

A invasão vascular foi observada em 14,81% (4/27) dos CCEs-BD, em 42,86% (3/7) dos MD em 80,0% (4/5) dos CCEs-PD.

A invasão vascular nos CCEs-PD ocorreu em vênulas, veias e vasos linfáticos, enquanto que, nos CCEs-BD e MD, a presença de êmbolos neoplásicos ocorreu somente em linfáticos (Tabela 5; Figuras 39 e 40). Dos 11/40 casos com invasão vascular, em três deles não foram detectados metástases nos linfonodos regionais e/ou órgãos distantes examinados (Bovinos 9, 13 e 25).

4.9 Ocorrência de metástases

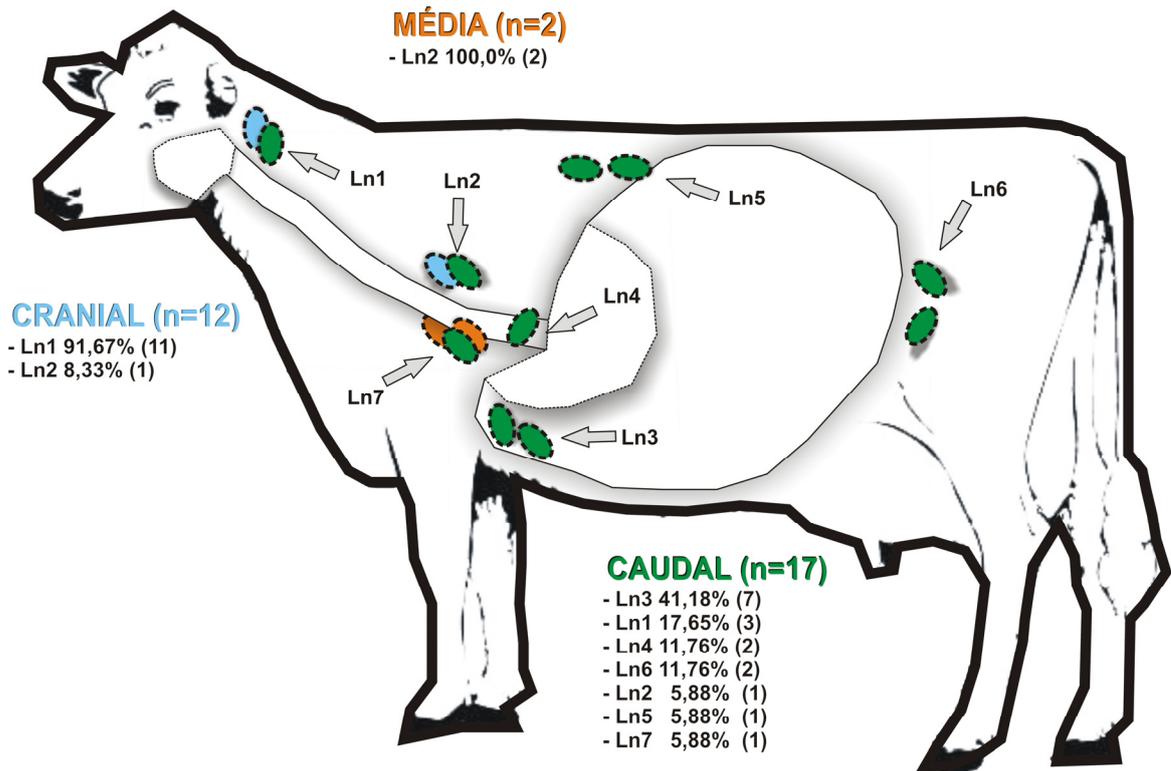
Metástases para linfonodos e/ou órgãos distantes ocorreu em 57,75% (23/40) dos casos e foram observadas em 58,82% (10/14) dos CCEs localizados na região cranial, em 40% (2/5) na região média e em 61,11% (11/18) dos casos na região caudal (Tabela 6). Quanto ao grau de diferenciação, as metástases ocorreram em 44,44% (12/27) dos CCEs-BD, 75% (6/8) dos CCEs-MD e em todos os CCEs-PD.

Envolvimento de linfonodos regionais ocorreu em quase todos os 23 casos com metástases (21/23), sendo que a principal via de disseminação foi a linfática (Figuras 41 e 42). Quando relacionadas com a localização anatômica, as metástases dos CCEs localizados na região cranial foram quase que exclusivamente para o linfonodo retrofaríngeo (91,67%). Metástases de CCEs de esôfago (região média) acometeram apenas os linfonodos retroesofágicos. Nos CCEs localizados na região caudal, os linfonodos mais acometidos com metástases foram os ruminais (41,18%), seguido dos retrofaríngeos (17,65%), mesentéricos e hepáticos (11,76% cada). Dos 3 casos em que os linfonodos retrofaríngeos foram acometidos, em dois (Bovinos 16 e 29) os animais tinham apenas um CCE localizado na entrada do rúmen. No outro (Bovino 4), havia a presença de mais CCEs de menores tamanhos ao longo do TAS. A distribuição geral das metástases para linfonodos e sua relação com as diferentes regiões do TAS encontram-se no Esquema 9.

Tabela 6 – Distribuição das metástases de acordo com a localização anatômica do CCE no TAS.

Bovino	Localização*	Órgão**						
		Linfonodo	Fígado	Baço	Pulmão	Omento	Bexiga	Intestino
1	ER	▲	-	-	▲	-	-	-
2	ER	-	-	-	-	-	-	-
3	BL	▲	-	-	-	-	-	-
4	RU	▲	-	-	-	-	-	-
5	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
6	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
7	RU	▲	-	▲	-	-	-	-
8	F/O	-	-	-	-	-	-	-
9	ECR	-	-	-	-	-	-	-
10	EP	▲	-	-	-	-	-	-
11	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
12	BL	▲	-	-	-	-	-	-
13	ECA	-	-	-	-	-	-	-
14	ER	-	-	-	-	-	-	-
15	RU	-	-	-	-	-	-	-
16	ER	▲	-	-	-	-	-	-
17	BL	-	-	-	-	-	-	-
18	RU	▲	▲	▲	▲	▲	▲	-
19	ER	-	-	-	-	-	-	-
20	ER	-	-	-	-	-	-	-
21	BL	▲	-	-	-	-	-	-
22	ER	-	▲	-	-	-	-	-
23	F/O	-	-	-	-	-	-	-
24	BL	-	-	-	-	-	-	-
25	EME	-	-	-	-	-	-	-
26	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
27	RU	-	▲	▲	-	-	-	▲
28	ECA	▲	-	-	-	-	-	-
29	ER	▲	▲	-	-	-	-	-
30	ER	-	-	-	-	-	-	-
31	ER	▲	-	-	-	-	-	-
32	EME	▲	-	-	-	-	-	-
33	ER	-	-	-	-	-	-	-
34	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
35	BL	-	-	-	-	-	-	-
36	F/O	-	-	-	-	-	-	-
37	RU	▲	-	▲	-	-	-	-
38	F/O	-	-	-	-	-	-	-
39	F/O	▲	-	-	-	-	-	-
40	ER	▲	-	-	-	-	-	-
Total		21	4	4	2	1	1	1

* BL: base da língua; F/O: faringe/orofaringe; EP: epiglote; ECR: esôfago cranial; EME: esôfago médio; ECA: esôfago caudal; ER: entrada do rúmen; RU: rúmen. ** ▲: presença de metástases; -: ausência de metástases.



Esquema 9 – Figura esquemática de bovino com a distribuição numérica e percentual das metástases dos CCEs para linfonodos. n: número de casos com metástases de acordo com a região anatômica. LN: Linfonodos. LN1: retrofaríngeos; LN2: mediastínicos; LN3: ruminais; LN4: hepáticos; LN5: paravertebrais; LN6: mesentéricos; LN7: retroesofágicos

Todas as metástases para órgãos distantes tiveram origem na região caudal. Dos quatro bovinos com metástases para o fígado, em dois deles o CCE localizava-se na entrada do rúmen e em outros dois, na parede do rúmen. Nos dois bovinos com metástase pulmonar, um tinha CCE localizado na entrada do rúmen e o outro, no rúmen. Metástases por implantação para baço (4/23), omento (1/23), bexiga (1/23) e/ou intestino (1/23) ocorreram em quatro casos em que o CCE de maior extensão localizava-se no rúmen, perfazendo 10% dos casos.

4.10 Ocorrência e intensidade da eosinofilia tecidual associada a tumores

Os eosinófilos foram observados no estroma tumoral ao redor de agrupamentos de queratinócitos neoplásicos e sempre acompanhados por infiltrado inflamatório linfoplasmocítico (Figuras 43 e 44). Os eosinófilos presentes nas áreas adjacentes aos CCEs foram contados e agrupados em ordem crescente, conforme demonstrado no Gráfico 5. As

médias foram agrupadas de acordo com a intensidade em: ausente (n=6), leve (n=11), moderado, (n=11) e acentuado (n=12). O número mínimo e máximo de eos/cga encontrado foi 0,2 e 111,4, respectivamente.

