



Associação da classificação da OMS e da AHR com fatores clínico-patológicos do câncer de boca

WHO classification and HRA association with clinicopathological features of oral cancer prognostic factors

Rhayany de Castro Lindenblatt
Danielle Resende Camisasca
Mestres em Patologia Bucodental pela UFF

Gisele Lago Martínez
Aperfeiçoamento em Oncologia pelo Inca (RJ)

Simone de Queiroz Chaves Lourenço
Professora Adjunta do Programa de Pós-graduação em Patologia do HUAP/UFF

Paulo Antônio Silvestre de Faria
Chefe do Departamento de Anatomia Patológica do Inca (RJ)

Resumo

Estudos demonstram que as classificações histopatológicas auxiliam na análise do grau de malignidade do carcinoma de células escamosas (CCE) bucal. Esse trabalho estudou o perfil de 44 pacientes diagnosticados no Inca, em 1999, aplicando as classificações histopatológicas da OMS e a Avaliação Histopatológica de Risco (AHR), associando-as com fatores clínico-patológicos. A maioria dos carcinomas foi classificada como moderadamente diferenciada e de risco intermediário. A associação da OMS e da AHR com as variáveis clínico-patológicas estudadas não mostrou resultados estatisticamente significativos. Recomenda-se a aplicação das classificações utilizadas em amostra ampliada, a fim de validar os resultados apresentados.

Palavras-chave: classificações histopatológicas; carcinoma de células escamosas; câncer da boca; prognóstico.

Abstract

It has been shown that histopathological classifications assist in the analysis of the degree of malignancy in oral squamous cell carcinoma (OSCC). This work reviewed the profile of 44 patients diagnosed in INCA in 1999 and applied WHO classification and Histopathological Risk Assessment (HRA), associating them with clinicopathological features. Most OSCC were classified as moderately differentiated (WHO) and intermediate-risk (HRA). No statistically significant correlation was found between clinicopathological features and WHO and HRA analysis. Studies comprising a larger sample are necessary to validate results found here.

Keywords: histopathological classification; squamous cell carcinoma; oral cancer; prognosis.

Observação: Artigo científico vencedor do Fórum de Debates do 18º Ciorj.

Introdução

O câncer de boca está entre os dez tipos de câncer mais frequentes no Brasil, sendo o carcinoma de células escamosas (CCE) o tipo histológico mais comum (18).

O sistema de classificação TNM tem sido utilizado para propor tratamento e estimar a sobrevida dos pacientes. Entretanto, estudos demonstram que outros fatores como a localização do tumor e as classificações histopatológicas de malignidade podem também ser importantes indicadores do prognóstico dessa neoplasia maligna (6).

Vários autores em diferentes épocas propuseram novos sistemas de gradação histopatológica para o CCE de cabeça e pescoço que pudessem prever seu comportamento clínico e a sobrevida dos pacientes (2, 3, 4, 5, 6, 16).

Em 1920, BRODERS (5) propôs um sistema de classificação para os CCE de cavidade oral, revisado em 1925, que se fundamentou na relação entre células diferenciadas e indiferenciadas (grau de diferenciação celular), classificando os tumores em quatro grupos (Graus de I a IV) (5).

A atual classificação da Organização Mundial de Saúde (3) permaneceu adotando, como critério de classificação, o grau de diferenciação celular e agrupou os tumores em pouco, moderadamente e bem diferenciados (Tabela I). Para tal, observavam-se características como grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear e celular, atividade mitótica e atipias celulares. Embora não estejam inseridos nessa classificação, os autores ressaltaram que parâmetros como tamanho, localização, padrão de invasão, invasão perineural e linfovascular também são importantes para análise do prognóstico e sobrevida dos pacientes (3).

BRANDWEIN-GENSLER *et al.*, com o objetivo de examinar o impacto da ressecção das margens tumorais no desfecho dos pacientes com CCE de boca, pesquisaram as características clínicas, histopatológicas e as margens cirúrgicas de 292 casos de CCE de boca, nas últimas duas décadas e correlacionaram esses dados com a recidiva do tumor e sobrevida do paciente. Os autores propuseram uma avaliação histopatológica de risco (AHR) que avalia o padrão de invasão, a invasão perineural e resposta linfocítica, distribuindo diferentes pontuações a cada característica e classificando os pacientes em baixo, intermedi-

ário e alto risco para recidiva e sobrevida, conforme o escore recebido (Tabela II) (4).

