



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

RAELLY KATHARINNE LIMA DE MENESES

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO *BUDDING* TUMORAL EM CARCINOMA DE
CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÍNGUA EM JOVENS E IDOSOS**

CAMPINA GRANDE, PB
2021

RAELLY KATHARINNE LIMA DE MENESES

**ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO *BUDDING* TUMORAL EM CARCINOMA DE
CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÍNGUA EM JOVENS E IDOSOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba – Campus I,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Oral

Orientadora: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves

**CAMPINA GRANDE, PB
2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

M543a Meneses, Raelly Katharinne Lima de.
Análise histopatológica do *budding tumoral* em carcinoma de células escamosas de língua em jovens e idosos [manuscrito] / Raelly Katharinne Lima de Meneses. - 2021.
29 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia - CCBS."

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Neoplasia bucal. 3. Língua. 4. Imuno-histoquímica. I. Título

21. ed. CDD 616.994 31

RAELLY KATHARINNE LIMA DE MENESES

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO *BUDDING* TUMORAL EM CARCINOMA DE
CÉLULAS ESCAMOSAS DE LÍNGUA EM JOVENS E IDOSOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba – Campus I,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Oral

Aprovada em: 28/05/2021.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Amanda Katarinny Goes Gonzaga
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

*Aos meus pais e a Deus, por serem sempre
meu arrimo em todas as tempestades.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a A minha orientadora **Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves**, que me ensinou muito do que sei, e me inspirou o amor pela docência e pela Patologia Oral – Espero que saiba que foi ao assistir a sua primeira aula que soube o que eu desejaria fazer o resto da minha vida, ensinar – Por ser exemplo de altruísmo e complacência com o próximo.

A Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e ao **Programa Institucional de Iniciação Científica (PIBIC) UEPB/ CNPq** que viabilizou a realização desta pesquisa, e me possibilitou trilhar essa jornada acadêmica durante 4 anos..

Ao **Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka** e a **Profa. Dra. Amanda Katarinny Goes Gonzaga**, por aceitarem o convite para compor a minha banca examinadora, e por se fazerem presentes na finalização deste ciclo acadêmico.

Aos **funcionários e professores do Departamento de Odontologia da UEPB Campus I**, pelos ensinamentos que ultrapassam o âmbito profissional, e acadêmico que ensinam a odontologia humanizada aos alunos.

A minha dupla de pesquisa **Camila Guimarães** e à equipe do **Laboratório de Histopatologia Oral da UEPB**, pelas vivências compartilhadas e ensinamentos repassados durante os anos de iniciação científica e na realização deste trabalho.

Aos meus pais, **Deusolene Lima Barros de Meneses** e **José Rodualdo Gonçalves Meneses**, por sempre acreditar e sonhar juntamente comigo todos os meus sonhos, por serem os meus maiores incentivadores e nunca medirem esforços para que estes se realizassem – Os amarei através dos espaços e tempo, e por todas as vidas que tiver, serei sempre grata.

Aos meus irmãos, **Alexandre de Souza**, **Rafael Lima de Meneses** e a minha grande inspiração acadêmica e irmã **Rafaella Lima de Meneses Precker** pelas vivências com muito amor, alegria e dedicação; por acreditarem em mim e no meu potencial, por sempre me lembrarem dele em momentos que me esquecia; de Sandro a Benevolência, de El a Resignação, de Fafa o infinito Amor - a minha segunda mãe.

Aos meus cunhados **Juliana de Fátima** e **Christian** por todo auxílio nos diversos âmbitos da minha vida

Ao meu namorado **Luiz Carlos de Oliveira Coelho**, por todo o incentivo, compreensão e dedicação; por sempre me fazer compreender que o tempo de Deus é sempre o mais correto, pela imensa paciência e pelo amor dedicado – Amo você.

A minha amiga querida **Anna Beatriz Barbosa Falcão**, que compartilhou sempre dos evangelhos matinais e caronas diárias para a faculdade, por se alegrar com as minhas vitórias e compartilhar as minhas tristezas, por se tornar uma verdadeira irmã – demonstrando que a consanguinidade é apenas um detalhe.

Aos meus amigos de infância **Camila Araújo** e **Matheus Peres**, por se fazerem presentes desde sempre, por se tornarem verdadeiros irmão durante toda a minha caminhada e apoiarem meus sonhos.

