

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**RAQUEL VIEIRA DOS SANTOS**

**ACHADOS CLÍNICOS, MICROSCÓPICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DOS  
CARCINOMAS ESPINOCELULARES ORAIS CONVENCIONAIS COMPARADOS  
AOS DE OROFARINGE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**MANAUS**

**2022**

**RAQUEL VIEIRA DOS SANTOS**

**ACHADOS CLÍNICOS, MICROSCÓPICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DOS  
CARCINOMAS ESPINOCELULARES ORAIS CONVENCIONAIS COMPARADOS  
AOS DE OROFARINGE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
do Amazonas para fins de obtenção do  
título de cirurgiã-dentista.**

**Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Nayara  
Libório Kimura.**

**MANAUS**

**2022**

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S237a Santos, Raquel Vieira dos  
Achados clínicos, microscópicos e imunoistoquímicos dos  
carcinomas espinocelulares orais convencionais comparados aos  
de orofaringe : revisão integrativa da literatura / Raquel Vieira dos  
Santos . 2022  
49 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Tatiana Nayara Libório Kimura  
TCC de Graduação (Odontologia) - Universidade Federal do  
Amazonas.

1. Carcinoma espinocelular. 2. Cavidade oral. 3. Orofaringe. 4.  
Morfologia. 5. Histologia. I. Kimura, Tatiana Nayara Libório. II.  
Universidade Federal do Amazonas III. Título

**RAQUEL VIEIRA DOS SANTOS**

**ACHADOS CLÍNICOS, MICROSCÓPICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DOS  
CARCINOMAS ESPINOCELULARES ORAIS CONVENCIONAIS COMPARADOS  
AOS DE OROFARINGE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
do Amazonas para fins de obtenção do  
título de cirurgiã-dentista.**

**Aprovado em: 17/11/2022**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dra. Tatiana Nayara Libório Kimura**

**Orientadora**

**UFAM**

---

**Prof. Dra. Juliana Vianna Pereira**

**Membro**

**UFAM**



Documento assinado digitalmente  
NIKEILA CHACON DE OLIVEIRA CONDE  
Data: 24/11/2022 13:52:13-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

**Prof. Dra. Nikeila Chacon de Oliveira Conde**

**Membro**

**UFAM**

A minha mãe Léa, pelo incentivo e por acreditar em mim sempre, ao meu marido Charles pelo apoio e paciência, aos meus filhos Daphne, João Pedro e Maria Eduarda, perdoem a minha ausência, foi por uma boa causa, é tudo por vocês!

Dedico

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que me protegeu, me deu saúde e força até aqui.

A minha família, pelo apoio, incentivo e compreensão pelas minhas ausências.

A minha orientadora, Profa. Dra. Tatiana Nayara Libório Kimura, uma profissional admirável que me oportunizou tal crescimento acadêmico, obrigada pela confiança e paciência.

A UFAM e ao corpo docente da Faculdade de Odontologia da UFAM que contribuiu para minha formação acadêmica.

Ao serviço social, servidores, técnicos e terceirizados que colaboraram dia a dia para que pudéssemos ter aulas e atendimentos, principalmente durante pandemia COVID-19.

As minhas colegas de curso e amigas, Vanessa Lisboa Cavalcante, Bianca Sabrina Marques, Crislane Lira, Alessandra Bindá e Fabíola Lima, obrigada pelo apoio acadêmico e por todos os momentos que vivenciamos juntas tornando as dificuldades mais leves.

## RESUMO

O carcinoma de células escamosas (CEC) é responsável por cerca de 90% das neoplasias da cavidade oral. O câncer de orofaringe vem aumentando nos últimos 20 anos em países de alta renda juntamente com o declínio do tabagismo e aumento da infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O CEC associado ao HPV é geralmente localizado em orofaringe, apresentando características distintas do CEC convencional HPV negativo. Estudos científicos que caracterizem o perfil morfológico e imunoistoquímico do CEC são relevantes sobretudo comparado aos de localização na orofaringe. Este estudo tem por objetivo explorar o aspecto morfológico e imunoistoquímico dos carcinomas espinocelulares convencionais orais comparado aos de orofaringe bem como suas implicações clínicas e prognósticas. Foi realizada busca de estudos científicos em base de dados PubMed e Scopus utilizando estratégia de MeSH termos e palavras-chave, posteriormente os estudos foram incluídos no gerenciador de referências Rayyan para seleção dos mesmos. Foram selecionados 452 estudos na fase de leitura do título e resumo, 31 foram obtidos para leitura de texto completo dos quais 16 foram incluídos nesta revisão. De acordo com o protocolo do Instituto Joanna Briggs, na avaliação da qualidade dos estudos foram predominantes os estudos com baixo risco de viés sendo estes em 12, outros 03 com moderado e 01 com alto risco. A principal localização foi em cavidade oral, histologicamente foi identificado um estroma fibrótico, células contendo expressões em região de citoplasma, membrana basal e intermediária e aumento de imunorreatividade conforme o aumento do grau histológico ou proximidade do tumor. p16 no tecido tumoral apresentou um fenótipo molecular favorável. A expressão de p16 não representa infecção por HPV, no entanto foi aceitável como marcador prognóstico substituto para CEC em orofaringe associado ao HPV. Esteve relacionado a menor estadiamento para graduação bem e moderadamente diferenciado. A imunoistoquímica é relevante para colaboração ao diagnóstico e prognóstico do CEC oral e orofaringe como a utilização dos marcadores do tipo p16, HSP-27, TLR4, MT1-MMP, Kif5b, PMS2, JAG2, TKs4, TKs5 e CD44v6 para que seja estabelecido um melhor manejo ao paciente.

**Palavras-chave:** Carcinoma espinocelular. Cavidade oral. Orofaringe. Morfologia. Histologia.

## ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) accounts for about 90% of oral cavity neoplasms. Oropharyngeal cancer has been increasing over the last 20 years in high-income countries along with the decline in smoking and the increase in human papillomavirus (HPV) infection. SCC associated with HPV is usually located in the oropharynx, presenting different characteristics from conventional HPV-negative SCC. Scientific studies that characterize the morphological and immunohistochemical profile of the SCC are relevant, especially when compared to those located in the oropharynx. This study aims to explore the morphological and immunohistochemical aspects of conventional oral squamous cell carcinomas compared to oropharyngeal carcinomas, as well as their clinical and prognostic implications. A search for scientific studies was carried out in PubMed and Scopus databases using MeSH strategy terms and keywords, later the studies were included in the Rayyan reference manager for their selection. A total of 452 studies were selected in the title and abstract reading phase, 31 were obtained for full text reading, of which 16 were included in this review. According to the protocol of the Joanna Briggs Institute, in the evaluation of the quality of the studies, studies with low risk of bias were predominant, being these in 12, another 03 with moderate and 01 with high risk. The main location was in the oral cavity, histologically a fibrotic stroma was identified, cells containing expressions in the cytoplasm region, basement and intermediate membrane and immunoreactivity increase according to the increase in histological grade or proximity to the tumor. p16 in tumor tissue showed a favorable molecular phenotype. The expression of p16 does not represent HPV infection, however it was acceptable as a surrogate prognostic marker for HPV-associated oropharyngeal SCC. It was related to lower staging for well and moderately differentiated graduation. Immunohistochemistry is relevant for collaboration in the diagnosis and prognosis of oral and oropharyngeal SCC, such as the use of markers such as p16, HSP-27, TLR4, MT1-MMP, Kif5b, PMS2, JAG2, TKs4, TKs5 and CD44v6 to establish a better patient management.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma. oral cavity. oropharynx. morphology. histology.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	<b>- Fluxograma da busca na literatura .....</b>	<b>35</b>
<b>Quadro 1</b>	<b>- Estratégia de busca .....</b>	<b>36</b>
<b>Quadro 2</b>	<b>- Artigos excluídos e razões para exclusão .....</b>	<b>37</b>
<b>Quadro 3</b>	<b>- Características dos estudos .....</b>	<b>38</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APF	Característica adversa independente
CAFs	Fibroblastos associados ao câncer
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CD44	Molécula de adesão de membrana integral polimórfica
CD44v6	Isoforma de CD44v6
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
CK-19	Citoqueratina-19
CLNM	Metástase linfonodal cervical
COVID-19	Coronavírus
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOI	Profundidade de invasão
DSS	Sobrevida específica da doença
ed.	Edição
EMT	Transição epitélio mesenquimal
ENE	Extensão extranodal
EUA	Estados Unidos da América
GLOBOCAN	Observatório Global do Câncer
GI	Grau histológico I
GII	Grau histológico II
GIII	Grau histológico III
HPV	Papilomavírus humano
HSP-27	<i>Heat shock protein 27</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
JAG2	<i>Jagged Canonical Notch Ligand 2</i>
JI	Instituto Joanna Briggs
Kif5b	<i>Kinesin Family Member 5B</i>
LRC	Controle locorregional
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>

MD	Moderadamente diferenciado
MMR	<i>Mismatch repair</i>
MT1-MMP	<i>Metalloproteinase type 1 membrane</i>
NLR	Razão neutrófilo-linfócito
OS	Sobrevida global
p16	Proteína inibidora de ciclina dependente de quinase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PD	Pouco diferenciado
PLI	Padrão de infiltração linfocítica
PMS2	<i>Mismatch repair endonuclease</i>
PNI	Invasão perineural
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
pTNM	<i>Pathological TNM</i>
RAYYAN	<i>Web and mobile app for systematic reviews</i>
SSA	África Subsaariana
TIL	Abundância de linfócitos
TILAb	Escore de abundância de linfócitos
TLR	Receptor Toll-like
TKs5	<i>Tyrosine kinase 5</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TSR	Relação tumor-estroma
WPOI5	<i>Worst Pattern of Invasion-5</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Revisão sistemática</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2</b>	<b>Critérios de elegibilidade</b> .....	<b>17</b>
4.2.1	Critérios de inclusão .....	17
4.2.2	Critérios de exclusão .....	18
<b>4.3</b>	<b>Fonte de informação</b> .....	<b>18</b>
<b>4.4</b>	<b>Estratégia de busca</b> .....	<b>19</b>
4.4.1	Estratégia utilizada para termos MESH .....	19
4.4.2	Estratégia utilizada para palavras-chave .....	19
<b>4.5</b>	<b>Seleção dos estudos</b> .....	<b>19</b>
<b>4.6</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	<b>19</b>
<b>4.7</b>	<b>Análise dos dados</b> .....	<b>19</b>
<b>4.8</b>	<b>Redação da revisão</b> .....	<b>20</b>
<b>4.9</b>	<b>Análise da qualidade metodológica</b> .....	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma espinocelular (CEC), também conhecido por carcinoma epidermoide ou carcinoma de células escamosas é a neoplasia maligna mais comum na cavidade oral, ocorrendo em cerca de 90% dos casos (ELREFAEY *et al.*, 2014).

O câncer de orofaringe atribuível ao HPV ocorre em 30,8% dos casos e na cavidade oral ocorre em 2,2%. O câncer de orofaringe vem aumentando nos últimos 20 anos em países de alta renda juntamente com o declínio do tabagismo e aumento da infecção pelo HPV (MARTEL *et al.*, 2017).

