

# BIOMARCADORES TUMORAIS PRÓ-INFLAMATÓRIOS NO PROGNÓSTICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CAVIDADE ORAL

FABIANI, Laís Geanizeli<sup>1</sup>  
LINS, Stella Peterle Barros<sup>1</sup>  
OLIVEIRA, Juliana Costa de<sup>2</sup>  
FERREIRA, Karla Daniella Malta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do Curso de Odontologia da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES – laisgeanizeli@gmail.com; stellapbl@outlook.com

Professor orientador: Mestre em patologia oral pela UNICAMP. Docente da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES – juliana\_costa@alumni.usp.br

Professor coorientador: Doutoranda em Clínica Médica pela UFRJ, Docente da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES – drakarlamalta@icloud.com

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um grande problema de saúde mundial, sendo classificado como uma doença multifatorial, relacionada ao surgimento de alterações genéticas que progridem com mutações sequenciais de genes específicos, ocasionando em uma proliferação descontrolada de células carcinogênicas (Ribeiro *et al.*, 2017). O câncer de boca possui uma alta relevância, e é conhecido por ser um problema de saúde pública crescente, sendo o 5º mais frequente em homens e o 13º em mulheres, ambos acima dos 50 anos. Inúmeros são os fatores de risco atrelados ao câncer de cavidade oral, como: susceptibilidade individual, imunossupressão, fatores ambientais, tabagismo, etilismo, infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), dieta pobre em frutas e verduras e exposição excessiva à luz ultravioleta (para carcinomas labiais).

O perfil epidemiológico tem variado muito ao longo das décadas, porém mantém-se prevalente no sexo masculino, pela maior exposição aos fatores de risco, e após quinta década de vida. Devido a alta incidência da doença, a taxa de sobrevivência em 05 anos tem sido mantida em torno de 50%, onde as proporções de sobrevivência geral tendem a variar conforme a região geográfica, topografia e estágio da doença (BOBDEY *et al.*, 2018). O presente estudo apresentou como objetivo analisar o perfil epidemiológico, sobrevivência e fatores de prognóstico de pacientes com Carcinomas de Células Escamosas (CCE) de cavidade oral e orofaringe atendidos no Hospital

Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim (HECI), um centro de referência oncológica do sul do estado do Espírito Santo.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo realizou buscas através de artigos em revistas científicas nas bases de dados eletrônicos Scielo, Google Scholar, PubMed, LILACS, JAMA, site governamental e na biblioteca digital da Faculdade Multivix.

Para as buscas das terminologias, serão utilizadas as palavras chaves cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde, criados pela BVS, sendo elas: “câncer”, “prognóstico” e “biomarcadores tumorais”.

Os critérios de inclusão escolhidos serão: acesso completo aos textos, escritos em inglês ou português, além da priorização de estudos científicos de publicação recente, com a possibilidade de selecionar publicações passadas desde que não sejam encontrados trabalhos atuais que discorram o tópico desejado. Já os critérios de exclusão escolhidos serão: artigos não disponíveis na íntegra e literaturas que não possuem relação com os conteúdos propostos.

Além disso, para a obtenção do objetivo foram selecionados 305 prontuários de pacientes diagnosticados com CEC de cavidade oral e orofaringe no período entre 2010 e 2018, dos quais selecionaram-se 30 blocos de parafinas em que foram realizados os cortes histológicos na época do diagnóstico. Os dados sócio-demográfico e clinicopatológico destes pacientes foram compilados.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O câncer é considerado um dos principais acometimentos sistêmicos de representatividade global, dentre um grupo de aproximadamente 90 doenças, tendo como principal característica o aumento desordenado de células cancerígenas, que posteriormente podem vir a atingir órgãos. Essa doença é caracterizada por ter causas multifatoriais, havendo influência de fatores ambientais e mecanismos intrínsecos, por exemplo (Medeiros, 2020).

As lesões de origem displásica são consideradas um problema de saúde pública, apresentando um crescimento exponencial nos últimos anos, sendo mais frequente em homens a partir da quinta década de vida. Os principais fatores de risco associados ao surgimento do câncer oral são: etilismo, tabagismo, exposição solar e

exposição pelo vírus HPV. É notório, que no Brasil a ocorrência de casos é maior quando comparados com outros países, na estimativa feita pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), realizada a cada triênio (2020-2022), foram estimados novos 15.100 casos para os próximos anos (Dias e Coelho, 2022; Sant´ana *et al.*, 2021).