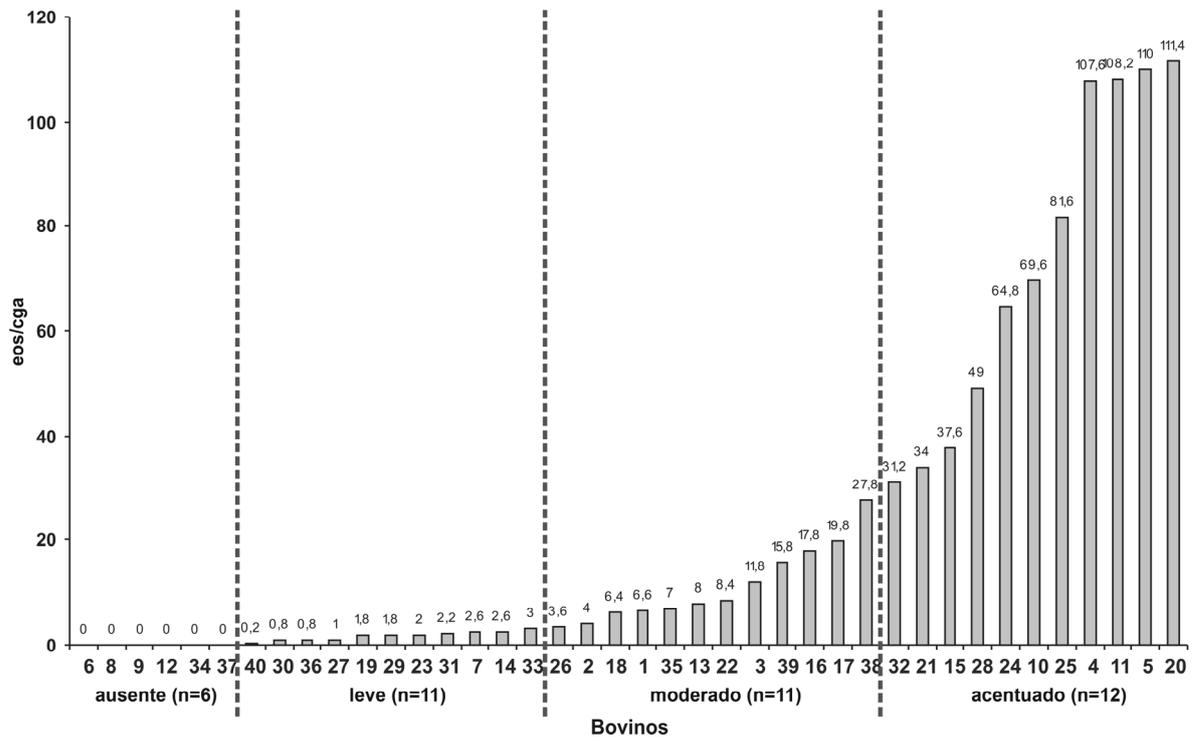


Gráfico 5 – Estabelecimento do número de eos/cga limite, semelhante à metodologia utilizada por DORTA (2000). n: número de bovinos em cada grupo. eos/cga: eosinófilos por campo de grande aumento (400X)

O teste do qui-quadrado, utilizando os dados apresentados na Tabela 3 foi realizado através da associação entre a intensidade da eosinofilia tecidual associada a tumores (*tumor associated tissue eosinophilia* – TATE), idade e os parâmetros histopatológicos. Não houve associação estatisticamente significativa entre a intensidade da TATE e a idade, localização do CCE no TAS, grau de diferenciação, ocorrência de necrose e queratina livre, intensidade da desmoplasia e ocorrência de metástases. Observou-se somente uma associação positiva entre a intensidade da TATE e o infiltrado inflamatório linfoplasmocítico (IILP) (Tabela 7). Ou seja, foi observado que, quanto maior a intensidade do infiltrado inflamatório, maior é também a intensidade da TATE (P=0,021).

Tabela 7 – Relação entre a intensidade da eosinofilia tecidual associada a tumores (TATE) e a intensidade do infiltrado inflamatório linfoplasmocítico (IILP).

Intensidade do IILP*	Intensidade da TATE**								Total
	Ausente		Leve		Moderado		Acentuado		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Leve	5	83,33	5	45,45	2	18,18	1	8,33	13
Moderado	0	0,00	1	9,09	4	36,36	2	16,67	7
Acentuado	1	16,67	5	45,45	5	45,45	9	75,00	20
Total	6	100,00	11	100,00	11	100,00	12	100,00	40

* IILP: infiltrado inflamatório linfoplasmocítico. ** TATE: eosinofilia tecidual associada a tumores.

4.11 Quantificação das regiões organizadoras nucleolares argirofílicas

As regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNORs) foram visualizadas, através do método de impregnação de prata, como pontos pretos ou marrom-escuros bem delimitados no interior do núcleo dos queratinócitos neoplásicos. A quantidade, forma e tamanho variavam nos diferentes graus de diferenciação. Nos CCEs-BD, as AgNORs eram preferencialmente únicas, grandes, redondas, bem delimitadas e levemente excêntricas (Figura 45). Na camada de células com morfologia semelhante às células basais do epitélio de revestimento, que delineavam externamente as ilhas de queratinócitos neoplásicos, havia de uma a quatro AgNORs visíveis, redondas, de menor tamanho e distribuídas aleatoriamente pelo núcleo. Nos CCEs-MD, as AgNORs tinham um pleomorfismo moderado, podendo ser observadas de uma até quatro no interior do núcleo das células neoplásicas. Em muitas regiões, as AgNORs eram alongadas e pareciam estar fundidas umas às outras. Nos CCEs-PD, o pleomorfismo e a quantidade de AgNORs por núcleo eram acentuados (Figura 46). Diferentes formatos e tamanhos de AgNORs podiam se observados em um padrão aleatório no interior do núcleo. Normalmente, as AgNORs eram menores em tamanho e arredondadas.

Após a quantificação, o número de AgNORs de cada CCE foi relacionado com seu grau de diferenciação celular. A média e o desvio padrão (\pm DP) das AgNORs encontrados nos CCEs BD foi de 1,65 (\pm 0,23), 1,88 (\pm 0,31) nos MD e de 2,39 nos PD (\pm 0,26). A análise de variância ($P=0,001$) e o teste de comparação múltipla de todos os pares (método de Holm-Sidak) foram estatisticamente significativos para BD e MD ($P=0,032$), para BD e PD ($P<0,001$), e para MD e PD ($P=0,001$) (Gráfico 6).

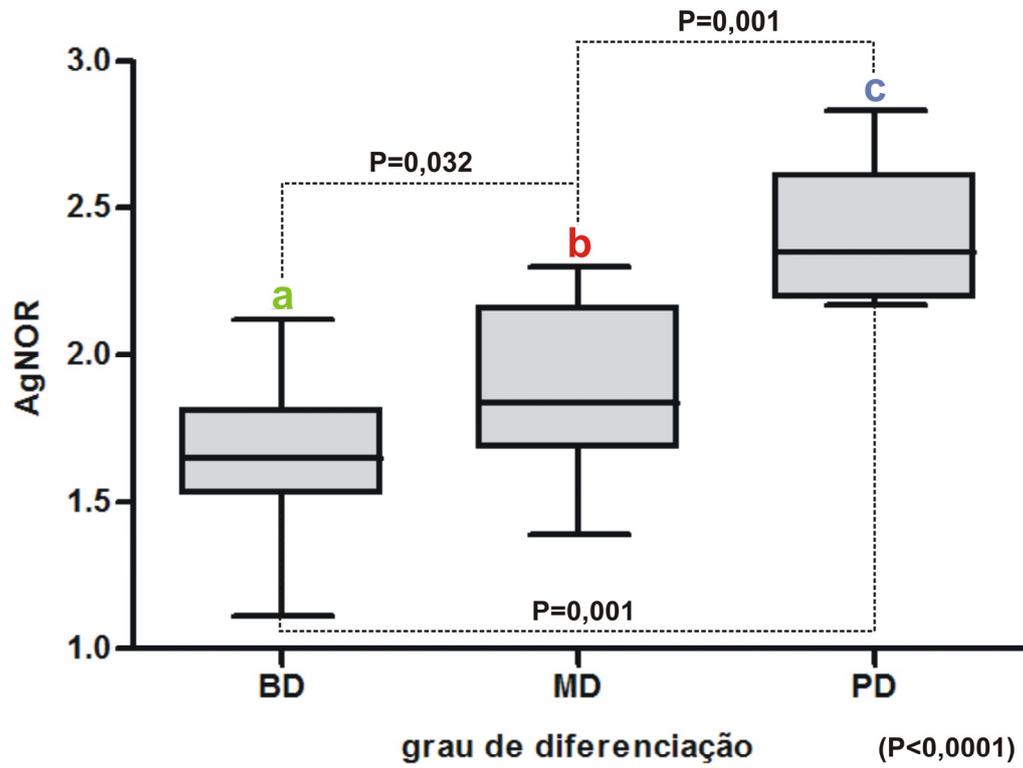


Gráfico 6 – Relação entre o grau de diferenciação celular e o número de AgNORs através da análise de variância (ANOVA) e do teste de comparação dos pares (método de Holm-Sidak), estabelecendo intervalo de confiança de 95%. BD: bem diferenciado; MD: moderadamente diferenciado; PD: pouco diferenciado.