Apesar do CEC ser uma doença bem conhecida e estudada, apresenta alta prevalência e agressividade em região de cabeça e pescoço levando de um modo geral a um prognóstico ruim e entender as vias de sinalização que desencadeiam a invasão tumoral pode contribuir para uma melhor terapêutica (MITRE *et al.*, 2021).

Em geral, o paciente com CEC é diagnosticado em estágios mais avançados levando ao tratamento mais invasivo com pior prognóstico e qualidade de vida. O biomarcador é qualificado com o comportamento biológico do tumor e pode ser preditivo, diagnóstico ou prognóstico sendo importante para manejo da doença (RIVERA *et al.*, 2017).

O CEC associado ao papilomavírus humano (HPV) positivo é geralmente localizado em orofaringe (amídalas, base de língua, palato mole, valéculas e pregas palatoglossais), não queratinizante, ocorre predominantemente em pacientes homens não etilistas, não tabagistas, HPV positivo e idade mais jovem do que o perfil de CEC convencional HPV negativo (VALLS-ONTAÑÓN *et al.*, 2019).

São associados a tumores indiferenciados, sensíveis à quimioterapia e radioterapia, mas também com taxas de metástases à distância mais altas. Há na literatura, um entendimento em que o indivíduo com CEC HPV positivo apresenta melhores taxas de sobrevida livre de doença sendo o CEC HPV positivo um fator de melhor prognóstico em comparação ao CEC convencional (VALLS-ONTAÑÓN *et al.*, 2019).

Pacientes com CEC em orofaringe associado ao HPV tem um prognóstico melhor quando comparado ao CEC de perfil clínico convencional. No entanto, as informações sobre CEC oral e HPV não são esclarecidas apresentando-se até mesmo contraditórias. A recorrência da doença e a progressão ocorre em até 50% dos casos (PÉREZ-ISLAS *et al.*, 2022).

Os testes para detecção do HPV são feitos através dos exames de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou p16, no entanto a superexpressão de p16 não é exclusivo para CEC de cabeça e pescoço HPV positivo (VALLS-ONTAÑÓN *et al.*, 2019).

É relevante aprofundar os conhecimentos sobre os aspectos morfológicos, imunoistoquímicos e demais características sobre o comportamento biológico do tumor quando em um perfil diferente do convencional, em topografia de cavidade oral e orofaringe, para estabelecer um melhor prognóstico, manejo e plano de tratamento adjuvante.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Identificar a morfologia e perfil imunoistoquímico do Carcinoma de Células Escamosas Oral Convencional em comparação ao de orofaringe por meio de uma revisão integrativa da literatura.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Identificar aspectos morfológicos e imunoistoquímicos dos carcinomas de células escamosas orais e de orofaringe.
- Relacionar os aspectos morfológicos diferenciais dos carcinomas de células escamosas orais e orofaringe.
- Analisar as implicações clínicas e prognósticas dos carcinomas de células escamosas orais e orofaringe de acordo com aspectos morfológicos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com as estimativas do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN) para 2020, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer estima que se os dados continuarem constantes, cerca de 28,4 milhões de novos casos de câncer são previstos em 2040 sendo um aumento de 47% quando comparado a 2020 (SUNG *et al.*, 2021).

Os dados foram coletados antes da pandemia COVID-19, portanto com a suspensão dos atendimentos do sistema de saúde atrasando diagnósticos e tratamento poderá haver um decréscimo no diagnóstico a curto prazo e posteriormente um aumento exacerbado de diagnósticos com pacientes em estágios avançados da doença e mortalidade (SUNG *et al.*, 2021).

Homens tem taxas de incidência de 19% e mortalidade de 43% maior do que mulheres. O crescimento e envelhecimento da população, o aumento das exposições à fatores de risco mostram que são necessárias intervenções globais efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento para controlar a doença (SUNG *et al.*, 2021).

A incidência do câncer na África Subsaariana (SSA) é maior do que em outras regiões do mundo que possuem índice de desenvolvimento humano (IDH) baixo e médio. A SSA duplicou a incidência de câncer nos últimos 30 anos e especialistas preveem duplicação de mortes por câncer nos próximos 20 anos se não houver intervenção (NGWA *et al.*, 2022).

Diferente do que ocorre nos EUA e Europa, na ASS o câncer atinge mais mulheres do que homens. A falta de estrutura para diagnóstico adequado e a demora na busca por atendimento dos pacientes com câncer leva ao subdiagnóstico e sugere que a carga de câncer é maior do que o relatado. Para conter a incidência crescente do câncer, ações urgentes são necessárias para prevenção, diagnóstico e tratamento dos pacientes com câncer (NGWA *et al.*, 2022).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estimou para cada ano do triênio 2020-2022, 625 mil novos casos de câncer sendo a região sudeste concentrando mais de 60% da incidência (INCA, 2020). A incidência estimada para casos novos de câncer da cavidade oral no Brasil (triênio 2020-2022) é de 11.200 casos para homens e 4.010 casos para mulheres para cada ano do triênio (INCA, 2020).



Em homens, o CEC oral é o quinto mais frequente nas regiões sudeste, centro-oeste e nordeste e o sexto nas regiões sul e norte. Em mulheres, é o décimo primeiro mais frequente na região nordeste, o décimo segundo na região norte, o décimo terceiro nas regiões sudeste e centro-oeste e o décimo quarto mais frequente na região sul (INCA, 2020).

Em jovens, há um comportamento biológico mais agressivo do CEC que pode estar associado a fatores de risco diferenciados do perfil clínico convencional queratinizante de homens com mais de 60 anos, tabagistas, etilistas sendo negativo para papiloma vírus humano (HPV) p16 e quando há metástases em linfonodo geralmente são sólidas (ELREFAEY *et al.*, 2014; MESQUITA *et al.*, 2014).

Tem sido observado na literatura um perfil clínico de mulheres não tabagistas e não etilistas, com idade inferior a 40 anos, HPV negativo/p16 apresentando CEC queratinizante convencional em língua (TONER *et al.*, 2009).

O CEC oral em adultos jovens apresentava declínio quando houve uma tendência de incidência devido ao aumento no número de casos de CEC de língua em mulheres jovens brancas comparado aos homens. O HPV não é frequentemente relacionado com CEC em língua e o aumento de CEC HPV (-) em língua nesse grupo de mulheres pode representar uma entidade clínica emergente (PATEL *et al.*, 2011).

CEC não queratinizante de orofaringe geralmente associado ao HPV tem como fator de risco principal o sexo oral acometendo homens não tabagistas, com mais de 50 anos expressando p16 positivo e quando há metástase linfonodal é do tipo cística. A associação com HPV prediz um prognóstico mais favorável do que o convencional (ELREFAEY *et al.*, 2014; RIVERA *et al.*, 2017).

Proteínas são marcadores que podem estar associadas ao comportamento do tumor. HSP-27 tem sido identificada em diversos tipos de câncer como o de cabeça e pescoço que apresentam comportamento agressivo, com células pouco diferenciadas, sobrevida curta e metástase (AJALYAKEEN *et al.*, 2020).

A graduação histológica do tumor identificada pela semelhança ou não do tecido tumoral com o tecido original, influencia no seu comportamento biológico. A proteína HSP-27 é uma proteína de choque térmico que atua em condições de estresse mantendo a estabilidade celular e expressa uma relação com o grau histopatológico (AJALYAKEEN *et al.*, 2020).

No CEC, a sobrevida global está acerca de 50 a 60% em 5 anos tornando assim relevante o conhecimento do mecanismo fisiopatológico, morfologia e biomarcadores

para correlação com dados clínico-patológicos e desenvolvimento de novas terapias (HATANO *et al.*, 2020; MITRE *et al.*, 2021).

É amplo na literatura a relação do HPV ao câncer não queratinizante de orofaringe como um fator de melhor prognóstico, no entanto essa associação ocorre em 30% dos casos. O CEC queratinizante tem apresentado um comportamento biológico agressivo quando em perfil clínico diferente do convencional a exemplo de jovens HPV negativo, não tabagistas e não etilistas.

Este estudo propõe caracterizar um perfil morfológico-imunoistoquímico do CEC convencional de cavidade oral comparado ao de orofaringe, analisando as principais características para conhecer diferenciais morfológicos de acordo com a topografia e contribuir para um melhor estabelecimento de diagnóstico, prognóstico e manejo adjuvante.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 Revisão sistemática

Este estudo representa uma revisão integrativa abordando os achados e implicações clínicas do CEC oral e de orofaringe, tendo como guia os itens contidos na recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) de revisões sistemáticas (PAGE *et al.*, 2021).

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos em pacientes com carcinomas espinocelulares orais. Os critérios de inclusão e a questão da revisão foram baseados na estratégia PECO:

- P - População de estudo: Pacientes com carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço.
- E - Exposição - Pacientes com carcinomas espinocelulares orais.
- C - Comparador: Pacientes com carcinomas espinocelulares de orofaringe.
- O - Outcome (Resultados) – Perfil clínico, diagnóstico (morfologia e imunoistoquímica) / prognóstico.

Pergunta: Quais os achados clínicos, microscópicos e imunoistoquímicos dos carcinomas espinocelulares orais comparados aos de orofaringe?

#### 4.2.1 Critérios de inclusão

- Estudos de CEC de cavidade oral (tais como maxila, mandíbula, glândulas salivares, língua, mucosa labial, mucosa jugal, gengiva, assoalho de boca e palato duro) e orofaringe.
- Estudos observacionais de coorte, transversal e caso-controle, que abordem aspectos morfológicos, clínicos e prognósticos de carcinoma espinocelular oral convencional e orofaringe.
- Artigos escritos nos idiomas inglês, português e espanhol.
- Artigos que se refiram a estudos realizados em seres humanos.
- Artigos que estejam disponibilizados na íntegra pela base de dados.
- Artigos que tenham os termos de busca presentes no título, resumo ou palavras-chave.

- Artigos com período de abrangência dos últimos 10 anos.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

- Artigos de CEC convencional em outras topografias que não cavidade oral e orofaringe.
- Artigos de CEC não convencionais em cavidade oral e orofaringe.
- Artigos que trate de estudos em animais.
- Artigos em duplicidade.
- Artigos escritos em outros idiomas que não os relacionados no critério de inclusão.
- Artigos que contenham outras doenças associadas.
- Artigos que não tenham relação com o tema de interesse.

#### **4.3 Fonte de informação**

As principais bases de dados utilizadas para recuperação de artigos foram Pubmed e Scopus.

#### **4.4 Estratégia de busca**

Para recuperar os artigos, a estratégia de busca definida foi adaptada para cada base de dados através dos termos MeSH (*Medical Subject Headings*), DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), palavras-chave com auxílio dos operadores booleanos (*AND, OR, AND NOT*) para combinação dos termos e os filtros disponibilizados pela plataforma, conforme demonstrado no Quadro 1.

