



ARTIGO ORIGINAL

## Which features of advanced head and neck basal cell carcinoma are associated with perineural invasion?☆



André Bandiera de Oliveira Santos\*, Natalia Martins Magacho de Andrade, Lenine Garcia Brandão e Claudio Roberto Cernea

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 1 de novembro de 2015; aceito em 29 de janeiro de 2016  
Disponível na Internet em 27 de dezembro de 2016

### KEYWORDS

Perineural invasion;  
Basal cell carcinoma;  
Head and neck

### Abstract

**Introduction:** Perineural invasion is a unique route for tumor dissemination. In basal cell carcinomas, the incidence is low, but increases in advanced cases. Its importance is recognized but not fully understood.

**Objective:** To compare head and neck basal cell carcinomas with and without perineural invasion.

**Methods:** A retrospective medical chart review of multidisciplinary surgeries for basal cell carcinomas that required a head and neck surgery specialist in a tertiary referral center was performed. Clinical-demographics and histopathological features were analyzed.

**Results:** Of 354 cases, perineural invasion was present in 23.1%. Larger tumors and morpheaform subtype were statistically related to perineural invasion. Nodular and superficial subtypes were less frequent in positive cases. No significant difference was found in gender, age, ulceration, location, and mixed histology.

**Conclusion:** In this series of selected patients with basal cell carcinomas submitted to major resections, perineural invasion was clearly related to morpheaform subtype and to larger tumors. Other classically associated features, such as location in high-risk mask zone of the face, male gender and mixed histology, were not so strongly linked to perineural invasion.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.009>

☆ Como citar este artigo: Santos AB, Andrade NM, Brandão LG, Cernea CR. Which features of advanced head and neck basal cell carcinoma are associated with perineural invasion? Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:94–7.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [andre\\_bandiera@yahoo.com.br](mailto:andre_bandiera@yahoo.com.br) (A.B. Santos).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Carcinoma  
basocelular;  
Invasão perineural;  
Cabeça e pescoço

**Quais características dos carcinomas basocelulares estão associados a invasão perineural?****Resumo**

**Introdução:** A invasão perineural é uma via independente de disseminação tumoral. Em carcinomas basocelulares, a incidência é baixa, mas aumenta em casos avançados. Sua importância é reconhecida, mas não completamente compreendida.

**Objetivo:** Comparar os carcinomas basocelulares com e sem invasão perineural.

**Método:** Estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, conduzido por equipes multidisciplinares em centro terciário de referência de câncer. Características demográficas e histopatológicas foram analisadas.

**Resultados:** De 354 casos, 23,1% apresentaram invasão perineural. Tumores com dimensão maior e subtipo esclerodermiforme foram significativamente mais associados a invasão perineural. Os subtipos nodular e superficial foram menos frequentes em casos positivos. Não houve diferença relacionada a sexo, idade, ulceração, localização e histologia mista.

**Conclusão:** Nesta série de casos selecionados de carcinomas basocelulares submetidos a grandes ressecções, a invasão perineural foi claramente relacionada ao subtipo esclerodermiforme e tumores de maior dimensão. Outros fatores classicamente associados, como localização em zona de alto risco, sexo masculino e histologia mista, não apresentaram essa associação de modo significativo.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

Recentemente, a invasão perineural foi reconhecida como uma via de disseminação tumoral independente das vias linfática e hematogênica.<sup>1</sup> Além disso, o sistema de estadiamento TNM incluiu a invasão perineural da base do crânio como fator prognóstico T4 para câncer de pele não melanoma.<sup>2</sup>

Em geral, a incidência da invasão perineural em carcinomas basocelulares descrita na literatura fica abaixo de 1% e normalmente está associada a casos avançados.<sup>3,4</sup> Nas ressecções craniofaciais, os percentuais podem chegar a 50%.<sup>5</sup>

A relação entre as características patológicas clínicas e invasão perineural não foi ainda completamente esclarecida. Muitos pacientes não apresentam qualquer sintoma específico, mas podem ocorrer parestesia ou dor nos casos de visível envolvimento nervoso.<sup>6</sup> Os tumores de pele com invasão perineural são diagnosticados mais frequentemente no gênero masculino, na zona de alto risco da face, em lesões maiores e recorrentes e também em subtipos agressivos, como o esclerodermiforme e basoescamoso.<sup>7</sup>

Frequentemente, as ressecções extensas de carcinomas basocelulares são feitas por uma equipe multidisciplinar, inclusive um especialista em cirurgia da cabeça e pescoço. Nesse cenário, espera-se por uma alta incidência de invasão perineural. Neste estudo, descrevemos 18 anos de experiência de cirurgia da cabeça e pescoço em um centro terciário de referência de câncer em São Paulo, Brasil, e comparamos carcinomas basocelulares avançados com e sem invasão perineural.