Aos meus colegas de turma **Caio César Gomes de Gouveia**, **Diêgo Tavares dos Santos** – a minha dupla, **Helen Kaysa Cabral Caetano**, que se tornaram a minha segunda família; a alegria e companheirismo serão sempre a nossa marca.

E a **Deus**, pelo maior presente que foi o dom da vida; e a **Nossa Senhora**, que significa o maior exemplo de perseverança e confiança nos desígnios do alto.

No mais, agradeço, que mesmo indiretamente, contribuíram para a conclusão desta minha fase acadêmica. Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

Objetivos: O presente estudo teve por objetivo analisar, morfológicamente, o *Budding* Tumoral (BT) em casos de Carcinoma de Células Escamosas de Língua (CCEL) em jovens (≤ 45 anos de idade) e idosos (≥ 60 anos de idade), associando-o com parâmetros clínicos. **Metodologia:** Foi uma pesquisa observacional caracterizada pela análise clínica e histoquímica de 60 casos de CCEL (30 casos em jovens e 30 casos em idosos). Informações clínicas (idade, tamanho do tumor, metástase linfonodal, metástase à distância, estadiamento clínico, tratamento, recidiva e sobrevida) foram obtidas em prontuários. Para avaliação morfológica, o BT foi classificado em 3 *scores*: ausência, presença de < 15 focos e de ≥ 15 focos. Para a análise estatística, utilizou-se o teste Exato de Fisher, considerando o valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Observou-se diferença estatisticamente significativa de hábitos nocivos ($p = 0,049$) em ambos os grupos etários avaliados, contudo, sua maior ausência foi no grupo de jovens, metástase a distância ($p = 0,020$) e estadiamento clínico mais avançado III/IV, sendo estes dois últimos mais presentes nos idosos, corroborando assim achados na literatura os quais evidenciam que o CCEL é mais agressivo nesta faixa etária. O BT foi presente em 63,3 % ($n = 38$) dos casos, predominantemente com < 15 focos, sem diferença entre os grupos etários. Não houve associação significativa do BT com nenhum dos parâmetros clinicomorfológicos avaliados em nenhum dos grupos etários. **Conclusões:** Sugere-se assim que o CCEL em pacientes idosos se mostra mais agressivo, sendo diagnosticado em estágios mais tardios e com metástases. Ademais, o BT está presente em ambos os grupos etários, mas que, nos casos avaliados, não pode ser considerado como marcador de diferenciação de comportamento biológico do CCEL.

Palavras-Chave: Carcinoma de Células Escamosas de Língua, Paciente Jovem, Histoquímica, Morfológico.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to morphologically analyze Tumoral Budding (TB) in cases of Tongue Squamous Cell Carcinoma (TSCC) between young (≤ 45 years) and older (≥ 60 years) individuals, correlating them with clinical parameters. **Methodology:** Sample consisted of 60 cases of TSCC, divided in two groups (30 cases in young individuals and 30 cases in older individuals). Clinical parameters (harmful habits, tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis, clinical staging, management, outcome and survival) were obtained from medical records. Morphologically, TB was classified in three *scores*: absence, presence of < 15 focus, and ≥ 15 focus. Statistical analysis used Fischer's Exact test, considering $p < 0.05$. **Results:** It was observed a statistically limited difference in harmful habits ($p = 0.049$) in both age groups, however, its greatest absence was in the group of young people, distant metastasis ($p = 0.020$) and more advanced clinical staging III/IV, being the last two more present in the older, corroborating with findings in the literature which evidence the TSCC is more aggressive in this age group. BT was present in 63.3 % ($n = 38$) of the cases, predominantly with < 15 focus, with no difference between the two different age groups. There was no significant association of BT with any of the clinicomorphological parameters derived in any of the age groups. **Conclusion:** It is suggested that TSCC in older patients is more aggressive, being diagnosed in later stages and with metastases. Furthermore, TB is present in both age groups, but which, in the cases evaluated, cannot be considered as a marked of differentiation of biological behavior of TSCC.