Figura 3 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, cavidade oral, Bovino 06. Massa tumoral exofítica, de aspecto multilobular, superfície irregular e ulcerada em toda extensão da faringe e orofaringe (região cranial).

Figura 4 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, cavidade oral, Bovino 39. O carcinoma é endofítico e se estende da base da língua à faringe/orofaringe (região cranial). A superfície está ulcerada, com bordas elevadas e restos alimentares em seu interior. Há também múltiplos papilomas na orofaringe.

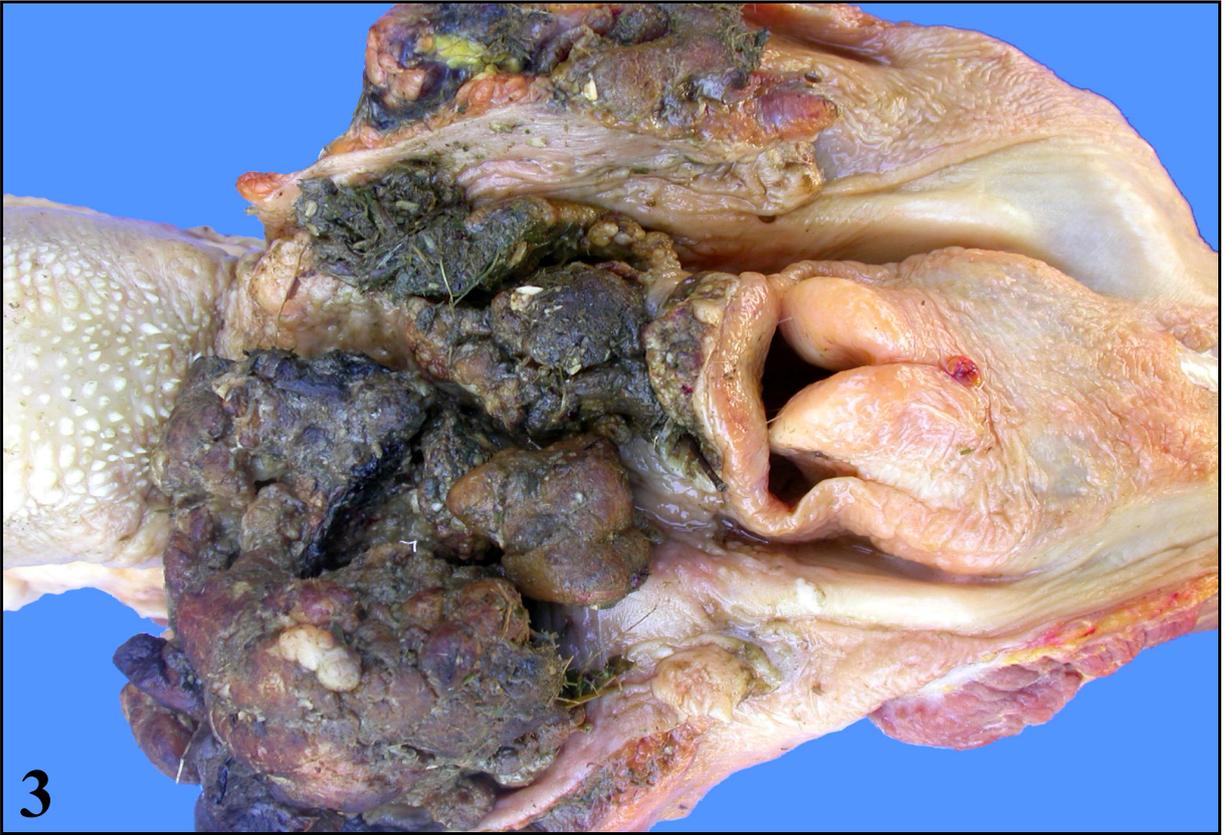


Figura 5 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, esôfago, Bovino 32. Massa tumoral na parede interna do esôfago médio, de aspecto nodular, irregular, com superfície ulcerada. Há também múltiplos papilomas e áreas rugosas em toda extensão da mucosa do esôfago.

Figura 6 – Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, entrada do rúmen, Bovino 22. Extensa massa irregular, ulcerada e com restos alimentares na região do cárdia. Na grande maioria dos casos, os CCEs desta região eram comparativamente mais extensos que os da região cranial e média.



Figura 7 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, faringe/orofaringe, Bovino 26. As ilhas tumorais se originam do epitélio superficial e invadem a submucosa adjacente. Há também acentuado infiltrado linfoplasmocítico circundando o epitélio e as ilhas de queratinócitos neoplásicos. Hematoxilina-eosina, barra: 100µm.

Figura 8 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, faringe/orofaringe, Bovino 26. Ilha tumoral bem queratinizada, fitas extensas e cordões celulares podem ser vistos invadindo a submucosa adjacente. Hematoxilina-eosina, barra: 250 µm.