##### **4.4.1 Estratégia utilizada para termos MeSH:**

((("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND "Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh]) AND "Mouth Neoplasms"[Mesh]) AND "Morphological and Microscopic Findings"[Mesh]) OR "Histology"[Mesh];

#### **4.4.2 Estratégia utilizada para palavras-chave:**

( TITLE-ABS-KEY ( "squamous cell carcinoma of head and neck" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "oropharyngeal neoplasms" ) OR TITLE-ABS-KEY ( oropharyngx ) OR TITLE-ABS-KEY ( "oropharyngeal squamous cell carcinoma" ) OR TITLE-ABS-KEY ( mouth ) OR TITLE-ABS-KEY ( "mouth neoplasms" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Morphological and Microscopic Findings" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Histopathological Findings" ) OR TITLE-ABS-KEY ( histology ) ) AND PUBYEAR > 2010 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE , "Spanish" ) )

#### **4.5 Seleção dos estudos**

Com base no protocolo de busca definido, os arquivos foram direcionados para o gerenciador de referências sistemáticas RAYYAN (OUZZANI, 2017). Dois pesquisadores independentes (R.V.S.) e (V.L.C.) incluíram os artigos de interesse através da leitura dos títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As decisões em conflito foram solucionadas em uma reunião de consenso com auxílio do terceiro revisor (T.N.L.K.) para sanar as discordâncias. Os resultados das buscas estão demonstrados no fluxograma PRISMA figura 1 deste trabalho. Os artigos excluídos e as razões das exclusões foram codificadas e identificadas no Quadro 2 deste estudo.

#### **4.6 Coleta de dados**

Após seleção dos artigos, foi realizada a obtenção por completo dos estudos pertinentes ao tema proposto para extração de dados. Os principais aspectos extraídos foram: (01) autores, ano de publicação e país; (02) tipo de estudo; (03) número da amostra; (04) sexo e idade dos pacientes; (05) localização da lesão; (06) dados morfológicos, quando disponíveis; (07) dados imunoistoquímicos, quando disponíveis; (08) conclusões e observações;

#### **4.7 Análise dos dados**

Os dados coletados foram descritos para caracterizar os padrões histopatológicos e achados encontrados, constantes no Quadro 3.

#### **4.8 Redação da revisão**

Após a coleta dos dados, a redação da revisão baseou-se no guia de recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas com auxílio do gerenciador Mendeley para inclusão de citações e referências.

#### **4.9 Análise da qualidade metodológica**

Para análise da qualidade metodológica dos estudos identificados foram utilizados protocolos adequados, validados e disponibilizados pela plataforma do Instituto Joanna Briggs (JBI). O protocolo é composto de perguntas que avaliam o aspecto científico buscando identificar vieses (MUNN *et al.*, 2015).

As respostas possíveis são “sim; não; incerto ou não aplicável” (“Yes, No, Unclear or Not applicable”) e cada resposta “sim” é pontuada para ao final da avaliação calcular o percentual de respostas “sim” de cada estudo. Para respostas “sim” menor ou igual a 49% o estudo é considerado de alto risco para vieses, para pontuação entre 50% e 69% é considerado moderado risco de viés e para 70% ou mais de respostas “sim” o estudo é considerado de baixo risco para viés (MUNN *et al.*, 2015).

Foram utilizados os protocolos “*JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*” para estudo de prevalência e “*JBI Critical Appraisal Checklist for cohort studies*” para estudo de coorte (MUNN *et al.*, 2015).

## 5 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 377.919 artigos. Após aplicação de filtros, todos os 452 estudos recuperados foram selecionados para a fase de leitura de título e resumo dos quais 31 foram obtidos para leitura de texto completo. Desses, 16 foram incluídos na revisão.

As informações do processo de identificação e seleção dos artigos encontram-se na Figura 1 e os artigos excluídos estão relacionados no Quadro 2, com as razões para exclusão. Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade tratavam-se de estudos transversais e de coorte. As principais características dos estudos são apresentadas no Quadro 3.

Dos estudos de prevalência (n=05), um (01) estudo foi identificado como alto risco para viés e um (01) estudo como baixo risco para viés, os demais (03) foram identificados como moderado risco para viés. Dos estudos de coorte (n=11), todos foram identificados como baixo risco para viés.

Medeiros *et al.* (2021), relataram que a maioria dos pacientes tinham menos que 60 anos (n=43, 56,6%), eram do sexo masculino (n=50, 65,8%). Nessa população menor ou igual a 60 anos houve uma associação significativa com menor sobrevida (p=0,029).

Na população paquistanesa, identificou-se o uso de tabaco sem fumaça como o mais alto, 44 (73,3%), sem uso de tabaco 8 (13,3%) e tabagismo 7 (11,6%) sendo a mucosa bucal o local mais acometido (26) e com diferenciação histológica bem diferenciado (54) e pouco diferenciado (08) (IQBAL *et al.*, 2021).

Outro estudo no Paquistão, com média de idade em 43,2 anos onde o maior número de casos ocorreu em indivíduos com idade ente 51 a 60 anos (185) seguido de 41 a 50 anos (175) tendo a língua como local mais acometido (159). Os tumores apresentaram grau histológico bem diferenciado (203), moderadamente diferenciado (36) e pouco diferenciado (10) sendo o sexo masculino mais acometido nos graus I (126) e II (19) sendo o grau III (04) inferior ao feminino I (77), II (17), II (06) (SHABIR *et al.*, 2022).

Das patologias identificadas, o sexo masculino foi o mais acometido com algumas exceções (patologias das glândulas salivares, infecções, lesões reativas/inflamatórias e distúrbios imunológicos) e dentre as patologias diagnosticadas, os

mais comuns identificados foram os tumores malignos (338) e o achado histopatológico sendo o CEC oral (249) (SHABIR *et al.*, 2022).

A média de idade dos pacientes HPV positivos foi de 53 anos de idade e 65,8 anos no grupo negativo ( $P < 0,001$ ). Houve uma associação significativa entre a expressão p16 e sobrevida global (log-rank  $P = 0,001$ ) bem como o estadiamento do tumor e graduação histológica ( $P = 0,001$ ,  $P = 0,04$  respectivamente) (GHANTOUS 2018).

A expressão de p16 foi identificada em 28 e 6,5% dos pacientes com CEC orofaringe ou CEC não-orofaringe respectivamente e o DNA do HPV foi identificado em 15,6 e 1% dos pacientes, respectivamente. Para a expressão de p16 como marcador substituto do HPV, a imunistoquímica mostrou sensibilidade de 80 e 25% para identificar p16 em pacientes com CEC orofaringe e CEC não-orofaringe, respectivamente (ARSA *et al.*, 2021).

O escore de risco *Brandwein Gensler*, apresentou aumento significativo associado à diminuição da idade ( $p=0,03$ ), tumores pouco diferenciados ( $p=0,001$ ), metástases linfonodais mais frequentes ( $p = 0,000$ ) e aumento do estágio pTNM. O aumento da categoria de risco *Brandwein-Gensler* foi associado a uma maior frequência de subsítios do Grupo I que inclui língua e soalho de boca ( $p=0,01$ ) (THAKUR *et al.*, 2021).

De acordo com Subramaniam *et al.* (2019), o estágio II, a profundidade de invasão (DOI) aumentada foi associado com pior controle locorregional (LRC); tumores com DOI de 5 e 10mm tiveram 60% maior chance de falha locorregional por análise multivariada (HR 1,59,  $p = 0,014$ , 95% CI 1,099 e 2,32).

Para o estágio I do CEC oral o impacto de PNI para o controle locorregional (LRC) foi significativo (HR 7,72,  $p = 0,010$ , 95% CI 1,64e36,26) ou seja quase oito vezes maior risco de recorrência locorregional. No estágio II combinação invasão perineural (PNI) e moderado (MD) / pouco diferenciado (PD) mostrou um risco de falha maior do que qualquer fator individualmente (HR  $\frac{1}{4}$  4,12,  $p < 0,001$ , IC 95% 2.16e7.85) (SUBRAMANIAM *et al.*, 2019).

O escore de abundância de linfócitos (TILAb) automatizado tem valor prognóstico significativamente maior do que o escore TIL manual ( $p=0,0024$ ) e está significativamente associado a sobrevida livre de doença (DFS) de longo prazo em pacientes com CEC oral ( $p = 0,00062$ ) (SHABAN *et al.*, 2019).



Hasegawa *et al.* (2020), destacam que a alta da razão neutrófilo-linfócito (NLR) (razão de risco, HR 2,87; intervalo de confiança de 95%, IC 1,59-5,19;  $P < 0,001$ ), histologia moderada ou pouco diferenciada (HR 2,37, IC 95% 1,32-4,25,  $P < 0,001$ ) e extensão extranodal (ENE) (HR 1,95, IC 95% 1,13–3,35,  $P = 0,016$ ) foram preditores independentes de sobrevida específica da doença (DSS).

Para sobrevida global (OS), alto NLR também mostrou ser preditor independente (HR 2,30, IC 95% 1,42–3,72,  $P < 0,001$ ) bem como a diferenciação histológica moderada ou pouco diferenciada (HR 1,72, IC 95% 1,07–2,76,  $P = 0,025$ ) e extensão extranodal (ENE) (HR 1,79, IC 95% 1,13 –2,84,  $P = 0,013$ ) (HASEGAWA *et al.*, 2020).

Em análise imunoistoquímica, piores características tumorais foram representadas pela expressão da proteína Kif5b correlacionada com maior tamanho do tumor ( $p = 0,034$ ), pior diferenciação histológica ( $p = 0,028$ ), mais recorrência da doença ( $p = 0,018$ ) e invasão do tecido circundante ( $p = 0,045$ ), tempo de recorrência mais precoce ( $p = 0,036$ ) e pior sobrevida ( $p = 0,030$ ) (LUAN *et al.*, 2018).

Para Luan *et al.* (2018), a análise de sobrevida cumulativa Kaplan-Meier estava associada a pior sobrevida global ( $p = 0,0112$ ) e sobrevida livre de doença ( $p = 0,0085$ ), além da diferenciação histológica (Bom/ Moderado, Ruim) ( $p = 0,034$ ), recorrência da doença ( $p = 0,038$ ) e invasão do tecido circundante ( $p = 0,029$ ) em pacientes estágio inicial T1-2N0M0 de CEC oral.

O receptor Toll-like 4 (TLR4) é fortemente regulado positivamente em epitélio liquenoide do CEC oral, aumentando a expressão de mucosa oral normal e epitélio não-liquenoide para CEC epitélio liquenoide atingindo maior valor em CEC ex-lesão liquenoide (VISIOLI *et al.*, 2022).

No estudo de Okuyama *et al.* (2019), para avaliação de características em frente invasiva de CEC oral medular de mandíbula, o grupo com metástase linfonodal cervical (CLNM) positivo apresentou superexpressão de CD44v6 na frente invasiva mandibular ( $P = 0,009$ ) e mais brotos tumorais do que os CLNM negativos ( $P = 0,042$ ).

Para Dourado *et al.* (2020), em análise de sobrevida, fatores como o TSR ( $P = 0,0002$ ), brotamento tumoral ( $P = 0,001$ ) e o TSR/modelo de brotamento tumoral ( $P < 0,0001$ ) foram significativamente associados à sobrevida específica do câncer em análise univariada e TSR ( $P = 0,008$ ) e o modelo TSR/brotamento tumoral ( $P = 0,02$ ), mas não brotamento tumoral ( $P = 0,07$ ), mostrou associações significativas em estágios iniciais de tumores para sobrevida livre de doença.