Keywords: Oral Tongue Squamous Cells Carcinoma, Young patients, Histochemistry, Morphological.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – A e B: Fotomicrografias de CCEL em jovem exibindo uma região abundante de pequenos focos de BT (H/E, 40x e 200x, respectivamente). C e D: Fotomicrografias de CCEL em idoso exibindo áreas de focos de BT com invasão muscular (H/E, 40x e 200x, respectivamente).....17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra dos casos de CCEL em pacientes jovens e idosos. *Casos não relatados.	16
Tabela 2 – Comparação do Budding tumoral entre os casos de CCEL em jovens e idosos.	17
Tabela 3 – Associação do Budding tumoral com parâmetros morfológicos de casos de CCEL entre jovens e idosos.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BT	<i>Budding</i> Tumoral.
CCR	Carcinoma de Colorretal.
CCEL	Carcinoma de Células Escamosas de Língua.
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral.
CCECP	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço.
H/E	Hematoxilina e Eosina.
HPV	Do inglês <i>Human Papillomavirus</i> , traduzido como Papilomavírus humano.
INCA	Instituto Nacional de Câncer.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PT	Profundidade do Tumor.
SGHM	Sistema de gradação histopatológica de malignidade.
SPSS	Do inglês <i>Statistical Package for Social Sciences</i> , traduzido como Programa Estatístico para Ciências Sociais.
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba.
UICC	Do inglês <i>Union for International Cancer Control</i> , traduzido como União para o Controle Internacional do Câncer.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	METODOLOGIA.....	14
2.1	Desenho do Estudo.....	14
2.2	Estudo Clínico.....	14
2.3	Estudo Morfológico.....	14
2.4	Análise Estatística.....	15
3	RESULTADOS.....	16
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONCLUSÃO.....	21
	REFERÊNCIAS.....	22
	APÊNDICE A – FICHA PARA OBTENÇÃO DE DADOS DOS ASPECTOS CLÍNICOS.....	26
	APÊNDICE B – FICHA PARA OBTENÇÃO DE DADOS DAS GRADAÇÕES HISTOLÓGICAS DE MALIGNIDADE.....	27
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UEPB.....	28

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é uma neoplasia que atinge cerca de 350.000 indivíduos em todo o mundo (ALMANGUSH *et al.*, 2020; BRAY *et al.*, 2018), sendo cerca de 15.210 novos casos apenas no Brasil, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino (INCA, 2020) e na sexta década de vida (DOS SANTOS COSTA *et al.*, 2018; KAMINAGAKURA *et al.*, 2016), os quais relatam hábitos nocivos como o alcoolismo e o tabagismo.

A etiopatogenia do CCEO é bastante discutida na literatura, a qual mostra que em pacientes mais jovens, estes possuem um perfil distinto em relação a etiologia, sendo sugerido que a hereditariedade, a infecção pelo papilomavirus humano (HPV) e outras alterações genéticas estejam relacionadas. (BARNABÉ *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2016). Em relação à localização anatômica, independente da faixa etária, a língua é o sitio mais acometido e de pior prognóstico (FAROOQ; BUGSHAN, 2020; INCA, 2020; LEONCINI *et al.*, 2014).

Em relação ao comportamento biológico do CCEO em jovens e idosos a literatura é bastante controversa (BARNABÉ *et al.*, 2019; BELLO *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; GU *et al.*, 2019; JEON *et al.*, 2017; OLIVER *et al.*, 2019; SANTOS-SILVA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2016; SUN; FANG; GUO, 2015). Alguns estudos revelam que essa neoplasia em jovens apresenta um comportamento mais agressivo (GU *et al.*, 2019; HO *et al.*, 2019; JEON *et al.*, 2017), mas outras pesquisas mostram que não há diferença de comportamento biológico (CHEN *et al.*, 2020; SUN; FANG; GUO, 2015).

A avaliação dessas possíveis diferenças do CCEO entre jovens e idosos (BELLO *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; JEON *et al.*, 2017; OLIVER *et al.*, 2019) têm sido estudadas através de parâmetros morfológicos (HONG *et al.*, 2018; LEITE *et al.*, 2020; BOXBERG *et al.*, 2017; ZHU *et al.*, 2019), imuno-histoquímicos (BARNABÉ *et al.*, 2019; KAMINAGAKURA *et al.*, 2016; SHIMIZU *et al.*, 2018) e moleculares (CAMPBELL *et al.*, 2018; GU *et al.*, 2019; SANTOS-SILVA *et al.*, 2011).