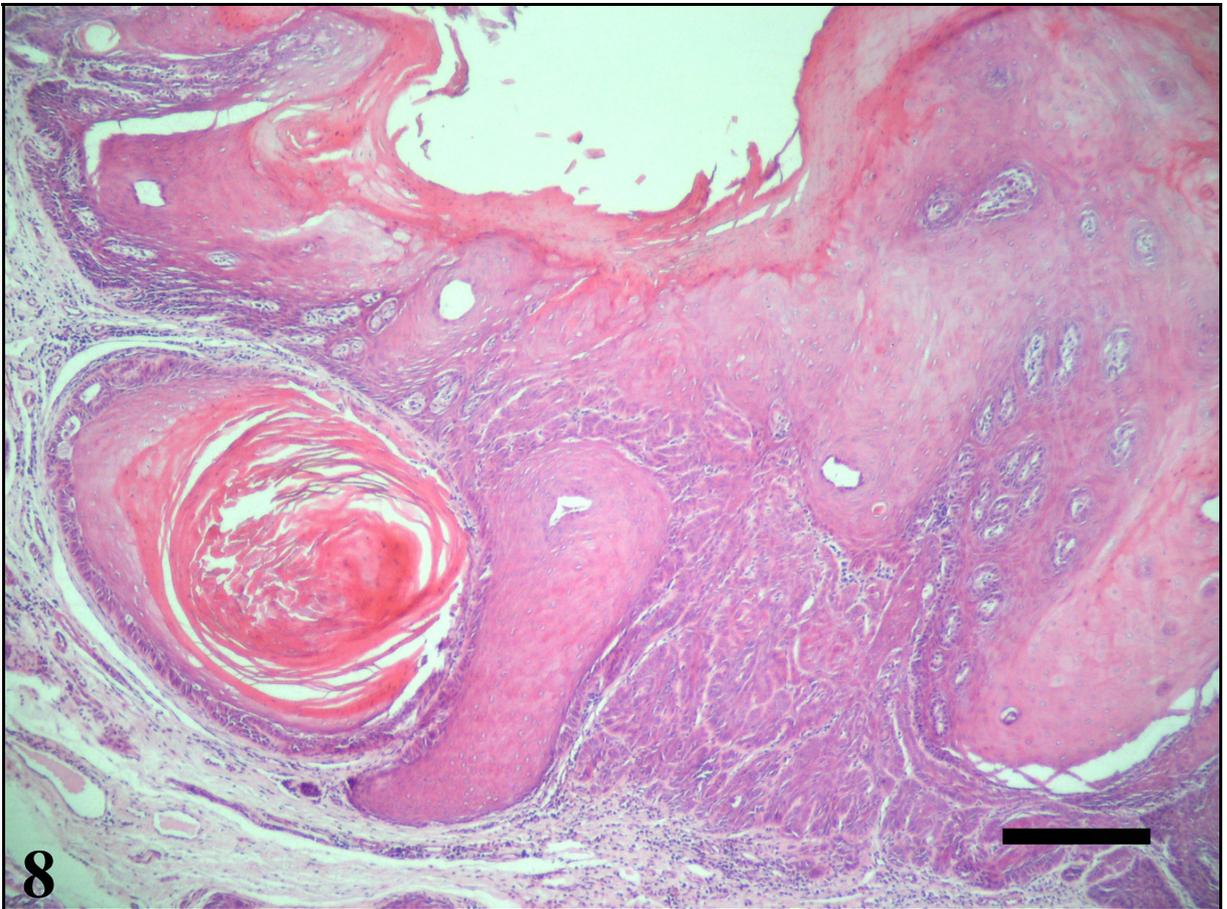
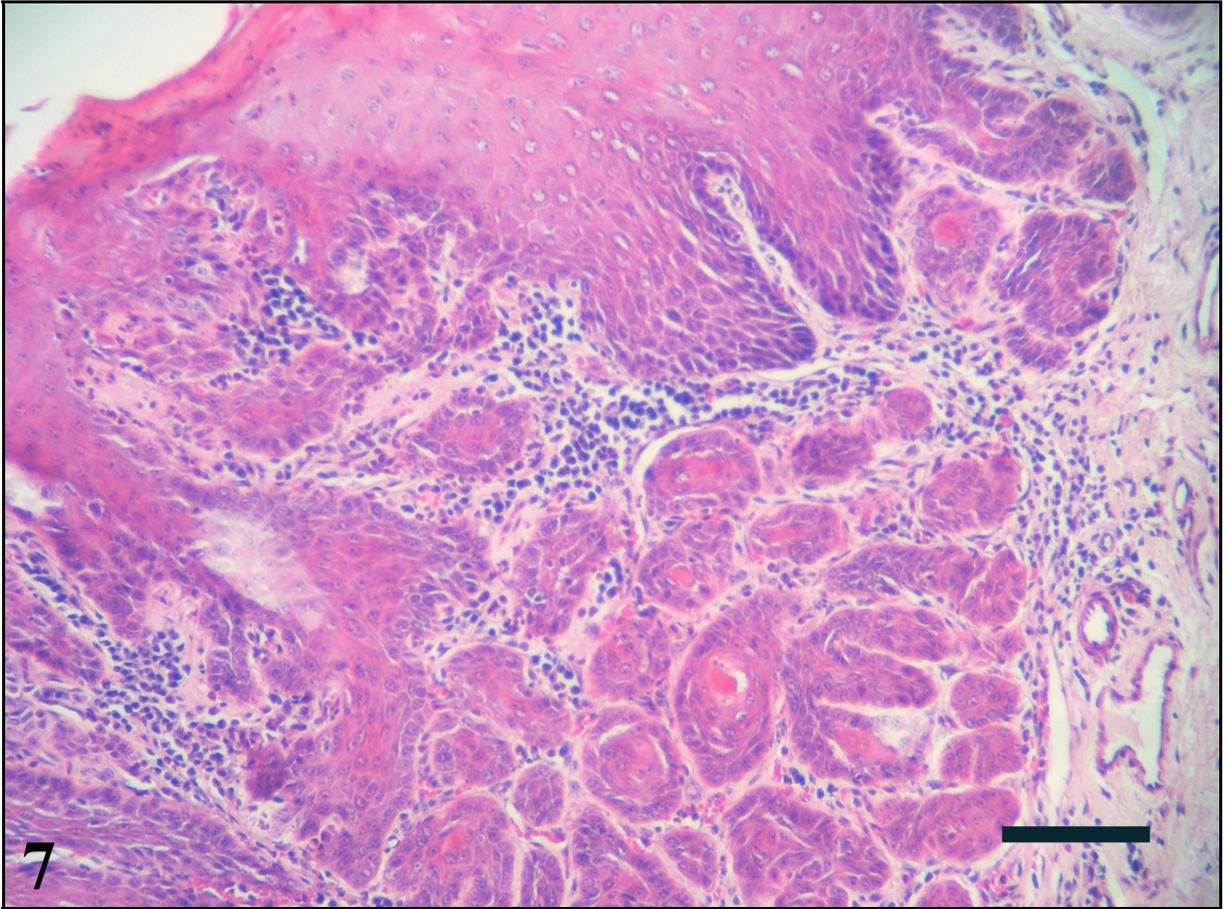


Figura 9 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, epiglote, Bovino 10. Proliferação escamosa maligna na parede ductal salivar. Há pequenas ilhas neoplásicas próximas e moderado infiltrado inflamatório linfoplasmocítico peritumoral. Hematoxilina-eosina, barra: 50 μm .

Figura 10 – Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, faringe/orofaringe, Bovino 5. Proliferação escamosa maligna de células da parede ductal salivar. Há descamação de queratinócitos neoplásicos para a luz ductal. Observa-se uma pequena ilha neoplásica próxima ao ducto e infiltrado inflamatório linfoplasmocítico. Imunoistoquímica para citoqueratina, método estreptavidina-biotina-peroxidase, contra-coloração com hematoxilina de Harris, barra: 100 μm .

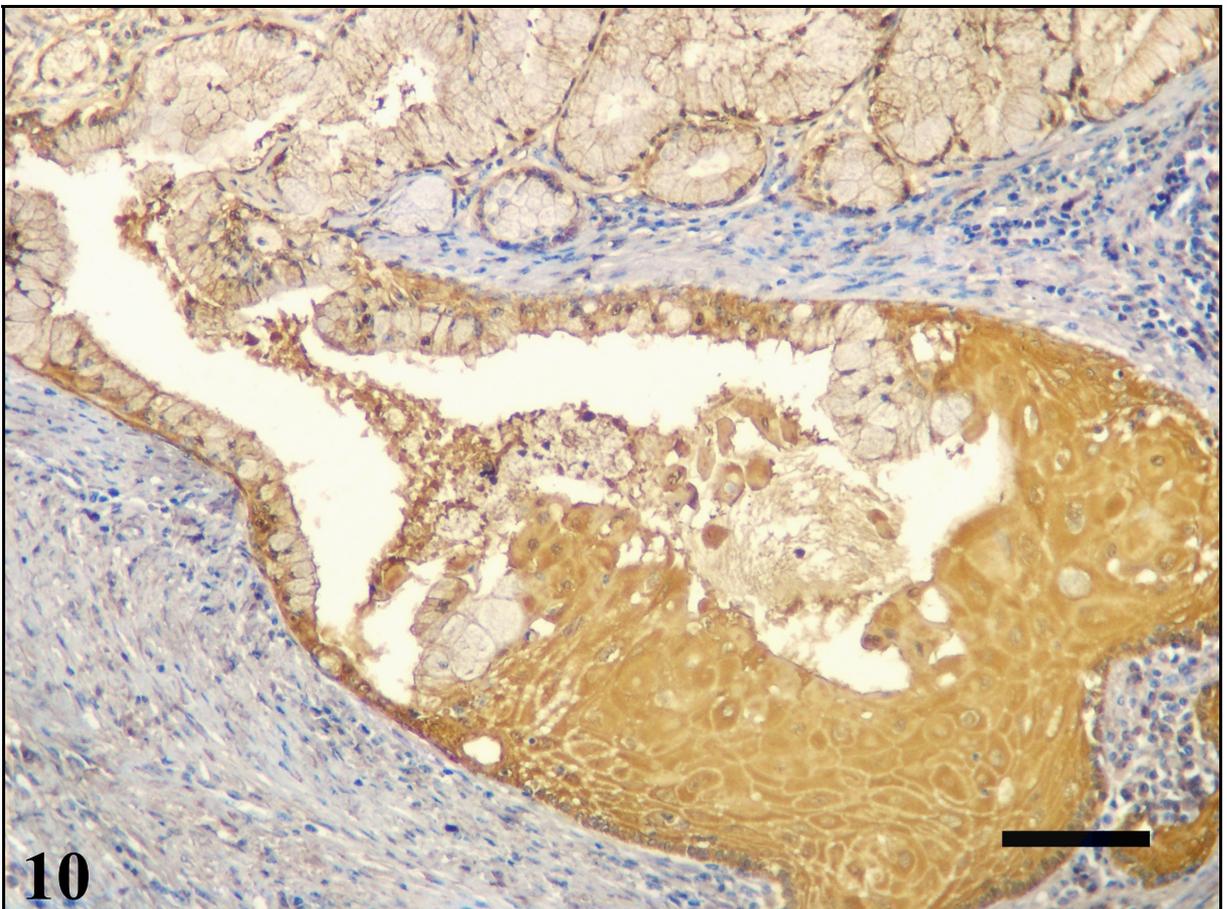
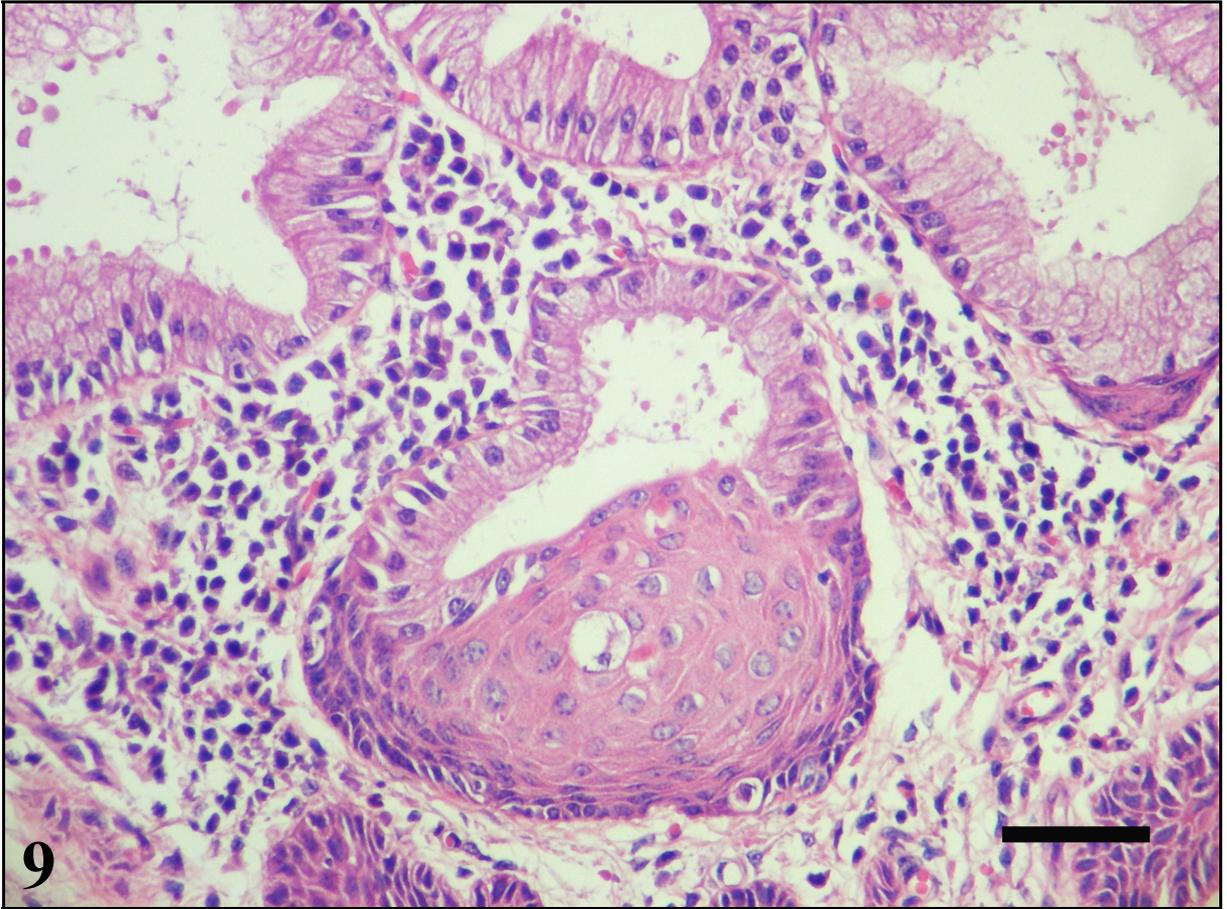