**Método**

Revisamos prontuários de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por especialistas em cirurgia de cabeça e pescoço em nossa instituição de 1994 a 2012. A avaliação pré-operatória de rotina incluiu um estudo de TC. Em todos os casos, houve necessidade de anestesia geral e os tumores foram excisados com margens apropriadas e com confirmação por congelamento. A reconstrução foi planejada com retalhos locais, enxertos de pele e enxertos musculares ou microcirúrgicos livres.

Foram revisados dados relacionados a gênero, idade, subtipo histológico do carcinoma basocelular, localização, tamanho e invasão perineural. Casos com tumores localizados em outras áreas do corpo, além da cabeça e do pescoço, foram excluídos, além de lesões menores excisadas com anestesia local.

A localização foi clinicamente definida como o centro do tumor, de acordo com nove sublocais: couro cabeludo, região frontal, orelha, região periorbital, nariz, região malar, prega nasolabial, lábio e região cervical. Também classificamos as áreas de avaliação de risco em conformidade com as recomendações da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) para neoplasias da pele, que classificam áreas de risco alto e moderado para a topografia da cabeça e pescoço.<sup>2</sup> As dimensões do tumor foram medidas após a sua ressecção, por análise macroscópica do espécime.

Comparamos os carcinomas basocelulares que apresentavam invasão perineural histológica com os casos negativos. A análise estatística foi feita com o programa *Minitab 16 for Windows* (Minitab Inc., State College, PA). O teste do

**Tabela 1** Características demográficas e histopatológicas dos carcinomas basocelulares com e sem invasão perineural

	Invasão perineural		<i>p</i> <sup>a</sup>
	Positivos (n = 82)	Negativos (n = 272)	
<i>Gênero masculino (%)</i>	58,5	49,6	0,16
<i>Idade (DP)</i>	65,4 (13,2)	65,0 (14,4)	0,8
<i>Tamanho (cm)</i>	3,8 (2,2)	2,5 (1,8)	< 0,01
<i>Zona de alto risco (%)</i>	88	88	1
<i>Ulceração (%)</i>	26,5	18,7	0,12
<i>Localização (%)</i>			
Nariz	35,7	36,9	0,85
Malar	21,1	20,2	0,72
Periorbital	16,1	13,1	0,6
Orelha	7,6	8,3	0,85
Outros	19,5	21,5	—
<i>Subtipo histológico (%)</i>			
Nodular	33,7	53,2	0,002
Esclerodermiforme	48,2	26,4	< 0,001
Basoescamoso	6,0	4,4	0,54
Superficial	6,0	0	0,02
Micronodular	2,8	4,8	0,47
Outros	7,3	7,2	—
<i>Casos mistos (%)</i>			
Sim	45,3	41,1	0,49
Não	54,7	58,9	

<sup>a</sup> O teste do qui-quadrado foi empregado para todas as variáveis, exceto para idade e tamanho (teste *t* de Student).

qui-quadrado foi usado para dados qualitativos. As variáveis paramétricas foram comparadas com o teste *t* de Student. Estabelecemos significância estatística para  $p < 0,05$ . O protocolo do estudo se conformou às diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975, com a aprovação do Comitê de Revisão da Instituição, sob o número 0228/14.

## Resultados

Em 354 carcinomas basocelulares, a invasão perineural foi positiva em 82 casos (23,1%). A [tabela 1](#) lista os dados demográficos e clinicopatológicos.

## Discussão

Invasão perineural foi definida por Batsakis como a presença de células tumorais no interior, em torno e sobre os nervos.<sup>8</sup> No passado, esse fenômeno era considerado uma invasão angioliinfática da bainha do nervo,<sup>9</sup> hipótese posteriormente rejeitada, pois não existe circulação linfática nessa estrutura.<sup>6</sup> Recentemente, foram descritos neurotrofinas e complexos ligante-receptor que demonstram efetivamente uma via de disseminação independente. Alguns tumores demonstram especial propensão para invasão perineural; as razões para tal não estão completamente elucidadas.<sup>1</sup> Em casos de carcinoma das células escamosas de mucosa da cabeça e do pescoço, a invasão perineural é fator

prognóstico independente considerado por alguns autores como indicação para a radioterapia pós-operatória, mesmo na ausência de metástases nos linfonodos.<sup>10</sup> Apesar disso, essa indicação ainda é controversa em casos avançados de tumores cutâneos.<sup>11,12</sup>

Em casos de carcinomas basocelulares, a invasão perineural é um fator prognóstico<sup>13</sup> importante e de rara ocorrência.<sup>3,14</sup> Portanto, ressecções importantes que envolvam especialistas em cirurgia de cabeça e pescoço abrangem uma seleção conveniente de casos para estudo desse tópico específico.<sup>15</sup> No presente estudo, observamos alta incidência de invasão perineural entre carcinomas basocelulares operados em um centro terciário de referência de câncer, com relação a carcinomas esclerodermiformes e a tumores com maiores dimensões.