O carcinoma espinocelular (CEC), é considerado o tipo mais comum de malignidade da cavidade oral, representando 90% dos casos. Tal lesão pode atingir diversas estruturas anatômicas, como língua e mucosa jugal, com grande potencial de malignidade (Liouta *et al.*, 2023).

Dentre os resultados obtidos na amostra, nenhum dos pacientes apresentava idade menor ou igual a 40 anos de idade (58,9 anos), notando-se que uma prevalência do CEC oral e de orofaringe no sexo masculino (86,7%) quando comparado ao sexo feminino. Desse público, 46,7% eram não brancos (pardo, preto). Levando em consideração a taxa de sobrevivência de 5 anos, dos 26 homens, 23 faleceram, estimando assim uma taxa de sobrevivência foi de 11,5%.

A profissão mais incidente foi a de lavrador (33,3%), seguida por profissionais da área de Reparação, Manutenção e Instalação (13,3%), que estudaram até o nível fundamental (66,7%). Onze (36,7%) pacientes não reportaram histórico familiar de câncer. Mais da metade (56,7%) eram tabagistas no momento do diagnóstico do câncer e 26,6% relataram uso do cigarro com interrupção há mais de um ano. Em relação ao etilismo, mais da metade dos pacientes relataram o hábito em algum momento de vida (76,7%) (Tabela 1).

Em relação às características clinicopatológicas (Tabela 2), o câncer de língua foi o mais incidente (40%), seguido por orofaringe (33,33%). Em relação ao grau de diferenciação, 66,7% apresentaram CCE moderadamente diferenciado. A maioria dos tumores (53,3%) eram localmente avançados (T3 e T4) no momento do diagnóstico. O estadiamento clínico mostra que 63,33% tiveram linfonodos acometidos. Quanto aos casos de metástase, 93,33% dos casos não acometeu outro órgão e/ou região, apenas 01 caso (3,33%) foi acometido.

O tratamento oncoterapêutico foi um combinado de métodos, avaliando-se as principais necessidades para cada paciente. Dos 30 pacientes, 20 (66,7%) se submeteu a radioterapia em conjunto com a quimioterapia, 08 (26,7%) somente o tratamento cirúrgico, 01 (3,3%) somente a radioterapia e 01 paciente (3,3%) necessitam dos três tratamentos combinados. Cerca de 33% dos pacientes

necessitou de quimioterapia paliativa pós-tratamento oncoterepêutico primário. Em relação às intercorrências durante o período de tratamento, 43,3% teve algum episódio de mucosite oral, radiodermite ou outro motivo que pudesse interferir na terapia proposta. A taxa de recidiva foi baixa, representando somente 20% e a taxa de sobrevida em cinco anos para CCE de boca e orofaringe foi 30% (Figura 1).

Para a realização do diagnóstico do câncer de boca, o exame clínico minucioso é fundamental juntamente com a realização da biópsia excisional da lesão, sendo esse procedimento considerado invasivo e de alto custo, refletindo em resultados histopatológicos tardios, e conseqüentemente prognósticos ruins. A necessidade de novas técnicas, sendo elas mais sensíveis e específicas é de grande valia, permitindo assim um diagnóstico precoce, como é o exemplo dos biomarcadores tumorais (Ali *et al.*, 2021; Madhura *et al.*, 2020).

Os biomarcadores podem ser definidos como moléculas biológicas como ácidos nucléicos, proteínas, peptídeos, alterações enzimáticas, anticorpos, metabólitos, lipídios, carboidratos e fatores de crescimento capazes de mediar a integração entre as células neoplásicas e seu microambiente (Peltanova *et al.*, 2019). A detecção de um biomarcador é caracterizada como essencial para a identificação do risco de desenvolver um câncer de boca, uma vez que eles podem ser utilizados para estimar o risco de doença, distinguir neoplasia benigna de tumores malignos, rastrear câncer primário oculto e monitorar o estado da doença (Santosh *et al.*, 2016). Com isso, a necessidade de identificação e validação de biomarcadores torna-se de suma importância para melhorar o diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer, assim como novos estudos.

