

# Estudo dos receptores de retinol e do processo de EMT em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e sua relação com prognóstico.

Camila Alves Ferri  
Pr<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Laura de Campos Hildebrand

camila.alvesferri@gmail.com  
lauracamposh@gmail.com

## INTRODUÇÃO

No Brasil, estimam-se 11.140 novos casos de câncer na cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres<sup>1</sup>. Diferentes tipos de graduação histopatológica foram desenvolvidos para o carcinoma espinocelular (CEC) na tentativa de fornecer informações adicionais que poderiam explicar a divergência do comportamento biológico de tumores com características clínicas semelhantes. Além disso, a análise do processo de transição epitélio-mesenquimal (EMT) é importante para a análise da invasão tumoral.

## OBJETIVO

Relacionar o processo de transição EMT e diferentes sistemas de classificação histopatológica do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, com a evolução clínica dos pacientes.

## METODOLOGIA

Foram analisados 16 casos de CEC (Tabela 1) utilizando a graduação histopatológica de Bryne et al<sup>2</sup> (quadro 1) e Brandwein-Gensler et al<sup>3</sup> (quadro 2). Imunohistoquímica para os marcadores E-caderina (ECAD) N-caderina (NCAD) e Vimentina (VIM) foi realizada para avaliação do processo de EMT. Imunohistoquímica para ALDH1 foi realizada avaliação das células tronco tumorais.

Tabela 1: descrição da amostra

VARIÁVEIS	TOTAL
SEXO	FEMININO 1 MASCULINO 15
ORIGEM ÉTNICA	BRANCO 12 NÃO BRANCO 4
TABAGISMO	TABAGISTA 12 EX TABAGISTA 4
ETILISMO	NÃO ETILISTA 1 EX ETILISTA 8 ETILISTA 7
TAMANHO DO TUMOR	T1 1 T2 9 T3 1 T4 5
METÁSTASE REGIONAL	COM 7 SEM 9
LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	PALATO 8 LÁBIO 8 INFERIOR 8

Quadro 1

Característica Morfológica	Sistema de Gradação das Margens Invasivas			
	PONTUAÇÃO			
Grau de Ceratinização	1 Altamente ceratinizado (>50% das células)	2 Moderadamente ceratinizado (20-50% das células)	3 Ceratinização mínima (5-20% das células)	4 Sem ceratinização (0-5% das células)
Pleomorfismo Nuclear	1 Pouco pleomorfismo nuclear (>75% das células maduras)	2 Moderadamente abundante pleomorfismo nuclear (50-75% das células maduras)	3 Abundante pleomorfismo nuclear (25-50% das células maduras)	4 Extremo pleomorfismo nuclear (0-25% das células maduras)
Padrão de Invasão	1 Compressivo, bordas infiltrantes bem delineadas	2 Infiltrante, cordões sólidos, bandas ou fios	3 Pequenos grupos ou cordões de células infiltrantes (n>15)	4 Marcante e disseminada dissociação em grupos pequenos e/ou em células individuais
Infiltrado Linfoplasmocitário	1 Marcante	2 Moderado	3 Leve	4 Ausente

Quadro 2

Variável Histopatológica	Avaliação Histopatológica de Risco para o CCE em boca (Brandwein-Gensler et al.)		
	Valores Atribuídos		
Invasão perineural	0 Nenhuma	1 Pequenos nervos	3 Grandes nervos
Infiltrado linfocítico	0 Contínuo	1 Grandes agregados	3 Pouco ou nenhum
Pior padrão de invasão	0 Padrão 1, 2 ou 3	1 4	3 5
Pontuação de Risco (Soma dos Pontos)	0 Baixo	1 Boa	3 Não
	1 ou 2 Intermediário	2 Intermediária	3 Não
	3 a 9 Alto	3 Pobre	3 Sempre

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Qui-quadrado de Person.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Relação dos marcadores no epitélio adjacente com a classificação de Bryne et al<sup>2</sup>.

MARCADOR		EPITÉLIO ADJACENTE		P
		ALTERADO	NORMAL	
ECAD	NEGATIVO	3	0	P=0,018
	POSITIVO	2	11	
NCAD	NEGATIVO	3	11	P=0,83
	POSITIVO	2	0	
CLASSIFICAÇÃO BRYNE				
BOM				
RUIM				
ALDH1	NEGATIVO	4	2	P=0,008
	POSITIVO	0	10	

ECAD: E-caderina; NCAD: N-caderina; Teste Qui-Quadrado de Person, teste Exato de Fisher. p<0,05

### Relação dos marcadores na zona de invasão tumoral com o processo EMT e Follow up.

MARCADOR		PERFIL EMT			P
		EMT	TRANSIÇÃO	MET	
ECAD	NEGATIVO	1	9	0	p=0,001
	POSITIVO	0	1	5	
FOLLOW UP					
BOM					
RUIM					
ALDH1	NEGATIVO	5	1	p=0,001	
	POSITIVO	0	10		

ECAD: E-caderina; MOD: moderado. Teste Qui-Quadrado de Person, teste Exato de Fisher. p<0,05

### Relação dos marcadores no centro do tumor com o processo de EMT e Follow up.

MARCADOR		PERFIL EMT			P
		EMT	TRANS	MET	
ECAD	NEGATIVO	1	7	0	P=0,002
	POSITIVO	0	1	7	
FOLLOW UP					
BOM					
RUIM					
ALDH1	NEGATIVO	5	4	P=0,034	
	POSITIVO	0	7		

ECAD: E-caderina; Teste Qui-Quadrado de Person, teste Exato de Fisher. p<0,05

Tumores com epitélio adjacente (EA) positivo para ALDH1 foram classificados com escore de malignidade ruim segundo o critério de Bryne et al<sup>2</sup>. Os casos com ALDH1 positivo no front de invasão e no centro do tumor apresentaram follow up ruim. De acordo com a literatura a marcação positiva de ALDH1 é capaz de identificar tumores mais agressivos<sup>5,6,7,8</sup>. Os demais marcadores não apresentaram relação com os critérios de classificação histopatológica.

No EA alterado encontramos ECAD negativa bem como NCAD positiva. Os tumores classificados como perfil de transição no processo de EMT apresentaram ECAD negativa enquanto os tumores com perfil MET apresentaram ECAD positiva. Esses resultados podem ser explicados uma vez que durante o processo de EMT, as células perdem suas características epiteliais e adquirem um fenótipo mesenquimal<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

Para a metodologia utilizada, não foi encontrada relação do processo de EMT com os critérios de classificação histopatológica do CEC. A imunomarcagem positiva de ALDH1 tanto nas zonas tumorais, quanto no EA pode identificar pacientes com pior prognóstico, bem como tumores mais indiferenciados.