Tumores em estágio avançado TSR ( $P = 0,002$ ) e o modelo TSR/tumor brotamento ( $P = 0,005$ ) estavam significativamente associados com a sobrevida específica do câncer e nenhuma variável foi associada à sobrevida livre de doença (DOURADO *et al.*, 2020).

Medeiros *et al.* (2021) avaliaram a expressão positiva de PMS2, foi demonstrado maior expressão nos tumores ( $59,7 \pm 28,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) do que nas margens de ressecção cirúrgica ( $26,1 \pm 18,1\%$ ) e nos linfonodos ( $48,6 \pm 27,3\%$ ). A diferenciação histológica em pouco diferenciado apresentou maior expressão para PMS2 ( $p = 0,013$ ).

Expressão de PMS2 também foi maior em tumores de outras localizações (vestíbulo bucal ( $n=8$ ), rebordo alveolar ( $n=4$ ), área retromolar ( $n=2$ ), gengiva ( $n=1$ )) do que no assoalho da boca e língua ( $p = 0,006$ ). Para pacientes com 60 anos ou menos, o risco de óbito aumentou quando da cirurgia combinada com quimioterapia ( $p = 0,030$ ) e alta expressão de PMS2 ( $p = 0,042$ ). Maior expressão de PMS2 foi encontrada em tumores linfonodos N0/1 quando comparados com N2/3 ( $p = 0,026$ ) (MEDEIROS *et al.*, 2021).

Em uma amostra de 60 casos, a CK-19 identificada 15 minutos antes da biópsia incisional (0) e 15 minutos após biópsia incisional (12) onde os pacientes (12) foram monitorados por 04 anos resultando em positivos para CK-19 (07), negativos (03) e 2 óbitos (02). Foi identificado CK-19 como potencial prognóstico positivo (20%) para carcinomas disseminados ( $p = 0,0001$ ) (IQBAL *et al.*, 2021).

A expressão de HSP-27 em CEC oral bem diferenciado foi significativamente menor do que em moderadamente diferenciados ( $p = 0,000$ ), e em moderadamente diferenciados, a expressão foi menor do que em pouco diferenciados ( $p = 0,002$ ). A análise mostrou uma clara correlação entre a expressão de HSP-27 e o grau histopatológico do CEC ( $p = 0,000$ ) (AJALYAKEEN; ALMOHAREB; AL-ASSAF, 2020).

Em estudo sobre JAG2, foi muito expresso na frente invasiva do CEC do que em tecidos adjacentes em cinco de oito pacientes. Demonstrou expressão na frente de invasão em 31 de 91 CEC e foi significativamente associado à idade menor de 50 anos ( $P = 0,048$ ). A análise de Kaplan-Meier demonstrou que os pacientes com imunorreatividade JAG2 têm uma sobrevida global curta ( $P = 0,0221$ ). Não foi observada correlação de JAG2 com outros fatores clínico-patológicos (HATANO *et al.* 2022).

A imunexpressão de MT1-MMP aumentou gradualmente de acordo com a progressão do tumor de GI para GIII e do estágio I para o estágio III ( $p = 0,0185$ ). MT1-MMP foi localizada no citoplasma e membrana celular, predominantemente nas células periféricas dos cordões e ilhas epiteliais (MITRE *et al.*, 2021).

TKs5 foi observado no citoplasma das células do parênquima tumoral e diminuiu conforme a progressão do tumor do estágio I para III apresentando diferença estatística entre os grupos I e III ( $p = 0,026$ ). A expressão de cortactina e TKs4 foi relativamente estável nos três grupos de estadiamento clínico sem diferença estatística. Cortactina está envolvida no processo de migração celular, invasão, metástase e foi expressa no citoplasma e na membrana celular. TKs4 foi observada no citoplasma das células do parênquima tumoral (MITRE *et al.*, 2021).

## 6 DISCUSSÃO

O Carcinoma de células escamosas (CEC) é uma patologia comum em região de cabeça e pescoço caracterizado por sua agressividade e com comportamento imprevisível conforme relata o estudo de Dourado *et. al.* (2020).

No estudo de Dourado *et. al.* (2020), a maioria dos pacientes apresentava idade inferior a 60 anos, com tumores no assoalho da boca e língua, não havendo associação entre tabagismo e etilismo com a sobrevida em 05 anos. Apesar da redução da exposição aos fatores de risco clássicos, houve um aumento nos casos de CEC em pacientes não tabagistas e não etilistas.

Shabir *et. al.* (2022), relataram uma alta prevalência das patologias maxilofaciais no sexo masculino (55%) com média de idade aos 43,2 anos sendo a língua como local mais acometido pelo CEC oral. As patologias mais prevalentes foram tumores malignos/benignos, patologias ósseas, cistos/tumores odontogênicos e desordens epiteliais. No sexo feminino houve prevalência de desordens das glândulas salivares, inflamatórias/ reativas, distúrbios imunológicos e infecções.

No Paquistão, os estudos em geral tratam sobre patologias individuais. Os estudos de prevalência em sua maioria não apresentam exame histopatológico, baseando-se no diagnóstico clínico. Há pouca literatura tratando de patologias de cabeça e pescoço contendo exame histopatológico, o que pode representar uma possível subnotificação dos casos. Conhecer a prevalência das patologias implica em identificar populações de risco e estabelecer adequado diagnóstico, prognóstico e tratamento bem como políticas em saúde (SHABIR *et al.*, 2022)

Subramaniam *et al.* (2019) trouxeram em seu estudo a profundidade de invasão (DOI) como uma característica adversa independente (APF) em que DOI estando entre 5mm e 10mm apresenta 60% mais chance de falha locorregional do que DOI <5mm, no entanto DOI sozinho não predisser controle locorregional (LRC) para CEC oral em estágio inicial.

Invasão perineural (PNI) mostrou-se preditor independente de recorrência locorregional para estágio I sendo melhor que DOI para o estágio II. A graduação histológica combinada ao PNI no estágio II do CEC oral tem um controle locorregional (LRC) pior do que as mesmas características avaliadas em separado. A combinação PNI e graduação histológica do CEC oral estágio inicial auxilia no novo estadiamento

8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e identifica pacientes com maior risco de recorrência para escalada no tratamento (SUBRAMANIAM *et al.*, 2019).

Segundo Shaban *et al.* (2019), a resposta imunológica do hospedeiro em relação ao tumor ou tratamento é observada através da infiltração de linfócitos no tecido inflamado e pode ter valor prognóstico. Os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) correspondem principalmente aos linfócitos T que se direcionam do sangue para o tumor.

A contagem manual de linfócitos infiltrantes é subjetiva e pode apresentar variações o que compromete a reprodutibilidade. O escore de abundância de TIL (TILAb) é um biomarcador digital que pode ser utilizado em peças de ressecção cirúrgica de câncer ou em biópsia inicial, é objetivo e reprodutível podendo auxiliar no estadiamento, prognóstico e plano de tratamento (SHABAN *et al.*, 2019).

Outro estudo sobre resposta imune do hospedeiro, dessa vez em população japonesa, aborda a relação dos linfócitos com aumento de sobrevida e supressão tumoral. Para Hasegawa *et al.* (2020), a resposta inflamatória leva à progressão do câncer e pode ser indicada através da medição da razão neutrófilo-linfócito (NLR).

Fatores como a alta NLR, histologia moderada ou pouco diferenciada e extensão extranodal (ENE) foram preditores independentes de mau prognóstico incluindo sobrevida específica da doença (DSS) e sobrevida global (OS). NLR alto também mostrou significância na presença de metástases linfonodais múltiplas patológicas (HASEGAWA *et al.*, 2020).

A proteína p16 atua regulando o ciclo celular como supressora de tumor prevenindo danos ao DNA e proliferação de células mutantes. A expressão de p16 no tecido tumoral não representa uma infecção por HPV, no entanto mostrou ser um fator prognóstico para sobrevida global correlacionado a graduação histológica bem e moderadamente diferenciada com menor estadiamento (GHANTOUS *et al.*, 2018).

Arsa *et al.* (2021) identificaram baixa expressão de p16 para CEC associado ao HPV em pacientes tailandeses com CEC orofaringe e CEC não-orofaringe. O papiloma vírus humano (HPV) é com frequência encontrado em CEC de orofaringe e menos comum fora da orofaringe. Pacientes tailandeses com CEC orofaringe ou CEC não-orofaringe tinham baixa prevalência de infecção por HPV e pouco expressavam p16, no entanto a expressão de p16 atuou como marcador substituto para CEC orofaringe associado ao HPV concordando com o estudo de Ghantous *et al.* (2018).

Mutações ou deleções nos genes p16 podem interferir na expressão de p16 ou gerar superexpressão de p16 na ausência de infecção por HPV o que explicaria certas discrepâncias e a ausência de HPV relatada no estudo de Ghantous *et al.* (2018) (ARSA *et al.*, 2021).

A expressão p16 pode ser um marcador ineficaz para HPV em CEC não-orofaríngea. O teste de HPV deve ser instituído para avaliar relação de HPV com CEC de cabeça e pescoço independente de p16 devido à baixa prevalência da infecção por HPV nessa população (ARSA *et al.*, 2021).

A média de idade de pacientes HPV positivo foi abaixo de 60 anos em uma população no Norte de Israel composta por judeus, árabes e drusos. Nesta população, a infecção por HPV não mostrou significância prognóstica para o CEC oral (GHANTOUS *et al.*, 2018).

A cinesina Kif5b atua na função celular de mitose, meiose e transporte de macromoléculas sendo identificada no citoplasma de células escamosas, no entanto sua desregulação pode estar relacionada com o desenvolvimento e progressão tumoral visto que alta expressão dessa proteína foi identificada em CEC oral pouco diferenciado (LUAN *et al.*, 2018).

Alguns achados para superexpressão de Kif5b esteve relacionado a fatores como o tamanho do tumor, pior grau histológico, recorrência e o tempo de recorrência menor, a invasão do tecido adjacente, piores sobrevida global e livre de doença. Pacientes em estágio inicial do câncer e linfonodo negativo com alta expressão dessa proteína, podem ser identificados por um prognóstico de desfecho ruim pois Kif5b é identificada como um preditor independente de recorrência da doença para pacientes com CEC oral (LUAN *et al.*, 2018).

Em um estudo multicêntrico, abordando sobre o receptor *Toll-like* (TLR) o qual atua reconhecendo patógenos e regulando a resposta imune, o receptor Toll-Like 4 (TLR4) foi expresso em mucosa oral normal aumentando progressivamente sua expressão para epitélio não-liquenoide, liquenoide, lesão não-liquenoide ao redor de CEC sendo o valor mais alto em CEC ex-lesão liquenoide (VISIOLI *et al.*, 2022).

Visioli *et al.* (2022) resgatam o entendimento de que no passado a resposta imune tinha como função somente o combate ao desenvolvimento e progressão do tumor, no entanto as pesquisas atuais trazem informações adicionais a este respeito em que a inflamação não só combate o tumor mas também pode atuar a seu favor

dando suporte para sua progressão, o que está de acordo com o observado por Hasegawa *et al.* (2020) e Thakur *et al.* (2021).