Estudos sobre o CCE, correlacionando gradações histopatológicas com diferentes parâmetros clínicos têm sido publicados, e a relação destes com a ocorrência de metástase para linfonodos e com sobrevida tem sido reportada em várias investigações (2, 6, 8, 9). Muitas gradações histopatológicas têm sido apresentadas nos últimos anos na literatura, o que indica a importância de reavaliá-las e compará-las entre si.

Este trabalho tem como objetivo aplicar a classificação histopatológica da OMS e a AHR em CCE bucais primários, bem como associá-las com os fatores prognósticos.

Tabela I. Classificação histopatológica recomendada pela OMS

Classificação OMS	
Parâmetros	Características histopatológicas
Pouco diferenciados	Predomínio de células imaturas; numerosas mitoses típicas e atípicas; mínima ceratinização
Moderadamente diferenciados	Certo grau de pleomorfismo nuclear e atividade mitótica; pouca ceratinização
Bem diferenciados	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso

Tabela II. Avaliação histopatológica de risco proposta por BRANDWEIN-GENSLER *et al.* (4)

Avaliação histopatológica de risco			
Variável histopatológica	Valores atribuídos		
	0	1	3
Invasão perineural	Nenhum	Pequenos nervos	Grandes nervos
Infiltrado linfocitário	Contínuo	Grandes agregados	Pouco ou nenhum
Pior padrão de invasão	Padrão 1, 2 ou 3	4	5
Pontuação de risco (soma dos pontos)	Risco de recorrência local	Probabilidade de sobrevida total	Indicação para radioterapia adjuvante
0	Baixo	Boa	Não
1 ou 2	Intermediário	Intermediária	Não
3 a 9	Alto	Pobre	Sempre

Tabela III. Caracterização da amostra estudada

Variáveis	Categoria	Total (44)	Categoria	Total (44)
Gênero	Masculino	38	Língua	12
	Feminino	6	Assoalho e língua	8
Idade	5ª década	8	Assoalho bucal	15
	6ª década	12	Área retromolar	5
	7ª década	17	Gengiva superior	1
	8ª década	7	Gengiva inferior	2
Etilismo	Sim	1	Gengiva inferior e área retromolar	1
Tabagismo	Sim	11		
Etilismo e tabagismo	Sim	26		

Tabela IV. Associação das variáveis analisadas e classificações da OMS e AHR

Variáveis	Categoria	OMS				AHR			
		Total (44)	Bem e modernamente diferenciado (37)	Pouco diferenciado (7)	Valor p	Total (44)	Baixo Intermediário risco (27)	Alto risco (17)	Valor p
Estádio clínico	I+ II	25	22	3		25	18	7	
	III + IV	19	15	4		19	9	10	
Estádio patológico	I+ II	21	19	2		21	14	7	
	III + IV	23	18	5	0,416	23	13	10	0,548
Recidiva	Sim	18	13	5		18	11	7	
Linfonodo clínico	Sim	28	24	4	0,103	29	19	10	1
Linfonodo histopatologia	Sim	17							
Sobrevida total		22	19	3	0,402	22	13	9	0,526

Material e Método

O projeto desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer (Inca), sob protocolo 004/07. Realizou-se um estudo retrospectivo descritivo, utilizando peças cirúrgicas de pacientes portadores de CCE bucal, diagnosticados no Inca em 1999.

• Amostra

Foram selecionados do arquivo do Setor de Anatomia Patológica do Inca, Rio de Janeiro (RJ), 44 casos de CCE bucais primários (dois terços anteriores da língua, mucosa jugal, assoalho da boca, gengiva inferior e superior, área retromolar e palato duro) diagnosticados no ano de 1999. Para cada paciente as seguintes informações foram obtidas de seus prontuários clínicos: sexo, idade, tabagismo, etilismo, estadiamento clínico e patológico, localização do tumor, recidiva, sobrevida em 5 anos e ocorrência de metástase.

Foram incluídos no estudo os CCE bucais cujo tratamento tenha sido previamente cirúrgico, com realização de radioterapia posterior ou não, realização de esvaziamento cervical, acompanhamento mínimo de 12 meses ou até a morte pelo câncer, bem como aqueles cujos blocos estavam disponíveis no arquivo, exibindo boa qualidade do material e área representativa do tumor para avaliação morfológica.