Figura 11 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, base da língua, Bovino 35. Ilha de queratinócitos neoplásicos entre ácinos de glândula salivar. Há leve infiltrado inflamatório linfoplasmocítico peritumoral e periacinar. Hematoxilina-eosina, barra: 100 μ m.

Figura 12 – Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado, entrada do rúmen, Bovino 40. Queratinócitos neoplásicos arranjados em diversos padrões por entre fibras musculares lisas. Há compressão de miócitos e acentuada reação desmoplásica. Hematoxilina-eosina, barra: 100 μ m.

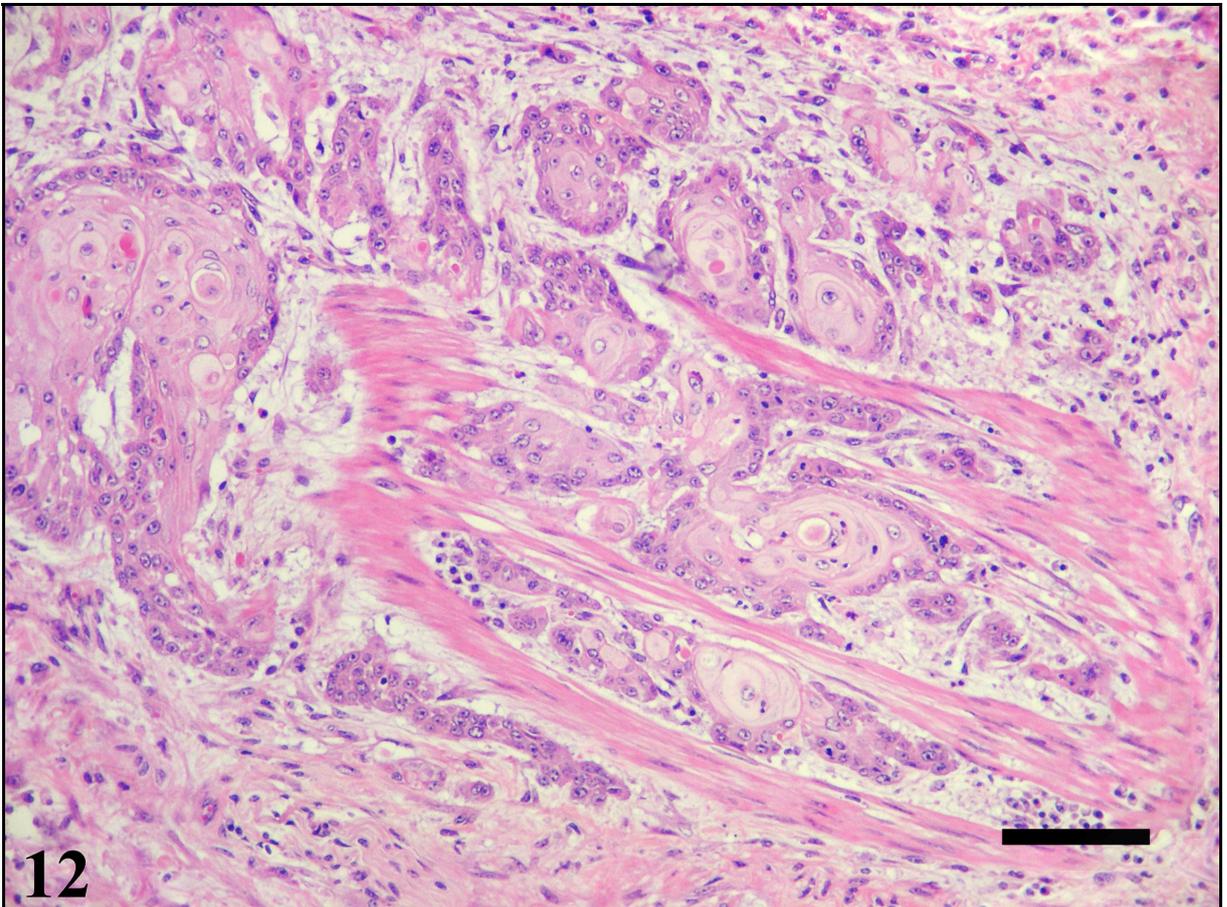
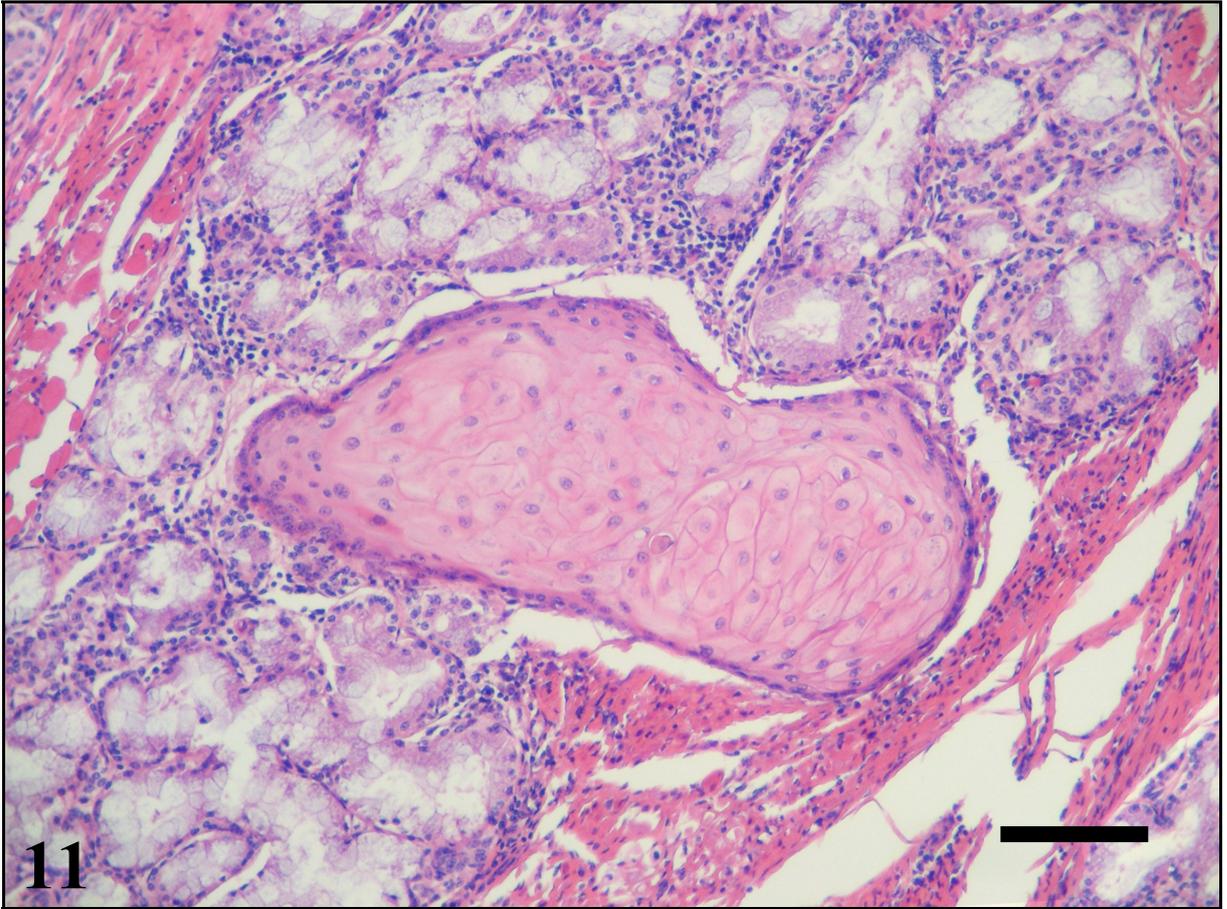


