

“ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO TECIDUAL DOS NÍVEIS DE ATYPICAL CADHERIN 1 (FAT1) TECIDUAL E O DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA DE BAIXO E ALTO GRAU E CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS”

GABRIELA PEGLOW CRESPO¹; DANIEL HUTTNER BORK²; JUAN PABLO AITKEN SAAVEDRA³

¹Universidade Federal de Pelotas - gabriela.crespo@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - danielbork@icloud.com

³Universidade Federal de Pelotas - juanpabloaitken@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CEC) é a neoplasia maligna mais frequente da cavidade oral, e caracteriza-se por apresentar uma taxa de sobrevida em um período de 5 anos em torno de 50%, o que está diretamente relacionado ao seu comportamento agressivo e invasivo. É considerado um dos tumores de pior prognóstico, principalmente pela fase tardia em que é diagnosticado. Sua predominância se dá em pacientes a partir da sexta ou sétima década de vida, independente da etnia, com maior prevalência no sexo masculino (VAN DER WAAL et al., 2015).

Clinicamente, o tumor aparece como úlceras endurecidas que não cicatrizam, lesões exofíticas, leucoplasias ou eritroplasias, geralmente assintomáticas, mas em fases posteriores podem causar invasão profunda gerando sintoma de dor. (NEVILLE et al., 2009). As lesões pré-malignas com algum grau de displasia podem assumir o caráter de tumor maligno a qualquer momento. Uma possibilidade para otimizar o diagnóstico destas lesões, seria a identificação de biomarcadores que caracterizam cada estágio da displasia epitelial na progressão para o CEC.

Atypical Cadherin 1 (FAT1) é um dos 4 genes cuja mutação tem sido relacionada com a patogênese da doença (LIN et al., 2018). Das mutações conhecidas, FAT1 é o único gene que codifica uma proteína de secreção

potencialmente identificável nos fluidos corporais, podendo ser utilizado como um biomarcador, relacionando-o mais com a agressividade do câncer do que com a progressão dos estágios pré-malignos. Porém, para a sua identificação, deve-se analisar microscopicamente os níveis de marcação do gene em cada grupo estabelecido. Assim, o objetivo principal desta pesquisa é associar a expressão tecidual dos níveis de FAT 1 com o diagnóstico de displasias de baixo a alto grau e CEC.

2. METODOLOGIA

Foram selecionados 80 blocos de parafina com diagnósticos de papiloma, displasias de baixo e alto grau e CEC, os quais foram submetidos a um estudo imunoistoquímico para FAT1. Segundo a porcentagem de positividade tecidual imunoistoquímica, as amostras foram classificadas em 4 grupos, sendo o primeiro (escore 1) sem marcação, o segundo (escore 2), com positividade entre 1 e 25%, o terceiro (escore 3), com positividade entre 25 e 50% e o quarto grupo (escore 4), com positividade celular maior do que 50%. Os valores encontrados nos diferentes diagnósticos foram correlacionados com outros dados epidemiológicos e de hábitos de risco, sendo aceito um nível de significância de 95%.

Para a realização da análise estatística, o método foi escolhido com base na aderência no modelo de distribuição normal e na igualdade de variâncias. Para a comparação entre as medianas da expressão tecidual de FAT1 entre papilomas, displasias e carcinoma espinocelular, foi utilizado o teste de Man-Whitney. Já na correlação entre os níveis de FAT1 tecidual e as variáveis de interesse como localização, sexo, raça, hábitos de fumo e álcool, foi utilizado o teste Spearman.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os diagnósticos de displasias e CEC foram constituídos por 7 amostras de papilomas, 15 displasias de “baixo risco”, 21 de “alto risco” e 37 de Carcinoma espinocelular. Todos eles foram mais frequentes no sexo masculino. A idade média na displasia de baixo risco foi de 54,25 anos de idade, já na de alto risco foi 73,12 e no carcinoma espinocelular 62,97. O lugar mais afetado pelas lesões foi a borda lateral da língua (GOMES et al., 2007). A maioria eram fumantes e etilistas, e 80%

de raça branca (ARO et al., 2017). Quanto a média dos valores de positividade de imunomarcação de FAT1 em displasias de baixo e alto risco e de CEC foram de 1,6; 2,19 e 3,18 respectivamente ($p<0,05$). Tais dados estão apresentados na Tabela 1:

Tabela 1: Caracterização da amostra. Pelotas, Brasil

Variável	Papilomas	Displasia Baixo Risco	Displasia Alto Risco	CEC	Total
Sexo Feminino	5 (71,5)	6(42,8)	11(57,9)	10 (27)	27 (38,6)
Sexo Masculino	2 (28,5)	8(57,2)	8(42,1)	27 (73)	43 (61,4)
N (%)					
Idade média (Mínima e máxima)	45 (28-59)	62,4 (38 - 76)	74,35 (38 - 88)	62,97 (41 - 87)	66,12 (38 – 88)
Cor da Pele					
Pardo/Preto	0 (0)	0 (0)	2 (11,1)	7 (21,2)	9 (13,8)
Branco	7 (100)	14 (100)	16 (88,9)	26 (78,8)	56 (86,2)
Hábito					
Fumo	2 (28,5)	9 (75)	14 (51,8)	30 (90,9)	53 (54)
Álcool	2(28,5)	3 (25)	13 (48,2)	29 (93,4)	45 (46)
Localização	Palato mole 5 (71,5)	Borda lateral 5 (35,7)	Lábio 6 (33,3)	Borda lateral 12 (32,4)	Borda lateral 20 (29)

4. CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos, o FAT1 mostrou maior porcentagem de marcação em lesões de CEC em comparação com as amostras de displasias. Assim sendo, não observou-se uma diferença estatisticamente significante entre a positividade de marcação imunoistoquímica para FAT1 frente aos diferentes graus de displasias, o que sugere que a ação desta proteína e seu uso no futuro como biomarcador do CEC, poderia estar mais relacionada com a agressividade do câncer do que com a progressão de estágios pré-malignos.

A associação entre imunomarcação e o hábito do fumo, evidencia ainda mais que esse vício é um dos principais fatores de risco associados com a progressão da doença, salientando também o papel do cirurgião dentista na detecção de lesões

pré-malignas e fornecimento de informações aos seus pacientes a respeito da prevenção, e do risco destes hábitos (ANDRADE et al., 2015).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, J. O. M.; SANTOS, C. A. S. T.; OLIVEIRA, M. C. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. **Revista brasileira epidemiologia**, vol.18, n.4, p. 894-905, 2015.
- ARO, K.; WEI, F.; WONG, D. T.; TU, M. Saliva Liquid Biopsy for Point-of-Care Applications. **Front Public Health**, v. 5, 2017.
- GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAUJO, F. C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cad. Saúde Pública [online]**, v. 23, n.3 , p. 565-574, 2007.
- LIN, S.; LIN, L.; YU, S.; KAO, S.; CHANG, K.; CHENG, H.; LIU, C. FAT1 somatic mutations in head and neck carcinoma are associated with tumor progression and survival. **Carcinogenesis**, v. 39, n. 11, 1320–1330, 2018.
- NEVILLE, B. W.; DAY, T. A. Oral cancer and precancerous lesions. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 52, n. 4, p. 195–215, 2009.
- VAN DER WAAL, I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 20, n. 6, p. 685–692, 2015.