Dentre os parâmetros morfológicos avaliados pode-se destacar o *Budding* Tumoral (BT) (ALMANGUSH *et al.*, 2016, 2018; HO *et al.*, 2019; HONG *et al.*, 2018; LUGLI *et al.*, 2017; ROGERS *et al.*, 2016; WAHAB *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2011; ZHU *et al.*, 2019), o qual é definido como a presença de uma única célula neoplásica ou ninho com quantidade inferior a cinco células neoplásicas, no *front* de invasão (ALMANGUSH *et al.*, 2018; BOXBERG *et al.*, 2019; SHIMIZU *et al.*, 2018; WAHAB *et al.*, 2020; YAMADA *et al.*, 2018). Em relação a avaliação do BT em CCEL entre jovens e idosos a literatura é bastante

escassa (BELLO *et al.*, 2020). Baseado neste contexto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar uma possível utilização do BT como marcador de comportamento biológico distinto do CCEL entre jovens e idosos.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do Estudo

A amostra foi constituída por 30 casos de CCEL em pacientes jovens (≤ 45 anos de idade) e 30 casos de CCEL em pacientes idosos (≥ 60 anos de idade). Todos os casos foram diagnosticados e tratados em hospitais de referência em oncologia no Brasil, entre o período de 2000 a 2018. Foram incluídos na pesquisa os pacientes submetidos à cirurgia, e cujas lâminas histológicas apresentaram material suficiente para análise morfológica. Pacientes submetidos previamente à radioterapia ou quimioterapia foram excluídos. Este estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) (No. 4.290.981), cujo parecer consta.

2.2 Estudo Clínico

Informações gerais do paciente como a idade, sexo e hábitos nocivos (tabagismo e/ou alcoolismo) foram coletados. Em relação às características do CCEL, foram consideradas: tamanho do tumor, presença de metástase linfonodal regional, metástase à distância, estadiamento clínico (TNM), tratamento, recidiva e sobrevida. Todos esses dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e anotadas em uma ficha de obtenção de dados clínicos, elaborada pelo próprio pesquisador (APÊNDICE A). Para o estadiamento clínico foram utilizados os parâmetros elencados pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) na 8ª edição da classificação TNM dos tumores malignos.

2.3 Estudo Morfológico

A amostra selecionada, fixada em formol a 10 % e incluída em parafina, sendo submetida a cortes com 5 μm de espessura, os quais, por sua vez, foram estendidos em lâminas de vidro e submetidos à coloração de rotina da hematoxilina e eosina. Posteriormente, todas as lâminas foram escaneadas em equipamento específico (Scanner de Lâminas 3DHISTECH©, Budapeste, Hungria) e analisadas no software *CaseViewer* 2.4 (3DHISTECH©, Budapeste, Hungria).

Sendo essas analisadas por dois examinadores previamente treinados que realizaram a avaliação histopatológica do BT, adaptando a metodologia proposta por Boxberg *et al* (2019), através da análise da lâmina histológica em 10 campos, em um aumento de 200x, e avaliando também segundo o sistema de gradação de histomalignidade (SGHM) proposto pela OMS e

por Bryne *et al.* (1992). O BT é definido como a presença de uma única célula ou um ninho contendo < 5 células neoplásicas no *front* de invasão. Para a classificação do BT, considerou-se três categorias: 0- ausência do BT, 1- < 15 focos de BT (Baixa atividade) e 2 - \geq 15 focos de BT (Alta atividade).

2.4 Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o programa IBM SPSS (versão 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Os dados descritivos foram analisados pelos cálculos de proporção. Associações entre variáveis clínicas e morfológicas dos grupos etários foram realizadas utilizando-se os testes Exato de Fisher e do Qui-quadrado, considerando significativo o valor de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Nos 60 casos de CCEL avaliados, observou-se que 34 indivíduos (56,7 %) do sexo masculino, foram os mais acometidos, em ambos os grupos etários (Tabela 1), e em relação aos hábitos nocivos evidenciou-se maior ausência nos pacientes idosos ($p = 0,049$), comparados aos jovens. No que diz respeito a presença de metástases à distância (M) ($p = 0,020$) e estadiamento clínico mais avançado (III/IV) ($p = 0,024$), observou-se sua maior frequência nos idosos. Levando em consideração os demais parâmetros clínicos não houve diferença significativa entre os grupos etários. No que se refere ao sistema de gradação histopatológica de malignidade (SGHM) em sua maioria foi classificado como bem diferenciado ($n = 18$, 30 % - Jovens; $n = 16$, 26,6 % - Idosos) e de alto grau de malignidade ($n = 24$, 40 % - Jovens; $n = 22$, 36,6 % - Idosos) nos dois grupos etários.