Os critérios de exclusão consistiram em ausência da classificação do estadiamento clínico ao diagnóstico, ausência de dados no prontuário a respeito de quaisquer variáveis analisadas no estudo; pacientes tratados apenas com radioterapia, blocos de parafina indisponíveis no arquivo, os CCE de lábio inferior e orofaringe, carcinomas *in situ* e casos em que foi realizada apenas a biópsia incisional.

• Análise Descritiva em Hematoxilina e Eosina (HE)

As lâminas coradas em HE foram avaliadas ao microscópio óptico de luz, por três examinadores (SQCL, RCL e GLM), sendo avaliadas as características histopatológicas propostas pela classificação da OMS (3) e AHR (5) (Tabelas I e II, respectivamente). Em caso de divergência de opinião as lâminas foram reavaliadas em conjunto.

• Análise Estatística

Os registros das informações clínicas e microscópicas dos pacientes com CCE bucal foram armazenados em um banco de dados elaborado em planilha do Microsoft Excel. Utilizou-se o software SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*) versão 10.0 para análise estatística. O estudo dos tempos de sobrevida utilizou a análise de Kaplan-Meier e o teste log rank para comparação das curvas. Para a avaliação da sobrevida total foram consideradas as datas do óbito versus a duração da sobrevida total. Para testar associação entre as variáveis, utilizou-se o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado. Todas as decisões estatísticas foram tomadas no nível de significância de 0,05.

Resultados

Após a pesquisa realizada nos prontuários clínicos, observou-se que a amostra caracteriza-se pelo predomínio de pacientes do sexo masculino (38/86, 3%), entre a sexta (12/27, 2%) e sétima décadas de vida (17/38, 6%). Dos pacientes, 26 (59,0%) eram tabagistas e etilistas simultaneamente, 11 (25,0%) tabagistas exclusivos e havia somente um (2,2%) etilista exclusivo (Tabela III).

Na amostra estudada, o sítio anatômico mais acometido foi o assoalho de boca com 15 (34,0%) casos, seguido pela língua com 12 (27,2%) casos.

Em relação ao estadiamento clínico (cTNM), 9 (20,4%) casos foram agrupados no estágio I, 16 (36,3%) no estágio II, 12 (27,2%) no estágio III e 7 (15,9%) no estágio IV. Quanto ao estadiamento patológico (pTNM), constatou-se que 7 (15,9%) casos foram classificados no estágio I, 14 (31,8%) no estágio II, 14 (31,8%) no estágio III e 9 (20,4%) no estágio IV.

Foram constatados 18 (40,9%) casos de recidiva local. Não houve detecção de metástase à distância, sendo evidenciados 17 casos (38,6%) com metástases para linfonodos após tratamento. Na análise da sobrevida total, observou-se que, aproximadamente, 45% dos pacientes estavam vivos 5 anos após a realização do tratamento. A média de sobrevida total foi de 52,0 meses (Tabela IV).

Com a aplicação da classificação da OMS, a maioria dos casos (35/79,5%) apresentaram-se como moderadamente diferenciados, 2 (4,5%) foram bem diferenciados e 7 (16,0%) casos mostraram-se como pouco diferenciados. Em virtude do pequeno número de casos bem diferenciados, esses foram agrupados com os mode-

radamente diferenciados para análise estatística.

A classificação da OMS não mostrou associação estatisticamente significativa com as variáveis clínico-patológicas em estudo.

Aplicada a AHR, proposta por BRANDWEIN-GENSLER *et al.* (4), a maioria dos casos foi agrupada como de risco intermediário para recidiva e probabilidade de sobrevida (25/56, 8%). A menor concentração incidiu no grupo de baixo risco que apresentou dois casos (4,5%) e 17 (38,7%) reuniram-se no grupo de alto risco.

A associação da AHR com as variáveis clínico-patológicas estudadas também não mostrou resultados estatísticos significativos.