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes e dos óbitos pela doença em 05 anos, segundo as variáveis sociodemográficas

<b>Variáveis</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Evento* n (%)</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	4 (13,3)	1 (25)
Masculino	26 (86,7)	20 (76,92)
<b>Cor</b>		
Branca	12 (40)	8 (66,66)
Não Branca	14 (46,7)	9 (64,28)
NI	4 (13,3)	4 (100)
<b>Procedência</b>		
Centro Sul	22 (73,3)	17 (77,27)
Litoral Sul	5 (16,7)	2 (40)
Caparaó	3 (10)	2 (66,66)
<b>Escolaridade</b>		
≤08 anos	20 (66,7)	15 (75)
>08 anos	4 (13,3)	3 (75)
NI	6 (20)	3 (50)
<b>Histórico Familiar</b>		
Sim	10 (33,3)	4 (40)
Não	11 (36,7)	8 (72,72)
NI	9 (30)	9 (100)
<b>Tabagista</b>		
Sim	17 (56,7)	14 (82,35)
Ex-Tabagista	8 (26,7)	5 (62,5)
Não	4 (13,3)	1 (25)
NI	1 (3,3)	1 (100)
<b>Etilista</b>		
Sim	12 (40)	10 (83,33)
Ex-Etilista	11 (36,7)	8 (72,72)
Não	6 (20)	2 (33,33)

\* Participantes da coorte que morreram em cinco anos; NI: Não informado.

Fonte: Autoria própria (2024).

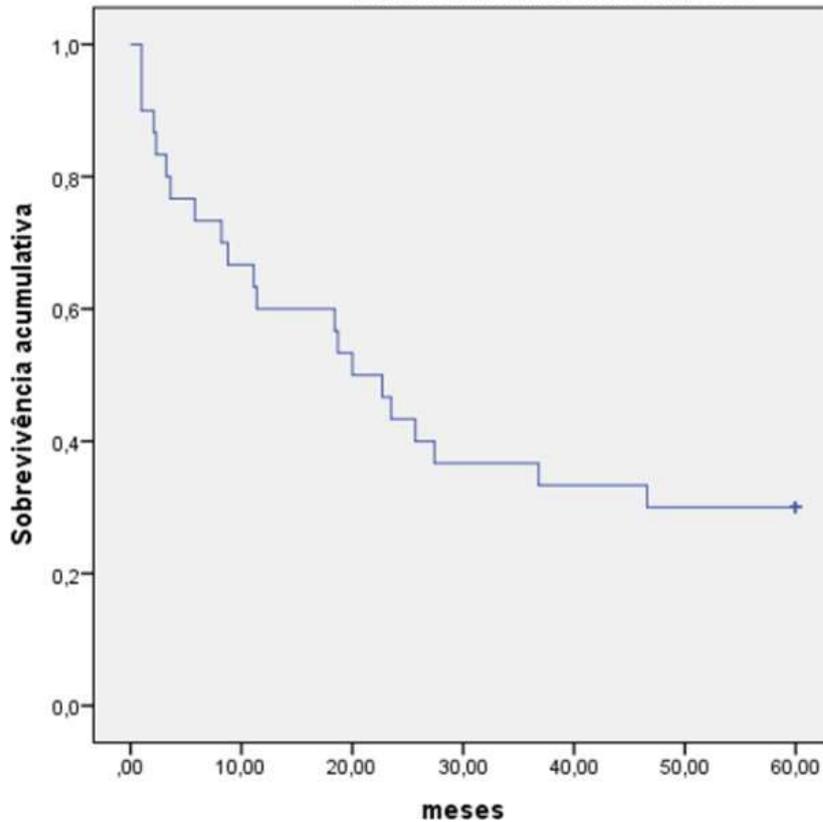
**Tabela 2** – Distribuição dos pacientes e dos óbitos pela doença em 05 anos, segundo as características clínicas e modalidades terapêuticas

Variáveis	Casos n (%)	Eventos* n (%)
Localização		
Orofaringe	10 (33,3)	6 (60)
Língua	12 (40)	8 (66,6)
Lábio	1 (3,3)	0 (0)
Assoalho	3 (10)	3 (100)
Palato	3 (10)	3 (100)
Mucosa Jugal	1 (3,3)	1 (100)
Grau de Diferenciação		
Bem Diferenciado	3 (10)	2 (66,6)
Moderadamente Diferenciado	20 (66,7)	15 (75)
Pouco Diferenciado	3 (10)	2 (66,7)
NI	4 (13,3)	2 (50)
T		
T1 + T2	13 (43,3)	9 (69,2)
T3 + T4	16 (53,3)	12 (75)
NI	1 (3,3)	0 (0)
N		
N0	11 (36,7)	9 (81,8)
N+	19 (63,3)	12 (63,1)
NI	1 (3,3)	0 (0)
M		
M0	28 (93,3)	20 (71,4)
M1	1 (3,3)	1 (100)
NI	1 (3,3)	0 (0)
Tratamento		
Quimiorradioterapia	20 (66,7)	14 (70)
Radioterapia	1 (3,3)	1 (100)
Cirurgia + RT + QT	1 (3,3)	1 (100)
Cirurgia	8 (26,7)	5 (62,5)
Quimioterapia Paliativa		
Sim	10 (33,3)	10 (100)
Não	20 (66,7)	11 (55)
Recidiva		
Sim	6 (20)	3 (50)
Não	24 (80)	18 (75)

\* Participantes da coorte que morreram em cinco anos; NI: Não informado; T:Tamanho Tumoral; N: Linfonodo Metastático; M: Metástase.