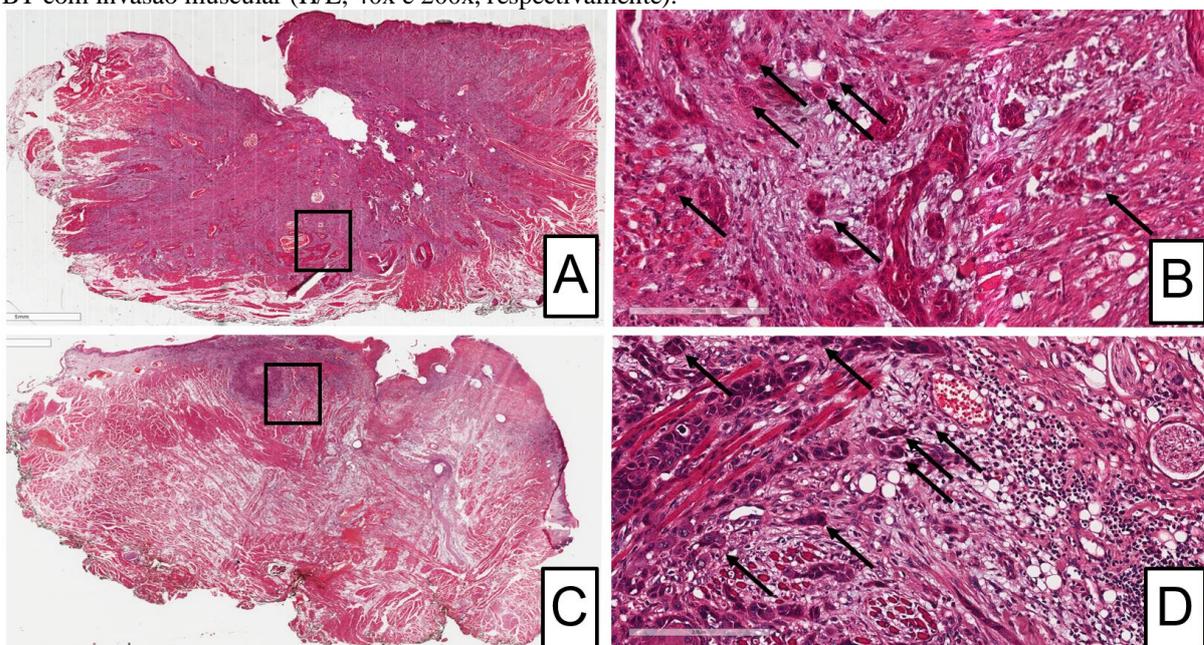
Tabela 1 – Caracterização da amostra dos casos de CCEL em pacientes jovens e idosos. *Casos não relatados.

Variável		Jovem	Idoso	P
Sexo	Feminino	13	13	1,000
	Masculino	17	17	
Hábitos*	Ausente	8	4	0,049
	Presente	20	17	
T	T1/T2	18	12	0,121
	T3/T4	12	18	
N	N0	17	10	0,069
	N1/N3	13	20	
M	M0	30	25	0,020
	M1	0	5	
Estadiamento clínico	I/II	13	5	0,024
	III/IV	17	25	
Recidiva	Sim	5	6	0,739
	Não	25	24	
Sobrevida	<60 meses	22	16	0,090
	≥ 60 meses	8	14	
SGHM (OMS)	Bem diferenciado	18	16	0,650
	Moderadamente/pobremente diferenciado	12	14	
SGHM (Bryne)	Baixo grau	6	8	0,542
	Alto grau	24	22	

FONTE: Elaborado pela autora, 2021.

No que diz respeito a análise do BT, conforme a tabela 2, pode se observar que este foi presente em 63,3 % ($n = 38$) de todos os casos, predominantemente com < 15 focos de BT, e sem diferença significativa entre os grupos etários.

Figura 1 – A e B: Fotomicrografias de CCEL em jovem exibindo uma região abundante de pequenos focos de BT (H/E, 40x e 200x, respectivamente). C e D: Fotomicrografias de CCEL em idoso exibindo áreas de focos de BT com invasão muscular (H/E, 40x e 200x, respectivamente).



Fonte: Elaborada pela autora, 2021.

Tabela 2 – Comparação do Budding tumoral entre os casos de CCEL em jovens e idosos.

Faixa etária	Budding tumoral			P
	Ausente	< 15 focos	≥ 15 focos	
Jovens	10	18	02	0,861
Idosos	12	16	02	

FONTE: Elaborado pela autora, 2021.