A maioria das séries que descrevem carcinomas basocelulares revela que os homens são mais afetados;<sup>16,17</sup> isso também ocorre em tumores agressivos com invasão perineural.<sup>7</sup> Nossos resultados demonstraram maior preponderância em homens, porém sem significância estatística.

Em nossa série, a média de idade foi similar às demais séries, nas quais a diferença de idade não foi associada a tumores mais avançados.<sup>18</sup> Portanto, é provável que não haja associação entre idade e invasão perineural, conforme mostram o nosso e outros estudos.<sup>7</sup>

Por outro lado, a variável "tumor de maior tamanho" estava claramente associada à invasão perineural. Mesmo nesta série selecionada de ressecções extensas, a média do tamanho praticamente dobra em tumores com invasão perineural. Esse achado é consistente com outras séries de carcinomas basocelulares.<sup>7</sup>

Há controvérsias sobre a relação entre invasão perineural e localização na cabeça e pescoço. Pelo menos em nossa série não encontramos diferença, tanto com relação às zonas de risco como a locais específicos. Nariz e malar são os locais mais frequentemente descritos, mas, diferentemente dos outros autores,<sup>7</sup> não encontramos diferença na frequência de invasão perineural nos diferentes locais secundários. Mas deve-se ter em mente que praticamente 90% dos tumores estavam localizados na zona de alto risco da máscara facial em ambos os grupos (positivo e negativo para invasão perineural).

No presente estudo, o achado mais importante em associação com a invasão perineural foi o subtipo histológico. O subtipo mais comum entre todos os carcinomas basocelulares é o nodular;<sup>16</sup> felizmente, esse subtipo está menos frequentemente associado à invasão perineural. Na presente série, foi muito rara a ocorrência de carcinoma basocelular superficial e nenhum caso apresentava invasão perineural, como era de se esperar. Mas o subtipo esclerodermiforme, que representa somente 6% dos carcinomas basocelulares em geral, foi no nosso estudo o subtipo predominante em praticamente metade dos casos positivos para invasão perineural.<sup>19</sup> Embora o subtipo basoescamoso seja identificado como agressivo,<sup>20</sup> a incidência de invasão perineural não foi particularmente alta entre tumores desse subtipo.

Este estudo teve como limitação a seleção dos casos, que tomou por base o encaminhamento de pacientes que necessitavam de um especialista em cirurgia de cabeça e pescoço para uma abordagem cirúrgica multidisciplinar. Mas essa seleção pode ter estabelecido um viés para tumores

agressivos e ressecções de grande porte, ajuda a entender os principais aspectos relacionados à invasão perineural. De acordo com essa série, o significado de invasão perineural reflete tumores maiores e subtipo esclerodermiforme.

## Conclusão

Houve clara associação entre invasão perineural e subtipo esclerodermiforme e tumores maiores. Outras características classicamente associadas, como, por exemplo, a localização na zona de alto risco da máscara facial, gênero masculino e histologia mista, não estavam tão claramente associadas à invasão perineural.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115:3379–91.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8:836–64.
- Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:123–5.
- Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23:389–402.
- Cernea CR, Ferraz AR, de Castro IV, Sotto MN, Logullo AF, Bacchi CE, et al. Perineural invasion in aggressive skin carcinomas of the head and neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71:21–6.
- Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2000;88:1605–13.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:458–63.
- Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94:426–7.
- Feasel AM, Brown TJ, Bogle MA, Tschen JA, Nelson BR. Perineural invasion of cutaneous malignancies. *Dermatol Surg*. 2001;27:531–42.
- Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and neck cancers, Version 2.2013. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11:917–23.
- Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, Corry J, Fagan JJ, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol*. 2012;48:918–22.
- Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg*. 2008;34:1642–51.
- Balamucki CJ, Mancuso AA, Amdur RJ, Kirwan JM, Morris CG, Flowers FP, et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryngol*. 2012;33:447–54.
- Bechert CJ, Stern JB. Basal cell carcinoma with perineural invasion: reexcision perineural invasion? *J Cutan Pathol*. 2010;37:376–9.
- Andrade NM, Santos AB, Lourenco SV, Neto CF, Cernea CR, Brandao LG. Epidemiological and histopathological profile of 642 cases of basal cell carcinoma of head and neck surgery in a tertiary institution. *Sao Paulo: Rev Bras Cir Cab Pesc*; 2011. p. 148–53.
- Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Buijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol*. 1998;110:880–4.
- Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184:6–10.
- Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg*. 2013;39:719–25.
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147:41–7.
- Nakayama M, Tabuchi K, Nakamura Y, Hara A. Basal cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*. 2011;2011:496910.