Fonte: Autoria própria (2024).

**Figura 1 – Curvas de Sobrevida Global de CCE de boca e orofaringe em 60 meses (05anos)**  
**Taxa sobrevida em 60 meses**



Fonte: Autoria própria (2024).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As evidências apresentadas neste trabalho apontam dados correspondentes aos grandes estudos realizados sobre o tema câncer e em ênfase no câncer bucal, destacando o perfil sociodemográfico e a taxa de sobrevida.

Na pesquisa observa-se também que homens acima de 50 anos, pretos e pardos, com escolaridade até o ensino fundamental e que a fonte de renda é proveniente do trabalho rural, que conseqüentemente esse mesmo grupo tem uma exposição intensa e excessiva ao sol, no qual é um dos fatores etiológicos do câncer. Outros dois fatores etiológicos com grande incidência citados neste trabalho que potencializam a mutação genética específicas de células carcinogênicas foram mais da metade tabagistas crônicos e um pouco menos da metade faziam o consumo de álcool cotidianamente, resultando em um número expressivo de morte entre os homens acometidos, mesmo conciliando o tratamento de quimioterapia e radioterapia.

Fatores esses apresentados demonstram que além do fator etiológico ambiente

e hábitos não saudáveis, o nível de escolaridade também pode ser um dos fatores influenciadores diretamente ao prognóstico da doença, pensando nas seguintes perspectivas: o conhecimento sobre doenças e a introdução precoce dessa população no mercado de trabalho.

Com isso é importante questionar-se sobre a transmissão de conhecimento e a conscientização do autocuidado nesses grupos que possuem uma dificuldade de acesso à educação e a saúde, principalmente na atenção primária.

## 5 REFERÊNCIAS

ALI, A. *et al.* **Expression of invadopodia markers can identify oral lesions with a high risk of malignant transformation.** The Journal of Pathology: Clinical Research, v. 7, n. 1, p. 61-74, 2021. Acesso em: 23 out. 2024.

BOBDEY S, SATHWARA J, JAIN A, SAOBA S, BALASUBRAMANIAM G. **Squamous cell carcinoma of buccal mucosa: An analysis of prognostic factors.** South Asian J Cancer. 2018; 7(1):49-54. Acesso em: 27 out. 2024.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA.** 162 p. 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 25 out. 2023

DIAS, Grazielle Aparecida Azevedo; COELHO, Jéssica de Almeida. **Uso de antissépticos orais e sua relação com câncer de boca.** Revista Científica Unilago, v. 1, n. 1, 2022. Acesso em: 23 out. 2024.

LIOUTA, G. *et al.* **DNA methylation as a diagnostic, prognostic, and predictive biomarker in head and neck cancer.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 3, p. 2996, 2023. Acesso em: 22 out. 2024.

MADHURA, M.G *et al.* **Minimally invasive procedures for the recognition and diagnosis of oral precancer and cancer.** Disease-a-Month, v. 66, n. 12, p. 101033, 2020. Acesso em: 23 out. 2024.

MEDEIROS, G. C. *et al.* **Fatores Associados ao Atraso entre o Diagnóstico e o Início do Tratamento de Câncer de Mama: um Estudo de Coorte com 204.130 Casos no Brasil.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 66, n. 3, 2020. Acesso em: 23 out. 2024.

PELTANOVA B; RAUDENSKA M; MASARIK M. **Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review.** Mol Cancer. 2019;18(1):1–24.

RIBEIRO, I. L. A., NÓBREGA, J. B. M., VALENÇA, A. M. G., & Castro, R. D. (2017). **Predictors for oral câncer in Brazil.** Revista de Odontologia UNESP. 46(6), 325-329.

Acesso em: 27 out. 2024.

SANT'ANA, Luciana Gonçalves *et al.* **A importância do conhecimento dos fatores de risco e do diagnóstico precoce na prevenção do desenvolvimento do câncer bucal: uma revisão de literatura.** *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, n. 25, 2021. Acesso em: 22 out. 2024.

SANTOSH A; JONES T; HARVEY J. **A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present.** *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):486–92.