A inflamação participa apoiando o crescimento do tumor através da indução da proliferação celular, favorecendo a sobrevivência de células cancerosas, angiogênese e invasão tumoral. TLR4 foi identificado no terço basal do epitélio não-liquenoide ao redor do CEC e na camada intermediária do epitélio liquenoide ao redor do CEC. Dessa forma, TLR4 atua na carcinogênese e pode ser sugestivo de um biomarcador prognóstico que facilite a escolha do tratamento (VISIOLI *et al.*, 2022).

Thakur *et al.* (2021) concordam com Hasegawa *et al.* (2020) e Visioli *et al.* (2022) sobre a resposta imune do hospedeiro ao tumor poder influenciar a sobrevivência e progressão tumoral, no entanto fazem importantes observações: a biologia tumoral não esclarece os resultados diferentes para estadiamentos semelhantes e recorrências para margens cirúrgicas negativas. Reforçam ainda que DOI e ENE somam-se ao estadiamento na atualização da 8ª ed. do AJCC (THAKUR *et al.*, 2021).

Thakur *et al.* (2021) apontam o avanço da biologia molecular mas ressaltam que não há um marcador biológico para estratificação de risco pós-cirúrgico e o devido manejo. A documentação do pior padrão de invasão (*Worst Pattern of Invasion-5*) ou (WPOI5) é recomendada pelo *College of American Pathologists* (CAP) e a 8ª edição do AJCC.

Este termo WPOI5 representa um escore de avaliação de risco histológico para biologia e microambiente tumoral que inclui também padrão de infiltração linfocítica (PLI) e invasão perineural (PNI), sendo relatado como referência superior ao status de margem para previsão de recorrência (THAKUR *et al.*, 2021).

Segundo Thakur *et al.* (2021), o modelo de risco histológico *Brandwein-Gensler* baseado em três parâmetros que avaliam o padrão de invasão, a resposta inflamatória linfocítica e a presença de invasão perineural, categorizados em grupos de risco baixo, intermediário e alto risco demonstrou que o risco pós-cirúrgico de CEC oral classificando em baixo, intermediário e alto risco para metástase de linfonodo, recorrência e morte mostrou-se em mesmo nível e adicional ao estadiamento TNM.

Os autores do estudo recomendam que os três parâmetros do risco *Brandwein-Gensler* e o grupo de risco global sejam relatados para todas as ressecções. É recomendado ainda para o uso de rotina no serviço com baixo custo, sem demora

para prognóstico e auxílio na decisão de tratamento para esvaziamento cervical eletivo bem como para tratamentos adjuvantes pós-cirúrgicos (THAKUR *et al.*, 2021).

A adesão célula-célula facilitada pela molécula CD44 contribui também para crescimento celular e transição epitélio mesenquimal (EMT). Isoformas como CD44v6 são relacionadas a desregulação de CD44, progressão e prognóstico tumoral (OKUYAMA 2019). A presença de brotamento tumoral é um fator de mau prognóstico e com frequência está relacionado a transição epitélio mesenquimal (OKUYAMA *et al.*, 2019; DOURADO *et al.*, 2020).

O brotamento é um crescimento de células cancerosas que se dissociam e migram para linfonodos. O número de brotos tumorais na frente invasiva pode ser útil como marcador indireto de metástase linfonodal cervical (LCNM) e juntamente com a imunoistoquímica auxiliam a determinar a necessidade para tratamento adjuvante. CD44v6 e brotamento tumoral na frente de invasão são preditivos para LCNM (OKUYAMA *et al.*, 2019).

Segundo Dourado *et al.* (2020), os pacientes com menos de 5 brotos tiveram melhor sobrevida específica da doença, mas se há alta atividade do brotamento o prognóstico fica pior sendo os pacientes com 5 ou mais brotos mais propensos a uma diminuição na sobrevida e menor tempo para uma recidiva da doença.

A relação tumor-estroma (TSR) trata-se da quantidade de células tumorais em relação ao estroma fibrótico. Desse modo, os pacientes com tumores ricos em estroma tiveram mais recidivas do que os classificados como pobres em estroma. Essa relação de pior resultado não tem uma justificativa clara, mas o estudo sugere que haja uma interação entre células tumorais e fibroblastos associados ao câncer (CAFs) (DOURADO *et al.*, 2020).

De acordo com Dourado *et al.* (2020), alguns fatores podem justificar o fenótipo agressivo do tumor que apresenta maior conteúdo estromal e conseqüentemente pior prognóstico. Os CAFs secretam matriz extracelular incluindo o colágeno que atuam no microambiente tumoral afetando a angiogênese e a resposta imune bem como na proliferação, sobrevivência, migração e invasão de células tumorais. A quimiorresistência também é relatada devido à dificuldade de o fármaco penetrar na massa tumoral, tal dificuldade está relacionada ao estroma fibrótico.

Dourado *et al.* (2020), observaram que para tumores em estágios iniciais a sobrevida livre de doença foi analisada por TSR e a combinação TSR/brotamento tumoral que se mostraram marcadores prognósticos independentes. Para sobrevida



específica da doença, TSR, brotamento tumoral e a combinação TSR/brotamento tumoral foram independentemente associados com morte e recorrência.

Para tumores em estágio avançado, TSR e a combinação TSR/brotamento tumoral foram significativamente associados com sobrevida específica do câncer e não houve variável associada à sobrevida livre de doença. Dessa forma, a combinação desses parâmetros nos laudos histopatológicos poderia auxiliar o prognóstico do paciente em um modelo prático de rotina clínica (DOURADO *et al.*, 2020).

Fatores genéticos influenciados pelo estilo de vida também podem ter relação com o aumento desses casos. PSM2 é uma proteína que auxilia no reparo do DNA, faz parte da via *mismatch repair* (MMR) responsável pela estabilidade genômica. O bom funcionamento desta via é essencial para induzir apoptose celular durante tratamento quimioterápico a base de platina (MEDEIROS *et al.*, 2021).

Uma desregulação nessa via compromete a estabilidade genômica e aumenta o risco de carcinogênese. Maior expressão de PSM2 foi observada nos tumores em comparação as margens de ressecção cirúrgica e linfonodos. Níveis elevados da expressão também foram observados em carcinomas com grau histológico pouco diferenciado (MEDEIROS *et al.*, 2021).

Os níveis de expressão de PMS2 foram maiores em tumores de outras localizações do que em assoalho de boca e língua, maiores em tumores N0/1 em comparação com N2/3 com superexpressão nos núcleos celulares. Pacientes jovens com superexpressão de PMS2 e tratamento combinado de cirurgia com quimioterapia tiveram risco de morte aumentado significativamente. A sobrevida em 05 anos foi influenciada negativamente pela idade menor que 60 anos e por tumores em estágios avançados (MEDEIROS *et al.*, 2021).

Na população paquistanesa, o uso do tabaco sem fumaça obteve o maior número de registro acometendo principalmente mucosa bucal e com diferenciação histológica bem diferenciado. Citoqueratina-19 (CK-19) é um marcador prognóstico de multiplicação celular que auxilia no diagnóstico de diferentes tipos de CEC incluindo o oral (IQBAL *et al.*, 2021).

Para Iqbal *et al.* (2021), alguns cientistas entendem que a biópsia incisional aumenta as chances de metástase tumoral através da disseminação local de células cancerígenas. O autor traz relatos de que a biópsia excisional e o grupo controle não manifestaram CK-19 e em CEC oral de estágio inicial as metástases cervicais foram

menores quando a biópsia havia sido excisional complementando ainda que a membrana basal e o tecido conjuntivo podem atuar como barreira para migração de células cancerosas (IQBAL *et al.*, 2021).

CK-19 foi quantificada quinze (15) minutos antes e depois da biópsia incisional. Não houve nenhum caso CK19 positivo antes da biópsia. Quinze minutos após o procedimento de biópsia incisional, foram identificados 12 casos de CEC positivos para CK-19 e estes foram acompanhados por 04 anos. Destes, 07 mantiveram a positividade para CK-19, 03 tornaram-se negativos para CK-19 e 02 pacientes não sobreviveram. CK-19 tem potencial prognóstico para carcinomas metastáticos (IQBAL *et al.*, 2021).

A proteína HSP-27 foi investigada em relação à graduação histológica. HSP-27 é uma proteína que auxilia na estabilidade da célula sob condições de estresse, possui propriedade anti-apoptótica (torna a célula imortal) e protege a célula tumoral contra pressão oxidativa. A expressão HSP-27 atua na quimiorresistência da célula cancerosa em pacientes com CEC em língua e gera conseqüentemente um desfecho ruim (AJALYAKEEN; ALMOHAREB; AL-ASSAF, 2020).

A supressão da proteína HSP-27 pode diminuir a proteção antioxidante das células cancerosas e aumentar a capacidade citotóxica da radioterapia, melhorando a resposta clínica. Observou-se que HSP-27 demonstrou valor prognóstico nos graus histológicos do CEC oral pois a expressão aumentou gradualmente de tumores do grau I para o grau III e sua expressão pode indicar o comportamento biológico do tumor (AJALYAKEEN; ALMOHAREB; AL-ASSAF, 2020).

O estudo de Hatano *et al.* (2022) demonstrou que JAG2 esteve superexpresso na frente invasiva do CEC em um terço da amostra com potencial valor prognóstico. A alta expressão também se relacionou significativamente a idade inferior à 50 anos e sobrevida ruim, concordando com os relatos de Medeiros *et al.* (2021), Dourado *et al.* (2020) e Shabir *et al.* (2022).

Sua apresentação no citoplasma e frente invasiva pode ter relação com um mecanismo causador de CEC em pacientes jovens. Não houve relação significativa da expressão JAG2 com outros fatores clínicos-patológicos como sexo, histologia, tamanho do tumor, metástase nodal e estágios clínicos (HATANO *et al.* 2022).

Segundo Mitre *et al.* (2021), as células invasivas utilizam-se de mecanismos de protusão de membrana chamado invadopódio, formados por proteínas e tirosinas-

quinase que degradam a matriz extracelular para penetrar na lâmina basal podendo levar à metástase.

MT1-MMP é uma metaloproteinase que está envolvida na invasão por invadopódio. O aumento gradual da expressão de MT1-MMP em estágios mais avançados (de estágio I para estágio III) e tumores menos diferenciados (de GI para GIII) demonstra uma correlação em que possa ser sugerido MT1-MMP como marcador prognóstico (MITRE *et al.*, 2021).

## 7 CONCLUSÃO

Diante ao exposto, verificou-se que o carcinoma de células escamosas ainda é uma patologia muito prevalente e agressiva com diagnóstico, prognóstico e tratamento desafiador mesmo dispondo de tecnologias avançadas. A resposta imunológica do hospedeiro parece influenciar o comportamento biológico do tumor e pessoas jovens geralmente manifestam a doença de forma mais agressiva.

p16 se correlaciona com HPV de CEC em orofaringe apresentando um fenótipo molecular favorável, sendo um fator prognóstico independente para sobrevivência, no entanto tumores HPV positivos são pouco frequentes em cavidade oral e não estão associados à expressão de p16. Imunoexpressão de p16 não representa infecção prévia por HPV. Em população com baixa prevalência de HPV, o teste de HPV deve ser realizado para identificar associação com CEC orofaringe e CEC não orofaringe independente de p16.