Na tabela 3 observa-se que não houve associação significativa do BT com nenhum dos parâmetros clinicomorfológicos avaliados, nos grupos etários ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Associação do Budding tumoral com parâmetros morfológicos de casos de CCEL entre jovens e idosos.

Parâmetros	Grupo	Budding tumoral			P
		(-)	< 15 focos	≥ 15 focos	
Jovens					
T	T1/T2	5	12	1	0,659
	T3/T4	5	6	1	
N	N0	4	11	2	0,246
	N1/N3	6	7	0	
Estadiamento	I/II	4	8	1	0,956
	III/IV	6	10	1	
SGHM (OMS)	Bem diferenciado	7	11	1	0,826
	Moderadamente e Pobremente diferenciado	3	7	1	
SGHM (Bryne)	Baixo grau	2	3	1	0,535
	Alto Grau	8	15	1	
Recidiva	Sim	2	3	0	0,787
	Não	8	15	2	
Sobrevida	< 60 meses	8	12	2	0,506
	≥60 meses	2	6	0	
Idosos					
T	T1/T2	7	5	0	0,172
	T3/T4	5	11	2	
N	N0	4	6	0	0,570
	N1/N3	8	10	2	
Estadiamento	I/II	4	1	0	0,132
	III/IV	8	15	2	
SGHM (OMS)	Bem diferenciado	8	10	1	0,898
	Moderadamente/ Pobremente diferenciado	4	6	1	
SGHM (Bryne)	Baixo grau	5	3	0	0,270
	Alto Grau	7	13	2	
Recidiva	Sim	1	4	1	0,302
	Não	11	12	1	
Sobrevida	< 60 meses	7	8	1	0,904
	≥60 meses	5	8	1	

FONTE: Elaborado pela autora, 2021.

4 DISCUSSÃO

O BT é um parâmetro morfológico que nos últimos anos tem recebido significativa atenção, pois representa duas características importantes em neoplasias malignas que são a falta de coesão celular e a atividade de invasão (WAHAB *et al.*, 2020). A literatura busca associar o BT e o CCEO, e compreender se este pode ser considerado como marcador biológico. (ALMANGUSH *et al.*, 2018; HONG *et al.*, 2018; WAHAB *et al.*, 2020). No entanto, raramente encontra-se na literatura estudos que relacionam o BT como marcador de diferentes comportamentos biológicos entre o grupo de jovens e idosos em casos de CCEL (BELLO *et al.*, 2020). De acordo com os resultados encontrados em nossa pesquisa, o BT não pode ser usado como marcador de comportamento biológico distinto entre estas faixas etárias previamente citadas.

Bello *et al* (2020) avaliaram diversos parâmetros morfológicos, como BT, profundidade do tumor (PT) e padrão de invasão, em casos de CCEL em jovens e idosos. Os autores concluíram que não houve diferença significativa nos parâmetros avaliados em CCEL entre jovens e idosos. Sugerindo, assim, que o comportamento biológico distinto entre estas duas faixas etárias, possivelmente, esteja relacionado a outros aspectos, como os genéticos e moleculares. Santos-Silva *et al* (2011) observaram que os casos de CCEL em jovens apresentavam uma maior instabilidade genômica, exibindo maior índice de aneuploidia e tetraploidia, sugerindo, assim, tratar-se de uma entidade distinta.

Diversos trabalhos, não levando em consideração a faixa etária dos pacientes, têm mostrado que o BT pode ser utilizado como fator prognóstico em CCEO (ALMANGUSH *et al.*, 2016; KADOTA *et al.*, 2014; LUGLI *et al.*, 2017; ROGERS *et al.*, 2016; ZHU *et al.*, 2019). Pesquisas com carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) (ZHU *et al.*, 2019), carcinoma colorretal (CCR) (UENO *et al.*, 2004) e CCEO (HONG *et al.*, 2018; SHIMIZU *et al.*, 2018) constataram, que o BT está frequentemente associado a metástase linfonodal, sugerindo assim um pior prognóstico. Em contraste ao nosso trabalho, o qual não foi observado associação do BT com metástase linfonodal, e nem com nenhum outro parâmetro clínico em ambas as faixas etárias.

Levando em consideração as possíveis diferenças dos parâmetros clínicos do CCEL entre jovens e idosos, nosso trabalho mostrou diferença significativa em relação aos hábitos nocivos, metástase a distância e estadiamento clínicos avançado no grupo dos idosos. Corroborando nossos achados, Oliver *et al.* (2019) pode observar em seus resultados que em 65 casos de CCEL, 92,03 % ($n = 60$) destes apresentaram M1, e estes 60 pertenciam ao grupo

de idosos. Semelhantemente aos nossos resultados, no estudo de Oliver *et al* (2019), o CCEL apresentou-se de maneira mais agressiva, no grupo dos indivíduos idosos.

