynx: Analysis of 145 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2014 Feb;36(2):164-70. doi: 10.1002/hed.23286.

7. Linton OR, Moore MG, Brigance JS, Gordon CA, Summerlin DJ, McDonald MW. Prognostic significance of basaloid squamous cell carcinoma in head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;139(12):1306-11. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5308.

8. Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, George E, Zarbo RJ, Swanson PE. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol*. 1992 Oct;16(10):939-46. doi: 10.1097/00000478-199210000-00003.

9. Koroulakis A, Agarwal M. Laryngeal Cancer. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526076/>

10. Brouha XD, Tromp DM, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Laryngeal cancer patients: analysis of patient delay at different tumor stages. *Head Neck*. 2005 Apr;27(4):289-95. doi: 10.1002/hed.20146.