A histopatologia e a imunoistoquímica mostram sua relevância para colaboração em diagnóstico e prognóstico como os marcadores do tipo p16, HSP-27, TLR4, MT1-MMP, Kif5b, PMS2, JAG2, TKs4, TKs5 e CD44v6 para que seja estabelecido um melhor manejo ao paciente. Mais estudos científicos são necessários para conhecimento e testes das hipóteses trazidas nos estudos.

## REFERÊNCIAS

- AJALYAKEEN, H.; ALMOHAREB, M.; AL-ASSAF, M. Overexpression of heat shock protein 27 (HSP-27) is associated with bad prognosis in oral squamous cell carcinoma. **Dental and Medical Problems**. vol. 57, n.3, p. 227-231, 2020.
- ARSA, L. *et al.* Discrepancy in p16 expression in patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma in Thailand: clinical characteristics and survival outcomes. **BioMed Central Câncer**. v. 21, n. 1, p. 504, 2021.
- DOURADO, R. *et al.* Prognostication for oral squamous cell carcinoma patients based on the tumour – stroma ratio and tumour budding. **Histopathology**. v. 76, n. 6, p. 906–918, 2020.
- ELREFAEY, S. *et al.* HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**. vol. 34, n. 5, p. 299-309, 2014.
- GHANTOUS, Y. *et al.* The Possible role of human papillomavirus infection in the prognosis of oral squamous cell carcinoma in a northern israel population. **The Israel Medical Association jornal**. v. 20, n. 3, p.155–160, 2018.
- HASEGAWA, T. *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor prognosis in oral cancer: a retrospective study. **BioMed Central Cancer**. v. 20, n. 1, p. 568, 2020.
- HATANO, K. *et al.* Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma. **Clinical and Experimental Dental Research**. v. 6, n. 2, p. 174–180, 2020.
- INCA. **Estimativa de casos novos**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em: 03 jul. 2022.
- IQBAL, W. *et al.* Prognostic potential of CK-19 managing disseminated oral squamous cell carcinomas in Pakistan: A descriptive cross-sectional study. **The Journal of the Pakistan Medical Association**. v. 71, n. 3, p. 1028–1032, 2021.
- LUAN, Y. *et al.* Expression of Kif5b protein is significantly associated with the progression, recurrence and prognosis of oral squamous cell carcinoma. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. v. 22, n. 14, p. 4542–4550, 2018.
- MARTEL, C. DE *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**. v.141, n. 4, p. 664–670, 2017.
- MEDEIROS, J. *et al.* PMS2: a potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**. v. 26, n. 4, p. 451–458, 2021.

MESQUITA, J. A. *et al.* Clinical and histopathological evidence of oral squamous cell carcinoma in young patients: systematized review. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 50, n.1, p. 67–74, 2014.

MITRE, G. P. *et al.* Key proteins of invadopodia are overexpressed in oral squamous cell carcinoma suggesting an important role of MT1-MMP in the tumoral progression. **Diagnostic Pathology**. v. 16, n. 1, p. 1–10, 2021.

MUNN, Z. *et al.* Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**. v. 13, n. 3, p. 147–153, 2015.

NGWA, W. *et al.* Cancer in sub-Saharan Africa: a Lancet Oncology Commission. **Lancet Oncology**. vol. 23, n. 6, p. 251-312, 2022.

OKUYAMA, K. *et al.* CD44 variant 6 expression and tumor budding in the medullary invasion front of mandibular gingival squamous cell carcinoma are predictive factors for cervical lymph node metastasis. **Pathology Oncology Research**. v. 25, n. 2, p. 603–609, 2019.

OUZZANI, M. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**. v. 5, n. 210, p. 1–10, 2016.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**. v. 10, n. 89, p. 1–11, 2021.

PATEL, S. C. *et al.* Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **Journal of Clinical Oncology**. v. 29, n. 11, p. 1488–1494, 2011.

PÉREZ-ISLAS, E. *et al.* Prognostic importance of DNA from human papillomavirus in patients with oral squamous cell carcinoma. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**. v. 27, n. 2, p.150-158, 2022.

RIVERA, C. *et al.* Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. **Oral Oncology**, v. 72, p. 38–47, 2017.

SHABAN, M. *et al.* A Novel Digital Score for Abundance of Tumour Infiltrating Lymphocytes Predicts Disease Free Survival in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Scientific reports (Nature Publishing Group)**. v. 9, n. 13341, p. 1–13, 2019.

SHABIR, H. *et al.* First comprehensive report on distribution of histologically confirmed oral and maxillofacial pathologies; a nine-year retrospective study. **The Journal of the Pakistan Medical Association**. v. 72, n. 4, p. 685–690, 2022.

SUBRAMANIAM, N. *et al.* European Journal of Surgical Oncology Predictors of locoregional control in stage I / II oral squamous cell carcinoma classified by AJCC 8th edition. **European Journal of Surgical Oncology**. v. 45, n. 11, p. 2126–2130, 2019.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**. v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

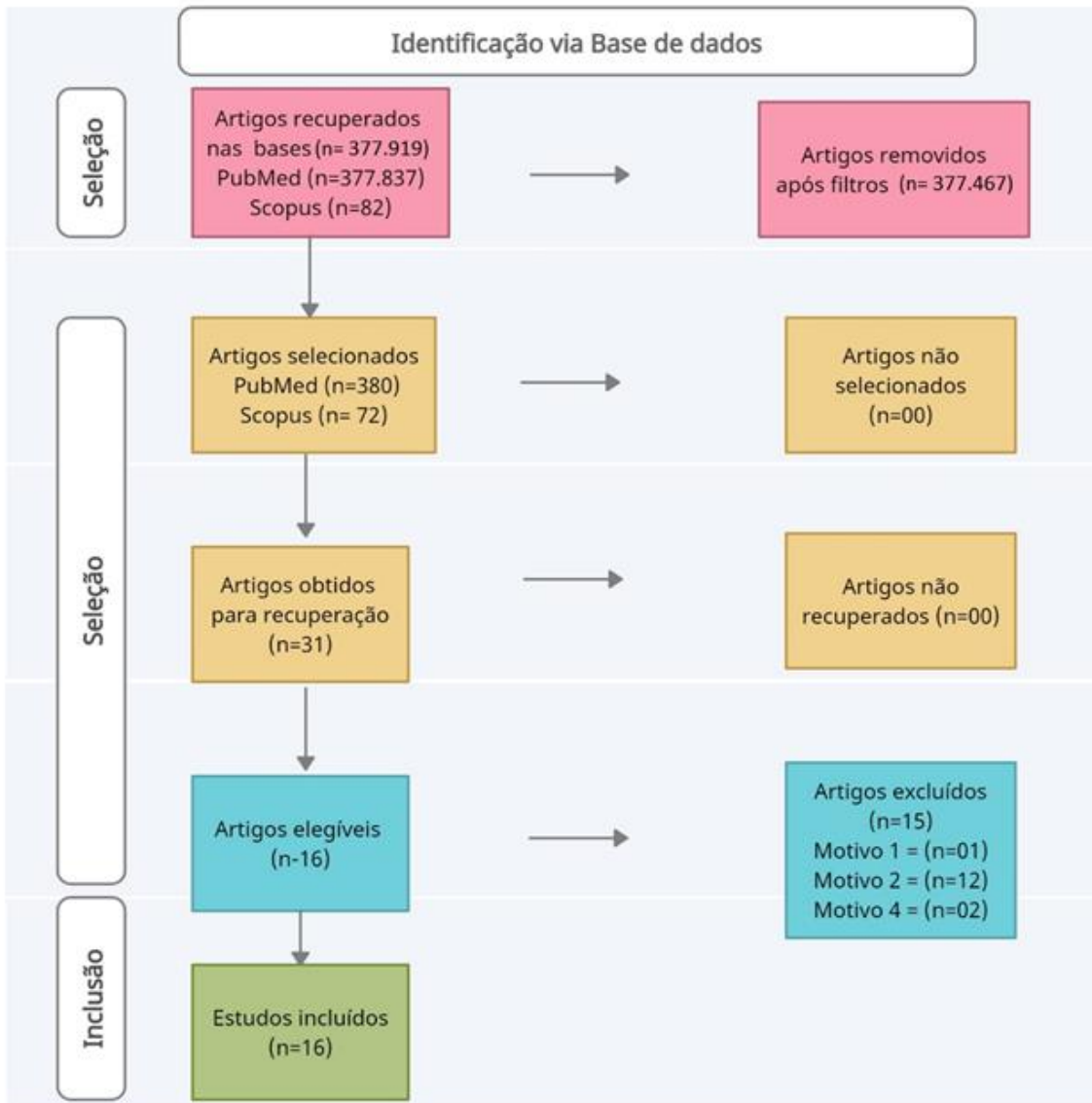
THAKUR, R. *et al.* Tumor - host interface in oral squamous cell carcinoma: Impact on nodal metastasis and prognosis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. v. 278, n. 12, p. 5029–5039, 2021.

TONER, M.; O'REGAN, E. M. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 1. **Head Neck Pathology**. v. 3, n. 3, p. 246–248, 2009.

VALLS-ONTAÑÓN, A. *et al.* Impact of human papilloma virus in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Medicina clínica**, Barcelona, vol. 152, n. 5, p. 174-180, 2019.

VISIOLI, F. *et al.* TLR4 Expression in Ex-Lichenoid Lesions — Oral Squamous Cell Carcinomas and Its Surrounding Epithelium: The Role of Tumor Inflammatory Microenvironment. **Biomolecules**. v. 12, n. 3, p. 385, 2022.

Figura 1 – Fluxograma da busca na literatura



Fonte: PRISMA (PAGE *et al.*, 2021)

Legenda para exclusão: 1= Resultado errado – artigo não é sobre CEC oral ou orofaringe; 2= Artigos sem características histopatológicas e/ ou imuno-histoquímica; 3= População errada - CEC de outras localizações não cavidade oral ou região orofaringe; 4= Tipo de publicação errada – artigo de revisão, relato, artigo incompleto, quizz e carta ao editor; 5= Indisponível na base de dados; 6 =CEC oral ou orofaringe em associação com outras doenças.