Como limitações do nosso estudo, pode se citar o reduzido tamanho da amostra e a técnica de coloração de rotina utilizada. Segundo Zhu *et al* (2019) e Leite *et al* (2020) a avaliação do BT por meio da técnica da imuno-histoquímica, utilizando marcadores de citoqueratinas, é mais precisa, embora a avaliação do BT em coloração de rotina, com hematoxilina e eosina, seja a mais utilizada devido ao seu baixo custo.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados, pode-se sugerir que, clinicamente, o CCEL em pacientes idosos mostra-se mais agressivo, sendo diagnosticado em estágios mais tardios e com metástases à distância.

Sugere-se que o BT está presente em grande parte dos casos de CCEL em ambos os grupos etários, mas que, nos casos avaliados, não pode ser considerado como marcador de comportamento biológico distinto, tendo em vista que não houve associação significativa do BT com nenhum dos parâmetros clínicomorfológicos avaliados entre jovens e idosos.

REFERÊNCIAS

ALMANGUSH, A. et al. Prognostic value of tumour budding in oesophageal cancer: A meta-analysis. **Histopathology**, v. 68, n. 2, p. 173–182, 2016.

ALMANGUSH, A. et al. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 118, n. 4, p. 577–586, 2018.

ALMANGUSH, A. et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. **Oral Oncology**, v. 107, n. May, 2020.

BARNABÉ, L. É. G. et al. Cell cycle markers and apoptotic proteins in oral tongue squamous cell carcinoma in young and elderly patients. **Brazilian Oral Research**, v. 33, p. 1–7, 2019.

BELLO, I. O. et al. Histological characteristics of early-stage oral tongue cancer in young versus older patients: A multicenter matched-pair analysis. **Oral Diseases**, v. 26, n. 5, p. 1081–1085, 2020.

BOXBERG, M. et al. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. **Journal of Clinical Pathology**, v. 72, n. 4, p. 285–294, 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CAMPBELL, B. R. et al. Early onset oral tongue cancer in the United States: A literature review. **Oral Oncology**, v. 87, p. 1–7, dez. 2018.

CHEN, S. et al. Older age is a risk factor associated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 9, p. 2573–2580, 2020.

DOS SANTOS COSTA, S. F. et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in

young patients: Is it any different from older patients? **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 47, n. 6, p. 541–546, 2018.

FAROOQ, I.; BUGSHAN, A. Oral squamous cell carcinoma: Metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. **F1000Research**, v. 9, 2020.

GU, X. et al. Copy number variation: A prognostic marker for young patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 1, p. 24–30, 2019.

HO, Y. Y. et al. The significance of tumor budding in oral cancer survival and its relevance to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system. **Head and Neck**, v. 41, n. 9, p. 2991–3001, 2019.

HONG, K. O. et al. Tumor budding is associated with poor prognosis of oral squamous cell carcinoma and histologically represents an epithelial-mesenchymal transition process. **Human Pathology**, v. 80, p. 123–129, 2018.

JEON, J.-H. et al. Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma. **Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 39, n. 1, 2017.

KADOTA, K. et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: Single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 9, n. 8, p. 1126–1139, 2014.

KAMINAGAKURA, E. et al. Protein expression of CYP1A1, CYP1B1, ALDH1A1, and ALDH2 in young patients with oral squamous cell carcinoma. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 6, p. 706–712, 1 jun. 2016.

LEITE, C. F. et al. Can morphological features evaluated in oral cancer biopsies influence in decision-making? A preliminary study. **Pathology Research and Practice**, v. 216, n. 10, p. 1–5, 2020.

LEONCINI, E. et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the

INHANCE Consortium. **Head and Neck**, v. 36, n. 10, p. 1391, 2014.

LUGLI, A. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. **Modern Pathology**, v. 30, p. 1299–1311, 2017.

OLIVER, J. R. et al. Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults. **Head and Neck**, v. 41, n. 9, p. 2960–2968, 2019.

ROGERS, A. C. et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 115, n. 7, p. 831–840, 2016.

SANTOS-SILVA, A. R. et al. High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: An international collaborative study. **Histopathology**, v. 58, n. 7, p. 1127–1135, 2011.