Figura 13 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, rúmen, Bovino 15. Acentuado infiltrado inflamatório granulomatoso com grande quantidade de células gigantes multinucleadas ao redor de lamelas de queratina livre no estroma tumoral. Infiltrado inflamatório linfo-histioplasmocítico também pode ser observado. Hematoxilina-eosina, barra: 100 μ m.

Figura 14 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, rúmen, Bovino 15. Infiltrado inflamatório granulomatoso com células gigantes multinucleadas contendo fragmentos de queratina mineralizada em seu interior (seta). Hematoxilina-eosina, barra: 50 μ m.

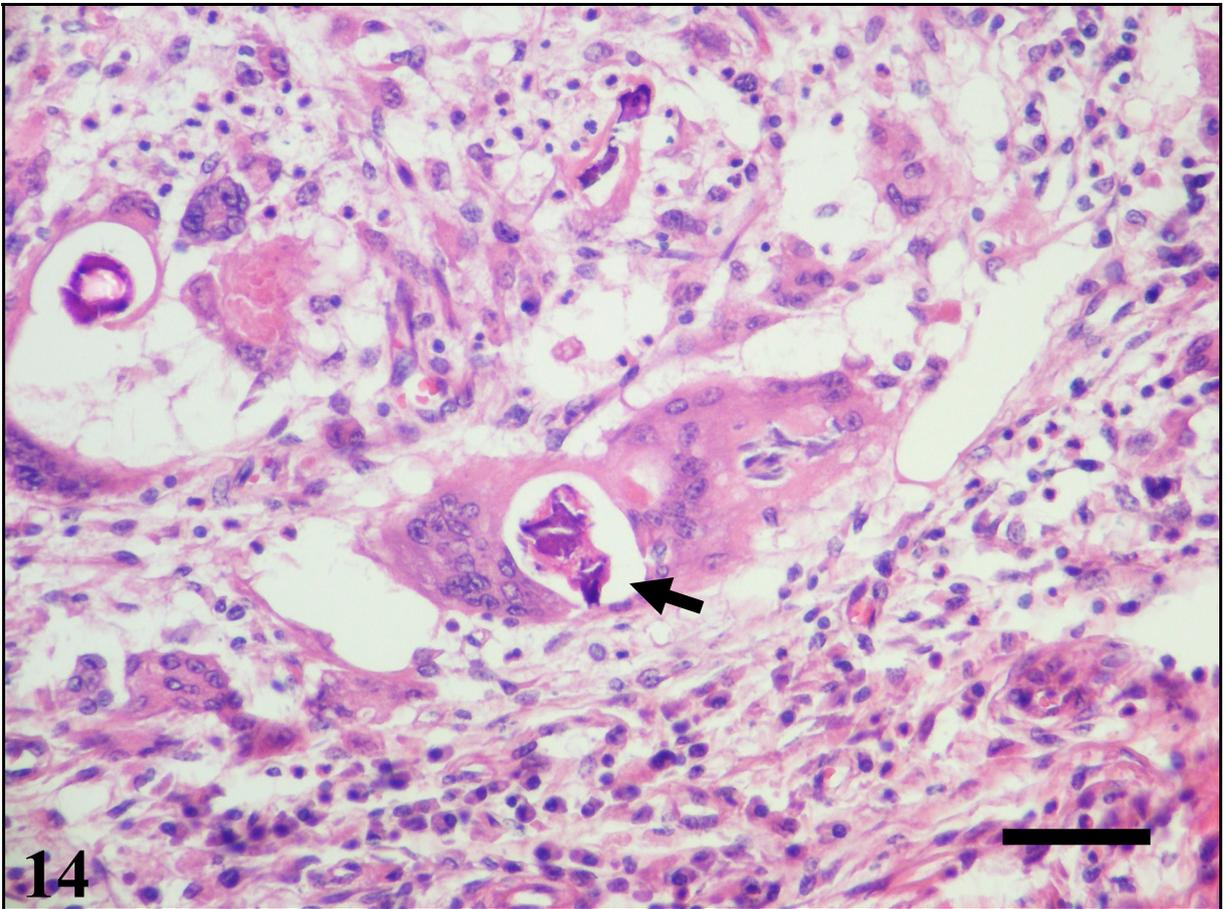
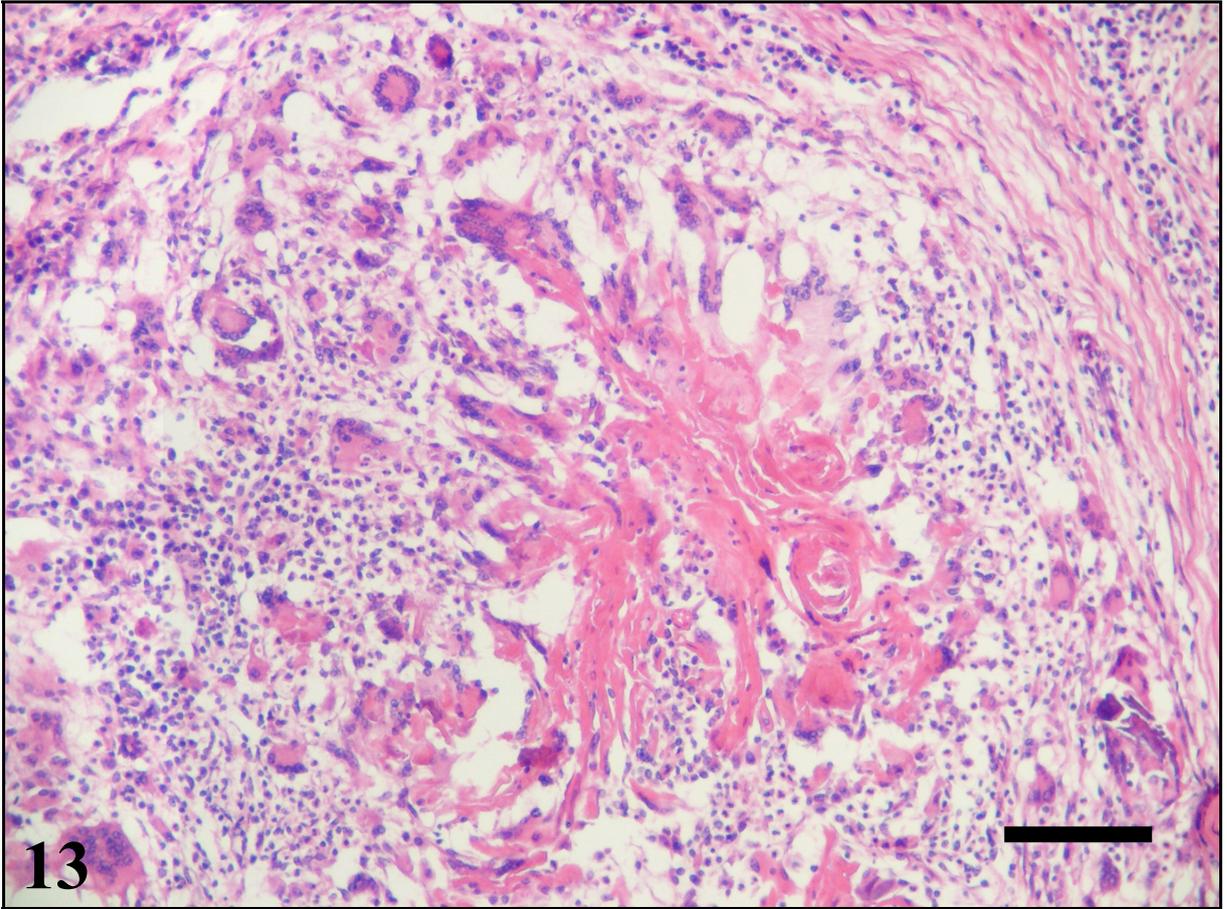