Discussão

Os dados sociodemográficos dos pacientes deste estudo confirmam os encontrados na literatura. A amostra caracterizou-se pelo predomínio de homens, na sexta e sétima décadas de vida, sendo tabagistas e etilistas simultaneamente. Tais resultados convergem com os obtidos nas pesquisas de NETO & QUADROS (17), COSTA *et al.* (8), DEDIVITIS *et al.* (11) e COSTA *et al.* (9).

Em relação ao sítio anatômico, assoalho de boca e língua foram os mais acometidos pelo CCE bucal, semelhante ao observado por GARZINO-DEMO *et al.* (12) e DEDIVITIS *et al.* (11).

Quando se comparou os estadiamentos clínico (cTNM) e patológico (pTNM), observou-se que houve mudança efetiva de estadiamento em 27 (61,4%) casos. Cabe ressaltar a relevância do pTNM na caracterização do CCE, uma vez que essa classificação fornece informações fidedignas do tumor, obtidas no momento do ato cirúrgico,

em detrimento do cTNM.

Embora somente 38,6% da amostra tenham apresentado linfonodos cervicais acometidos por tumor, destaca-se que o acometimento de linfonodos representa o principal indicador prognóstico para sobrevida de pacientes com CCE bucal (19). JING *et al.* (13), analisando uma amostra de 45 espécimes cirúrgicos com margens livres de tumor, constataram que os casos que apresentaram linfonodos acometidos no esvaziamento cervical apresentaram maior taxa de recidiva ($p = 0,066$), reforçando a importância do acometimento de linfonodos no prognóstico dos pacientes.

A sobrevida total dos 44 pacientes dessa pesquisa foi de, aproximadamente, 45% em cinco anos após tratamento. Em estudo semelhante realizado por GARZINO-DEMO *et al.* (12), a sobrevida total de 245 pacientes com CCE bucal, tratados em um hospital italiano, foi de 77,5%. A divergência entre tais resultados se deve, provavelmente, à diferença amostral, bem como a fatores socioculturais.

A classificação amplamente utilizada na rotina diagnóstica para o CCE bucal é a proposta pela OMS (2), baseada nos conceitos propostos por BRODERS (4). Após o emprego da classificação proposta pela OMS (2005) nos CCE bucais deste estudo, constatou-se que a maioria dos casos foi classificada como moderadamente diferenciada (79,5%), valores aproximados aos encontrados por DEDIVITIS *et al.* (11) (72,1%).

Nesta pesquisa, não houve associação estatisticamente significativa entre a classificação da OMS e os fatores clínico-patológicos analisados. Entretanto,

como constatado por JING *et al.* (13), a maioria dos casos, pouco diferenciados (71,6%), apresentou recidivas, demonstrando que a perda de diferenciação pode estar associada a um maior potencial de disseminação do tumor. Já LEITE & KOIFMAN (14), JING *et al.* (13) e MARTINEZ-GIMENO *et al.* (16) evidenciaram associação entre acometimento de linfonodos e grau de diferenciação celular.

Deve-se ressaltar que dos casos pouco diferenciados, 71,4% estavam nos estádios patológicos (pTNM) III e IV, demonstrando que a perda de diferenciação pode implicar em carcinomas com características mais agressivas.

Além disso, a gradação da OMS (2005) não descreve as características histopatológicas de forma bem definida para cada categoria (bem, moderadamente e pouco diferenciados), dificultando sua aplicação.

Em relação à AHR, também não foram encontradas associações significativas com os fatores analisados. Já LINDENBLATT (15) e CAMISASCA *et al.* (7), associando a mesma classificação com tais fatores prognósticos, observou que a AHR reuniu os melhores resultados estatísticos, evidenciando associações com as sobrevidas total ($p = 0,01$), específica ($p = 0,02$) e livre de doença ($p = 0,03$). Destaca-se que o emprego da invasão perineural como parâmetro faz dessa análise capaz de traduzir o potencial invasivo do tumor a estruturas nobres do tecido.


Ambas as classificações histopatológicas utilizadas neste trabalho agruparam a maior parte da amostra nas categorias intermediárias e não mostraram associação significativa com os fatores clínico-patológicos estudados, o que pode ser justificado pela amostra limitada.

Embora a classificação da OMS seja simples e de fácil aplicação, a literatura também mostra controvérsias quanto ao seu papel prognóstico (1, 8). Por esse motivo, ela não é utilizada para estimar a sobrevida e determinar o tratamento dos pacientes com CCE bucal. Pode ser necessária uma amostra mais ampla para que a AHR mostre resultados prognósticos mais significativos.