Quadro 1 - Estratégia de busca

Bases de dados	Busca (até dia 11 de junho de 2022)	Nº de artigos recuperado	Nº de artigos após filtros
<b>PubMed</b> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	(((("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND "Oropharyngeal Neoplasms"[Mesh]) AND "Mouth Neoplasms"[Mesh]) AND "Morphological and Microscopic Findings"[Mesh]) OR "Histology"[Mesh]	377.837	380
<b>Scopus</b> <a href="http://www.scopus.com/">http://www.scopus.com/</a>	( TITLE-ABS-KEY ( "squamous cell carcinoma of head and neck" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "oropharyngeal neoplasms" ) OR TITLE-ABS-KEY ( oropharyngx ) OR TITLE-ABS-KEY ( "oropharyngeal squamous cell carcinoma" ) OR TITLE-ABS-KEY ( mouth ) OR TITLE-ABS-KEY ( "mouth neoplasms" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Morphological and Microscopic Findings" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Histopathological Findings" ) OR TITLE-ABS-KEY ( histology ) ) AND PUBYEAR > 2010 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) OR LIMIT-TO ( LANGUAGE , "Spanish" ) )	82	72

Quadro 2 - Artigos excluídos e razões para exclusão

<b>Autor, Ano</b>	<b>Razão da exclusão</b>
Pérez-Islas, E. <i>et al.</i> , 2022	2
Mesia, R. <i>et al.</i> , 2021	2
Uddin, M. <i>et al.</i> , 2021	4
Altuwajri, A. <i>et al.</i> , 2021	2
Nguyen, E. <i>et al.</i> , 2021	2
Namin, A. <i>et al.</i> , 2020	2
Rooper, L. <i>et al.</i> , 2020	2
McGoldrick, D.M. <i>et al.</i> , 2020	2
Klein, I. <i>et al.</i> , 2020	1
Valls-Ontanón, A. <i>et al.</i> , 2019	2
Ennis, C., 2019	2
Scherpelz, K. <i>et al.</i> , 2018	2
Ducatman, B., 2018	4
Wells, L.A.R. <i>et al.</i> , 2015	2
Veitía, D. <i>et al.</i> , 2015	2
<p>Legenda: 1= Resultado errado – artigo não é sobre CEC oral ou orofaringe; 2= Artigos sem características histopatológicas e/ ou imuno-histoquímica; 3= População errada - CEC de outras localizações não cavidade oral ou região orofaringe; 4= Tipo de publicação errada – artigo de revisão, relato, artigo incompleto, quizz e carta ao editor; 5= Indisponível na base de dados; 6 =CEC oral ou orofaringe em associação com outras doenças.</p>	

QUADRO 03 – Características dos estudos

Autor, Ano, Local	Tipo de Estudo (n=) / Tempo de seguimento (meses)	Sexo (Quant.) / Idade	Topografia	Achados	Conclusão
VISIOLI, F, <i>et al.</i> , (2022); Brasil/Itália	Trans Versal (n=150)	SEXO: M= (22) m.o. normal; (29) epitélio não-liquenoide; (22) epitélio liquenoide; (17) ex-lesão liquenoide oral; (22) ex-lesão liquenoide não oral; / F= (08) m.o. normal; (09) epitélio não-liquenoide; (06) epitélio liquenoide; (07) ex-lesão liquenoide oral; (08) ex-lesão liquenoide não oral; IDADE: controle oral normal (59,4); epitélio não-liquenoide (64,1);	CONTROLE ORAL NORMAL: Língua (0), mucosa bucal (30), Trígono, Palato duro, úvula e genviva (00); /EPITÉLIO NÃO-LIQUENOIDE: Língua (31), mucosa bucal (03), Trígono (02), Palato duro (01), úvula (01) e genviva (00);/ EPITÉLIO LIQUENOIDE: Língua (24), mucosa bucal (02), Trígono (00), Palato duro (01), úvula (00) e genviva (01);/EX-LESÃO LIQUENOIDE ORAL: Língua (19), mucosa bucal (02), Trígono (01), Palato duro (01), úvula (00) e genviva (01);/ EX-	Coloração de TLR4 dentro do epitélio está no terço basal do epitélio não-liquenóide ao redor do CEC, enquanto no epitélio liquenóide ao redor do CEC, a expressão do TLR4 atingiu a camada intermediária. A presença de um infiltrado liquenóide aumenta o número de células TLR4 positivas. Imunoistoquímica: TLR4.	As células positivas para TLR4 aumentaram de amostras normais para o epitélio circundante e aumentaram ainda mais em amostras de câncer, sugerindo um papel importante do TLR4 na carcinogênese. Alta expressão de TLR4 no CEC pode estar associado ao microambiente inflamatório do câncer, uma vez que sua expressão aumenta quando um infiltrado liquenóide circunda o tumor.

		epitélio liquenoide (64,4); ex-lesão liquenoide oral (64,7); ex-lesão liquenoide não-oral (65);	LESÃO LIQUENOIDE NÃO-ORAL: Língua (25), mucosa bucal (02), Trígono (02), Palato duro (01), úvula (00) e genviva (00);		
SHABIR, H. <i>et al.</i> , (2022); Paquistão	Transversal (n=986)	SEXO: M= 545; F= 441; IDADE: média = 43,20anos (1 semana a 99 anos)	Não descreve qual patologia por sítio.	Grau histológico: I (203), II (36), III (10)/ sendo [M= I (126), II (19), III (04)]/ F= 100 [F= I (77), II (17), III (06)]	O carcinoma espinocelular oral foi a neoplasia maligna mais comum, enquanto o adenoma pleomórfico foi o tumor benigno mais comum. Houve predomínio do sexo masculino na maioria das categorias diagnósticas, exceto patologias das glândulas salivares, infecções, distúrbios imunológicos e lesões inflamatórias/ reativas. A língua foi o local mais acometido no estudo.
MITRE, G. <i>et al.</i> , (2021) BRASIL	Transversal (n=50 CEC)	SEXO: M (33), F (17) IDADE: menor ou igual a 56a (27); maior que 56a (23);	CEC oral	Tks5 e TKs4 foram observados no citoplasma das células do parênquima tumoral; cortactina foi expressa no citoplasma e na membrana celular; MT1-MMP foi localizada no citoplasma e membrana celular, predominantemente nas células periféricas dos cordões e ilhas epiteliais. Imunohistoquímica: Anti-TKs5; Anti-TKs4; Anti-cortactina; Anti-MT1-MMP;	O estudo mostra a expressão combinada das proteínas relacionadas aos invadopódios TKs5, cortactina, Tks4 e MT1-MMP em CEC oral. Demonstrando superexpressão no CEC oral, sugerindo a formação e atividade dos invadopódios, o que pode estar subjacente à invasão focal e ao mau prognóstico observado no CEC oral. MT1-MMP aumentou em estágios avançados e tumores menos diferenciados, sugerindo a expressão de MT1-MMP como um marcador de prognóstico promissor no CEC.

<p>HATANO, K. <i>et al.</i>, (2020) Japão</p>	<p>Trans versal (n=91)</p>	<p>SEXO: M (46) , F (45); IDADE: Média = 66,6 anos [sendo &lt;50(14) e &gt;ou= a 50(77)]</p>	<p>Língua (35), Gengiva inferior e alvéolo (25), Mucosa bucal (16), Gengiva superior e alvéolo (09), soalho de boca (04), Palato duro (02)</p>	<p>Grau histológico: Bem diferenciado (63) Moderadamente dif. (22) Pouco dif. (06). Imunoistoquímica: JAG2 expresso em M=(19), F(12), &lt;50anos (08), &gt;=50anos (23), grau I(24), II e III (07), T1T2 (26), T3T4 (05), M0 (20), M1 (11), estágio I e II (19), III e IV (12), invasão perineural (04), linfovascular (16) vascular (09), morte específica da doença (12);</p>	<p>Nossos achados sugerem que a superexpressão de JAG2, especialmente na frente de invasão do câncer, tem potencial valor prognóstico; JAG2 foi significativamente superexpresso na frente de invasão do CEC oral em um terço dos espécimes em relação ao mau prognóstico; expressão de JAG2 foi significativamente relacionada à idade dos pacientes, menor que 50 anos (P= 0,048); a imunorreatividade do JAG2 estava correlacionada com a OS pobre de pacientes com CEC oral; relacionada à SG ruim de pacientes com CEC.</p>
<p>AJALYAKEEN, H, <i>et al.</i>, (2020); Síria</p>	<p>Trans versal (n=30)</p>	<p>SEXO: M (15), F (15); IDADE: Média 48 anos (sendo a faixa etária= 22-74 anos)</p>	<p>Não descreve</p>	<p>HSP-27 positividade leve, suave, pálida, no citoplasma de todas células cancerosas (grau I); coloração moderada HSP-27 no citoplasma de todas as células cancerosas (grau II); HSP-27 coloração intensa no citoplasma de quase todas as células cancerosas (grau III); Grau histológico: Graus I (10), II (10), III (10) / controle = (10) epitélio normal. Imunoistoquímica: HSP-27.</p>	<p>A intensidade da expressão aumentou gradualmente de tumores de grau 1 para grau 3 (grau 1 &lt; grau 2 &lt; grau 3), (p=0,000). HSP-27 atua na quimiorresistência das células do CEC de língua. HSP-27 pode ser utilizada como marcador para os graus histológicos do CEC e sua expressão pode ser um indicador do comportamento biológico do tumor.</p>
<p>ARSA, L., <i>et al.</i>, (2021) Tailândia</p>	<p>Coorte (n=662) / Seguimen to (medi</p>	<p>SEXO: M (494) F (168); IDADE mediana: HPV positivo: 58 anos; HPV negativo (62 anos);</p>	<p>HPV positivo: = cavidade oral (12) orofaringe (38) laringe (13) hipofaringe (05) seio paranasal (04) pímário desconhecido (0) /</p>	<p>HPV ( positivo:) = bem diferenciado (07) moderado (34) pouco (13) indiferenciado (06) não especificado (12) / HPV negativo = bem difereciando (194) moderado (226) pouco (37) indiferenciado (59) não especificado (74)/</p>	<p>Pacientes tailandeses com CEC orofaringe e CEC não orofaringe raramente expressavam p16 e tinham baixa prevalência de infecção por HPV. Além disso, a expressão de p16 foi um fator prognóstico significativo para OS de pacientes com CEC orofaringe ou</p>

	ana de 28,1 meses)		HPV negativo = cavidade oral (245) orofaringe (99) laringe (131) hipofaringe (89) seio paranasal (23) pímário desconhecido (03)	Imunoistoquímica: (N=40) p16 positivo e N=308 p16 negativo / p16 =(08 CEC orofaringe e 1 CEC não orofaringe), p16 negativo=(13 CEC orofaringe e 18 CEC não orofaringe ) ; / HPV positivo: (10 CEC orofaringe e 4 CEC não orofaringe ), HPV negativo: (54 CEC orofaringe e 280 CEC não orofaringe);	CEC não orofaringe. A expressão de p16 foi aceitável como marcador substituto apenas para CEC orofaringe associado ao HPV. Em ensaios clínicos futuros que abordem estritamente o status do HPV no HNSCC, o teste de HPV deve ser realizado em todos os casos para identificar com precisão uma associação de HPV com CEC orofaringe e CEC não orofaringe, independentemente da expressão de p16, especialmente em áreas com baixa prevalência de infecção por HPV.
IQBAL, W. <i>et al.</i> , (2021) Paquistão	Coorte (n=60)  Segui Mento (48 meses);	SEXO: M (52); F (8); IDADE: M (36,14 anos); F (43,21 anos);	mucosa jugal (26), língua (05), área retromolar (04), soalho de boca (01), palato (04), alvéolo (15), lábio (05)	Grau histológico: reativo= CEC oral bem diferenciado (10) moderado (02);/ não-reativo= CEC oral bem diferenciado (44) moderado (04); Imunoistoquímica: CK19 reativo= M(08), F(44); faixa etária 21-39.9 (05), 4-59.9 (06) > ou = a 60 (01)/ CK19 não-reativo= M(44), F(04); faixa etária 21-39.9 (20), 40-59.9 (26) > ou = a 60 (02);	Basicamente, nosso estudo é de primordial importância para que os patologistas bucais tomem todas as medidas de precaução realizando biópsias incisionais de CEC oral para limitar a disseminação de células cancerígenas. Em segundo lugar, nosso estudo mostra que a CK-19 tem um potencial prognóstico positivo (20%) no diagnóstico de carcinomas metastáticos. Antes de adotar o CK-19 como ensaio laboratorial de rotina após a detecção de carcinomas metastáticos, há necessidade de muitas pesquisas para padronizar os critérios clínicos e histopatológicos para o mesmo. Recomendamos estudos semelhantes detectando níveis de CK-19 em crianças, pois nosso estudo observou algumas variações na positividade de CK-19 em