Figura 15 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, rúmen, Bovino 37. Extensas ilhas de queratinócitos neoplásicos com grandes formações lamelares concêntricas de queratina (pérolas de queratina). Hematoxilina-eosina, barra: 100 μm .

Figura 16 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, base da língua, Bovino 35. Ilha de queratinócitos neoplásicos bem diferenciados delineada externamente por uma camada de células com morfologia semelhante as das células basais do epitélio lingual. Hematoxilina-eosina, barra: 50 μm .

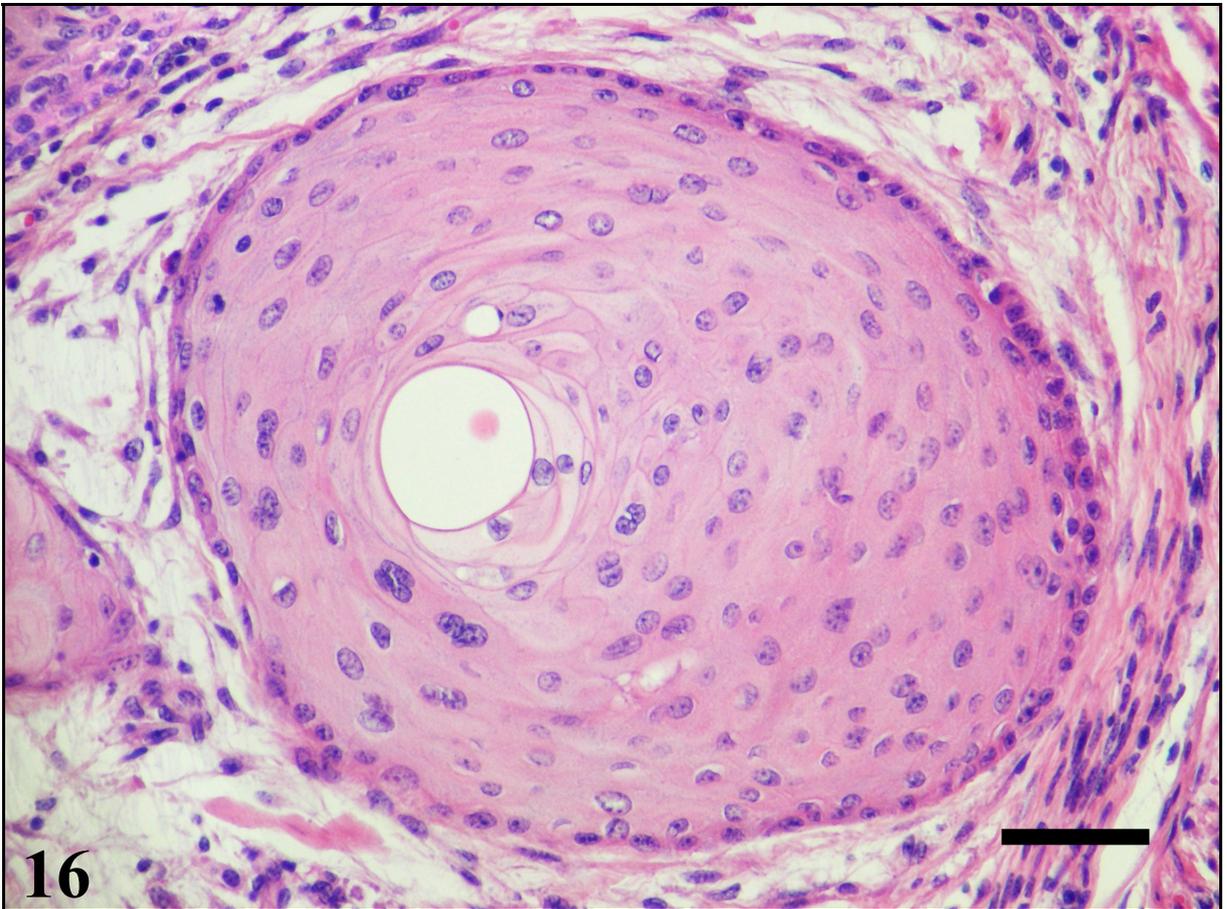
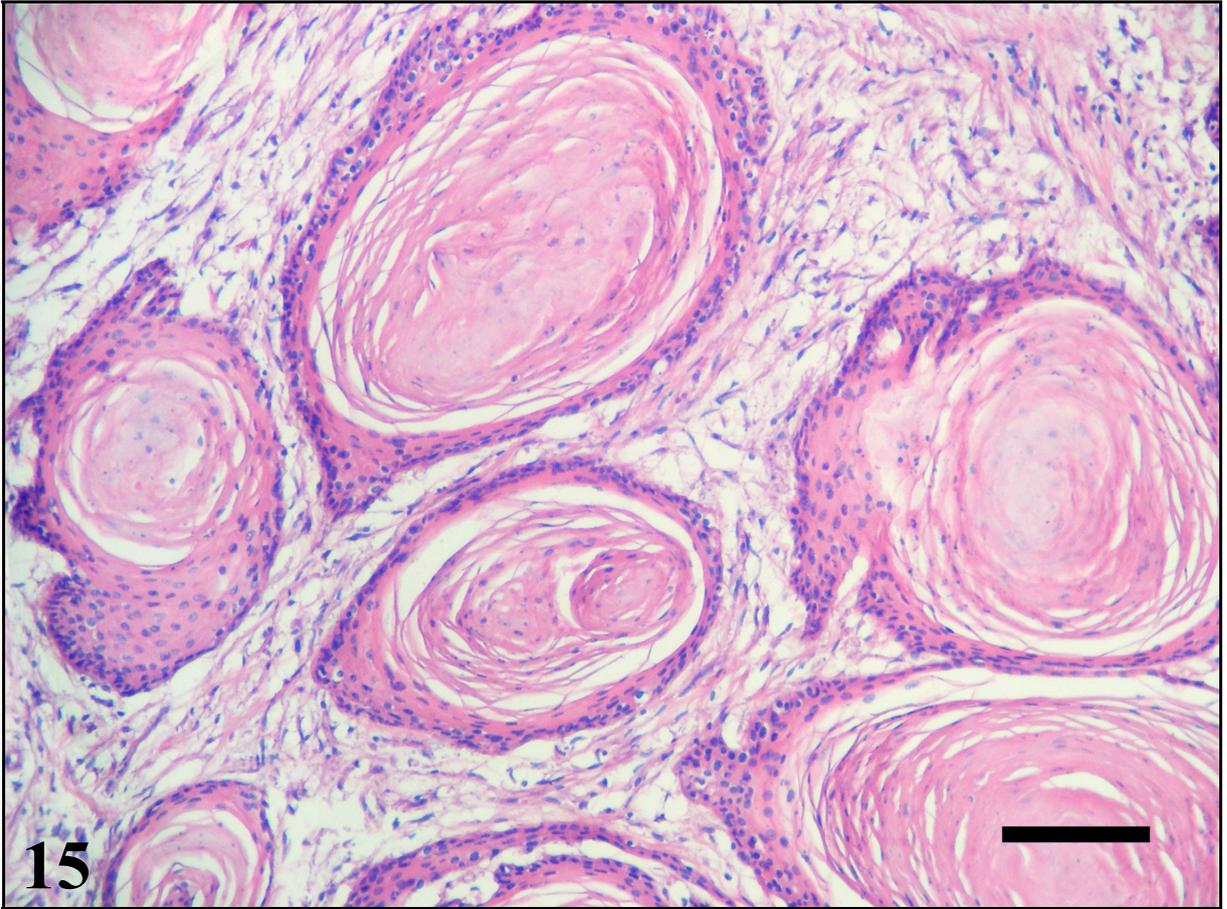


Figura 17 – Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, entrada do rúmen, Bovino 14. Neoplasma constituído principalmente por fitas, ilhas e agregados de queratinócitos neoplásicos com pouca queratinização. No centro da foto, há ilha de queratinócitos neoplásicos bem diferenciados. Hematoxilina-eosina, barra: 100 µm.