Conclusão

A perda de diferenciação pode estar associada a um maior potencial de disseminação do tumor, embora ainda se discuta na literatura a importância do grau de diferenciação celular no prognóstico dos CCE bucais.

Talvez o número limitado da amostra tenha impossibilitado a verificação do potencial prognóstico das classificações estudadas.

Recomenda-se a aplicação das classificações histopatológicas em amostras ampliadas para comprovação da importância da avaliação histopatológica no desfecho dos pacientes com CCE bucal. 

Referências Bibliográficas

1. AGUIAR, F. C. A., KOWALSKI, L. P., ALMEIDA, O. P. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral squamous cell carcinoma in patients with early local recurrence. *Oral Oncol.*, v. 43, p. 593-601, 2007.
2. ANNEROTH, G., BATSAKIS, J., LUNA, M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand. J. Dent. Res.*, v. 95, p. 229-249, 1987.
3. BARNES, L., EVESON, J., REICHAERT, P. *et al.* Oral cavity and oropharynx. In: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2005, p. 118-21.
4. BRANDWEIN-GENSLER, M. *et al.* Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am. J. Surg. Pathol.*, v. 29, n. 2, p. 167-178, 2005.
5. BRODERS, A. C. The microscopic grading of cancer. *Surg. Clin. North Am.*, v. 21, n. 4, p. 947-962, 1941.
6. BRYNE, M. *et al.* Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J. Pathol.*, v. 166, p. 375-381, 1999.
7. CAMISASCA, D. R. *et al.* Expression of Bcl-2 family proteins and associated clinicopathologic factors predict survival outcome in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, IN PRESS, 2008, doi:10.1016/j.oraloncology.2008.05.021
8. COSTA, A. L. L. *et al.* Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. *Pesq. Odontol. Bras.*, v. 16, n. 3, p. 216-220, 2002.
9. COSTA, A. L. L., ARAÚJO, J. R., RAMOS, C. C. F. Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade o carcinoma epidermóide oral. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v. 71, n. 2, p. 181-187, 2005.
10. DANESI, C. C., MARCONATO, M. C., SPARRA, L. Câncer de boca: um estudo no Hospital Universitário de Santa Maria. *Rev. Bras. Cancerol.*, v. 46, n. 2, p. 179-182, 2000.
11. DEDIVITIS, R. A. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, v. 7, n. 1, 2004.
12. GARZINO-DEMO, P. *et al.* Clinicopathological parameters and outcome of the 245 operated for oral squamous cell carcinoma. *J. Craniofac. Surg.*, v. 34, p. 344-350, 2006.
13. JING, J. *et al.* Prognostic Predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 64, p. 896-901, 2006.
14. LEITE, I. C. G., KOIFMAN, S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol.*, v. 34, p. 347-352, 1998.
15. LINDENBLATT, R. C. Avaliação das classificações histopatológicas e da expressão por imuno-histoquímica das proteínas E-Caderina e β -Catenina no carcinoma de células escamosas bucal. RJ, 2008, 185 p. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucodental) – Universidade Federal Fluminense.
16. MARTINEZ-GIMENO, C. *et al.* Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: A Clinicopathologic Scoring System for Evaluating Risk of cervical Lymph Node Metastasis. *Laryngoscope*, v. 105, p. 728-733, 1995.
17. NETO, M. M., QUADROS, O. F. Associação entre os estadiamentos clínicos T1, T2, T3 e T4 e a gradação histopatológica do carcinoma de língua. *Revista Odonto Ciência*, n. 26, 1998.
18. PARISE JR., O. *Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos*. São Paulo: Sarvier, 2000.
19. WOOLGAR, J. A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, v. 42, p. 229-239, 2006.

Recebido em: 13/06/2008

Aprovado em: 03/11/2008

Rhayany de Castro Lindenblatt

Rua Curupaiti, 347/104 – Engenho de Dentro

Rio de Janeiro/RJ, Brasil – CEP: 20735-320

E-mail: rhayany.lindenblatt@gmail.com



Visite o site da ABO-RJ
www.aborj.org.br

Fique por dentro dos cursos, eventos da Casa
e das notícias da área odontológica