					relação à idade e ao tempo de seguimento.
MEDEIROS, J., <i>et al.</i> , (2021) Brasil	Coorte (n= 76)  Segui mento (60 meses)	SEXO: M (50), F (26); IDADE: <60anos (43) e >60anos (33)	assoalho da boca (35) língua (26), outro* (15) [* vestibulo bucal (n=8), rebordo alveolar (n=4), área retromolar (n=2), gingiva (n=1);]	Grau histológico: Bem diferenciado (06), moderado (65), pouco (05); Imunoistoquímica: PMS2	Nossos achados indicam que, em pacientes mais jovens, níveis mais elevados de PMS2 e tratamento que consiste em cirurgia combinada com quimioterapia aumentaram significativamente o risco de morte; MS2 pode ser um potencial marcador de proteína prognóstico em pacientes com CEC de 60 anos ou menos.
DOURADO, M. <i>et al.</i> , (2020) BRASIL	Coorte (n=254) Segui Mento (60 meses ou até o óbito (média de 47 meses)	SEXO: M (188), F (66); IDADE: média 60.5 anos (17-88);	Língua (170), soalho de boca (67), área retromolar (09), palato (05), gingiva (03);	Grau histológico: Bem diferenciado (72), moderado (154), pouco (28);	O TSR, brotamento tumoral e sua combinação fornecem informações significativas sobre o resultado CEC oral, sugerindo que a sua incorporação na avaliação de rotina de espécimes histopatológicos pode ser útil no prognóstico de pacientes com CEC.
HASEGAWA, T. <i>et al.</i> , (2020) Japão	Coorte (n=433) Segui mento (59,1 meses em média)	SEXO: M (246); F (187); IDADE: média de idade 66,3 (variação de 22 a 98 anos);	LÍNGUA: [relação neutrófilo-linfócito= risco baixo e alto = 116 e 95]; outro: [relação neutrófilo-linfócito= risco baixo e alto = 117 e 105]	Grau histológico: BEM diferenciado: [relação neutrófilo-linfócito= risco baixo e alto 135 e 126]; MODERADAMENTE ou POUCO diferenciado: [relação neutrófilo- linfócito= risco baixo e alto 95 e 73]; desconhecido: [relação neutrófilo- linfócito= risco baixo e alto] [03 e 01];	A relação neutrófilo-linfócito alta, histologia moderada ou pouco diferenciada e ENE foram preditores independentes de DSS e OS. Em particular, a alta NLR foi associada a mau prognóstico. O NLR pode ser um potencial fator prognóstico independente em pacientes japoneses com CEC oral.

<p>THAKUR, R. <i>et al.</i>, (2021) Índia</p>	<p>Coorte (n=178)  Seguimento (30 meses para OS e 26 meses para DFS).</p>	<p>SEXO: M= [risco baixo (23), risco intermediário (82), risco alto (50)];/ F: [risco baixo (02), risco intermediário (11), risco alto (10)] IDADE: Média de idade: [risco baixo (53), risco intermediário (48), risco alto (44)];</p>	<p>Grupo I: [risco baixo (03), risco intermediário (32), risco alto (32)] / Grupo II: [risco baixo (22), risco intermediário (61), risco alto (28)] Grupo I (língua, assoalho da boca) e Grupo II (alvéolo, mucosa bucal, trígono retromolar);</p>	<p>Grau histológico: BEM diferenciado [risco baixo (20), risco médio (36), risco alto (12)]; MODERADO [risco baixo (05), risco médio (55), risco alto (44)]; POUCO [risco baixo (00), risco médio (02), risco alto (04)]</p>	<p>A estratificação de risco pós-cirúrgico do CEC oral em baixo, intermediário e alto risco pelo escore histológico de <i>Brandwein-Gensler</i> avaliando a interface tumor-hospedeiro predica a um risco significativo e progressivamente incremental de metástase linfonodal, recorrência e morte. A importação prognóstica é observada como equivalente e adicional ao atual fator prognóstico padrão-ouro do estágio pTNM (8ª edição). O escore de risco de <i>Brandwein-Gensler</i> pode ser incorporado à prática de rotina e levado em consideração para prognóstico e seleção de tratamentos adjuvantes pós-cirúrgicos.</p>
<p>OKUYAMA, K. <i>et al.</i>, (2019) Japão</p>	<p>Coorte (n=25)  Seguimento (12 meses após a cirurgia)</p>	<p>SEXO: M (13), F (12); IDADE: média 75anos (60-93 anos).</p>	<p>Anterior (02) [tumor localizado apenas próximo a dentes anteriores]; Posterior (14) [tumor localizado apenas próximo a dentes posteriores, não incluindo caninos]; Ambos (09);</p>	<p>Grau histológico: bem diferenciado (21), moderado e pouco (04); Imunoistoquímica: CD44v6;</p>	<p>CD44v6 e a formação de broto tumoral na frente de invasão medular do CEC invasivo mandibular foram significativamente maiores no grupo CLNM positivo:, sugerindo que são fatores preditivos (prognósticos) para CLNM. Os resultados basicamente apoiaram a recomendação de tratamento adjuvante pela Diretriz NCCN. Após o tratamento adjuvante, tais casos necessitam continuamente de acompanhamento frequente e rigoroso com várias modalidades por um longo período de tempo.</p>



<p>SHABAN, M. <i>et al.</i>, (2019) Reino Unido</p>	<p>Coorte (n=60 casos CEC oral) Seguimento (45,6 até 73,20 meses;</p>	<p>SEXO: M (36), F (24); IDADE: média 49.7anos (variação de 25-75 anos)</p>	<p>lábio, Língua, bochechas, assoalho da boca, palato duro e mole;</p>	<p>Grau histológico: I-II (48), III (12); 45,6 até 73,20 meses;</p>	<p>A aplicação em ressecções de câncer e informações sobre o comportamento futuro, nosso escore TILAb proposto pode ser aplicado à amostra de biópsia inicial realizada antes da ressecção cirúrgica ou quimiorradioterapia. A biópsia e a avaliação histológica são o padrão ouro para o diagnóstico pré-operatório e um pré-requisito para o estadiamento. Como parte dessa avaliação, os patologistas relatam a presença/ausência e comentam sobre a densidade da resposta linfocítica do hospedeiro. O escore TILAb pode fornecer uma quantificação objetiva nesta biópsia inicial, fornecendo informações vitais sobre o prognóstico para a equipe clínica com potencial para orientar as decisões de tratamento e estratificação de risco. O escore TILAb proposto é um biomarcador digital baseado na classificação mais precisa do tumor e das regiões linfocíticas, motivado pela definição biológica dos TILs como linfócitos infiltrantes do tumor, com as vantagens adicionais de quantificação objetiva e reprodutível.</p>
<p>SUBRAMANIAM, N., <i>et al.</i>, (2019) Índia</p>	<p>Coorte (n=296) Seguimento ( média de</p>	<p>SEXO: M (230), F (66); IDADE: 55,2 anos (18 a 78 anos).</p>	<p>língua, assoalho da boca e mucosa bucal;</p>	<p>T1= Bem diferenciado (100), moderado (50), pouco (04);/ T2= Bem diferenciado (67), moderado (70), pouco (05); pT1N0= invasão perineural (19), invasão linfovascular (20); pT2N0=</p>	<p>Profundidade de invasão (DOI) por si só é insuficiente para prever LRC no estágio inicial do CEC oral. Até que outras características adversas sejam integradas ao sistema de estadiamento, a previsão de LRC</p>

	28 meses (06-132m);			invasão perineural (57), invasão linfovascular (41);	no início do CEC oral será imprecisa. Nossos resultados sugerem que, ao incorporar invasão perineural (PNI) e a diferenciação no estadiamento para CEC oral em estágio inicial, os pacientes com maior risco de falha locorregional são efetivamente identificados para potencial escalada do tratamento.
GHANTOUS, Y. <i>et al.</i> , (2018) Israel	Coorte (n=82) Seguimento (mais de 24 meses)	SEXO: M (53), F (29); IDADE: 62.1 anos (26-94a);	Base da língua (11), lateral da língua (14), mucosa bucal (23), soalho de boca (14), gengiva (01), alvéolo inferior (05), alvéolo superior (14);	Grau histológico: Bem diferenciado (50), moderado (27), pouco (05); Imunoistoquímica: p16 IHC (32) sendo: coloração forte (07) coloração moderada (11) coloração leve (14); DNA do HPV foi detectado em 23 casos e 19 deles também foram positivos para a expressão da proteína p16; A incidência geral de expressão de HPV (considerando P16 IHC e tipagem de DNA de HPV) foi de 45% (n=37).	A sobrevida global de 5 anos de pacientes HPV-positivos não foi significativamente maior do que pacientes HPV-negativos. Foi encontrada uma associação significativa entre expressão p16 e sobrevida global (log-rank = 0,001). CEC oral p16 positivo tem um fenótipo molecular favorável devido à capacidade da proteína p16 de regular o ciclo celular, prevenir danos ao DNA e interromper a proliferação de células tumorais mutantes. A expressão da proteína p16 no tecido tumoral apresenta um forte fator prognóstico positivo, indicando seu importante papel na etiologia e progressão. Concluímos que a infecção pelo HPV não desempenha um papel significativo na etiologia ou prognóstico do CEC. Além disso, a presença da proteína p16 não indica infecção prévia pelo HPV.

Luan, Y-J. <i>et al.</i> , (2018) China	Coorte (n=82) Seguimento (desde a data do diagnóstico até a última visita ao hospital, ou a data do óbito)	SEXO: M (51), F (31); IDADE: < 60 anos (42); > ou =60 anos (40);	Não descreve	Kif5b foi observado principalmente no citoplasma e pode ser encontrado tanto em células escamosas não tumorais como em carcinoma. Bem diferenciado (42), Moderado-Pouco diferenciado (40); pouco diferenciadas. Imunoistoquímica: Kif5b; Baixa expressão de Kif5b pode ser observado em CEC oral bem diferenciados.	A alta expressão de Kif5b foi significativamente associada ao tamanho do tumor, diferenciação histológica, recorrência da doença, invasão do tecido circundante, recorrência precoce e status de sobrevida. Pode ajudar a identificar indivíduos com prognóstico ruim em pacientes com T1-2N0M0 sendo um desfecho clínico ruim no CEC e mesmo no CEC em estágio inicial, com linfonodo negativo. Portanto, pode ser um candidato a predição de prognóstico e um potencial alvo para o tratamento do CEC.
---	--	---	--------------	---	--