Figura 18 – Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, entrada do rúmen, Bovino 22. Formação de fitas, ilhas e agregados de queratinócitos neoplásicos com pouca queratinização. Hematoxilina-eosina, barra: 100 µm.

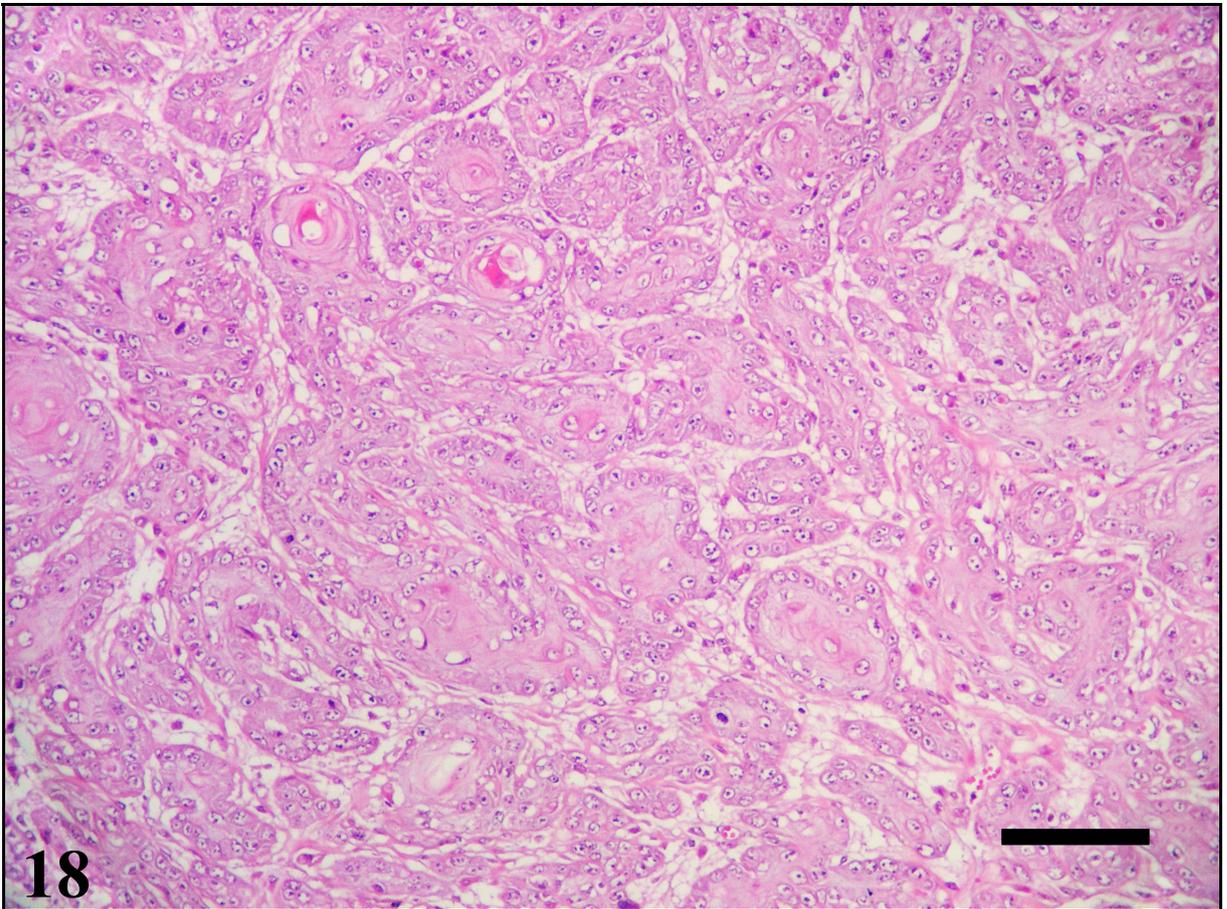
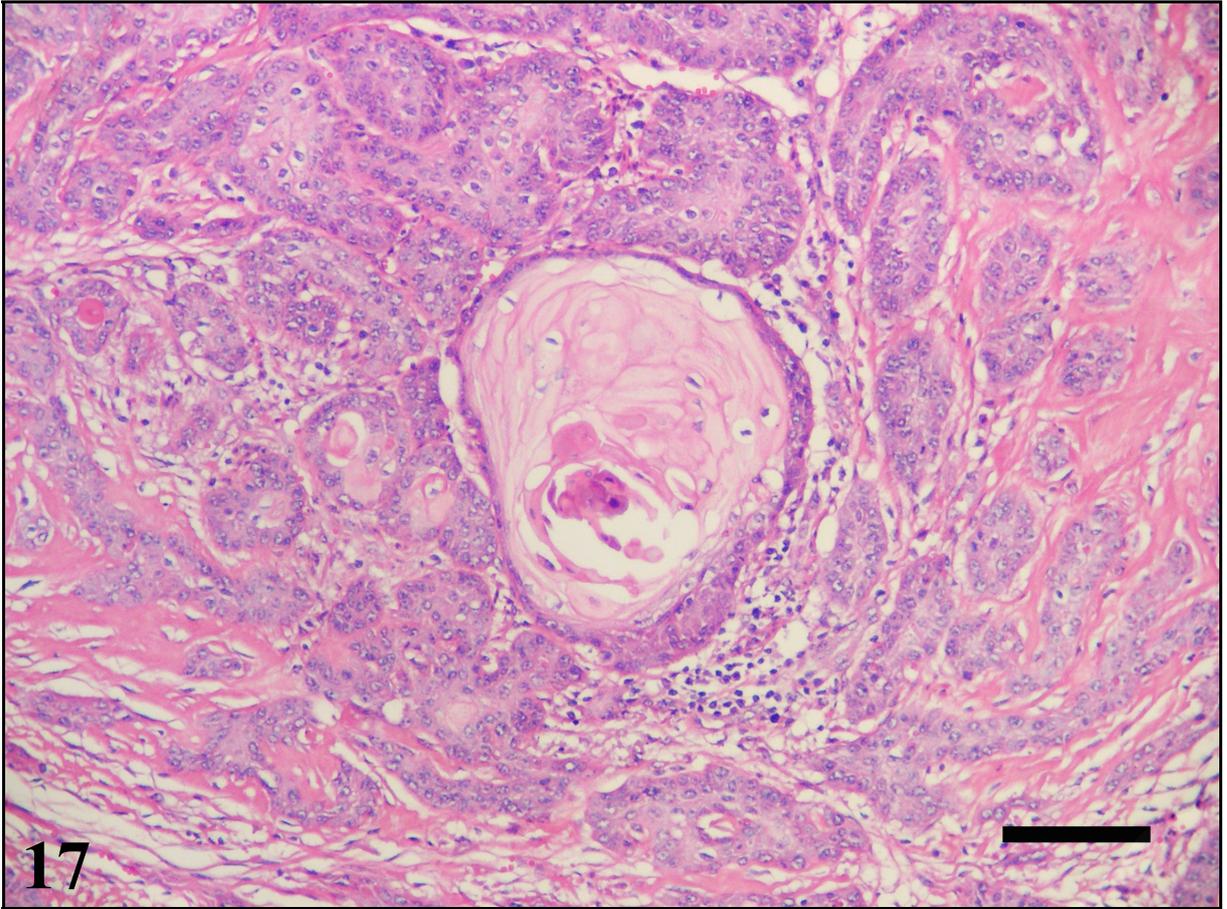


Figura 19 – Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado, esôfago (caudal), Bovino 28. Formação de pequenos agregados e cordões de queratinócitos neoplásicos pleomórficos em meio ao estroma tumoral e ao infiltrado inflamatório linfoplasmocítico. Hematoxilina-eosina, barra: 100 μm .

Figura 20 – Carcinoma de células escamosas pouco diferenciado, esôfago (caudal), Bovino 28. As células neoplásicas possuem acentuado pleomorfismo nuclear e celular, com um a quatro nucléolos conspícuos e bizarros. Hematoxilina-eosina, barra: 25 μm .