SANTOS, H. B. DE P. et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 21, n. 2, p. e151–e156, 2016.

SHIMIZU, S. et al. Tumor budding is an independent prognostic marker in early stage oral squamous cell carcinoma: With special reference to the mode of invasion and worst pattern of invasion. 2018.

SUN, Q.; FANG, Q.; GUO, S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China *Int J Clin Exp Med*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.ijcem.com/>.

UENO, H. et al. ORIGINAL ARTICLE A New Prognostic Staging System for Rectal Cancer. v. 240, n. 5, p. 832–839, 2004.

WAHAB, A. et al. The budding and depth of invasion model in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, p. 0–1, 2020.

WANG, C. et al. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 40, n. 7, p. 545–551, 2011.

YAMADA, S. ICHI et al. Progression level of extracapsular spread and tumor budding for cervical lymph node metastasis of OSCC. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 3, p. 1311–1318, 2018.

ZHU, Y. et al. Impact of tumor budding in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. **Head and Neck**, v. 41, n. 2, p. 542–550, 2019.

APÊNDICE A – FICHA PARA OBTENÇÃO DE DADOS DOS ASPECTOS CLÍNICOS

Ficha para Obtenção de Dados - Aspectos Clínicos			
Variável	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Idade	_____	_____	_____
Sexo	() Feminino () Masculino	() Feminino () Masculino	() Feminino () Masculino
Hábitos Nocivos	() Presente () Ausente () Não Relatado	() Presente () Ausente () Não Relatado	() Presente () Ausente () Não Relatado
Estadiamento Clínico	() I/II () III/IV () Não Relatado	() I/II () III/IV () Não Relatado	() I/II () III/IV () Não Relatado
Tratamento	() Apenas Cirurgia () Cirurgia + Radioterapia () Cirurgia + Químioterapia () Cirurgia + Radio + Químio () Não Relatado	() Apenas Cirurgia () Cirurgia + Radioterapia () Cirurgia + Químioterapia () Cirurgia + Radio + Químio () Não Relatado	() Apenas Cirurgia () Cirurgia + Radioterapia () Cirurgia + Químioterapia () Cirurgia + Radio + Químio () Não Relatado
Recidiva	() Presente () Ausente () Não Relatado	() Presente () Ausente () Não Relatado	() Presente () Ausente () Não Relatado
T	() T1/T2 () T3/T4	() T1/T2 () T3/T4	() T1/T2 () T3/T4
N	() N0 () N1 () N2 () N3 () Ausente	() Presente () Ausente	() Presente () Ausente
M	() Presente () Ausente	() Presente () Ausente	() Presente () Ausente

APÊNDICE B – FICHA PARA OBTENÇÃO DE DADOS DAS GRADAÇÕES HISTOLÓGICAS DE MALIGNIDADE.

Ficha para Obtenção de Dados - Aspecto Morfológico		
Nº Caso	Variável	Categoria
	<i>Budding</i> Tumoral	<input type="checkbox"/> Ausência <input type="checkbox"/> < 15 Focos do <i>budding</i> tumoral <input type="checkbox"/> ≥ 15 Focos do <i>budding</i> tumoral
	SGHM - OMS (2017)	<input type="checkbox"/> Bem Diferenciado <input type="checkbox"/> Moderadamente diferenciado
	SGHM - Brynne (1992)	<input type="checkbox"/> Baixo Grau de Malignidade <input type="checkbox"/> Alto Grau de Malignidade

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UEPB.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E
PESQUISA / UEPB - PRPGP



Continuação do Parecer: 4.290.981

com prognósticos cada vez mais sombrios;

- Delineamento de um perfil epidemiológico dos casos de CCEL;
- Contribuição para um melhor entendimento dos mecanismos celulares relacionados ao prognóstico de CCEL;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta as etapas exigidas pela Plataforma Brasil, está seguindo a Resolução 466/12 do MS, apresenta num texto de fácil entendimento e uma sequência lógica de metodologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em consonância com o desenvolvimento da pesquisa e o solicitado pelo CEP

Recomendações:

Solicitamos que concluída a pesquisa, os resultados sejam enviados em forma de relatório a este CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é viável, está embasado cientificamente e conforme preconiza a Resolução 466/12 do MS. Portanto, emitimos parecer favorável

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1628940.pdf	10/09/2020 15:48:18		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	TERMO_COMPROMISSOPESQUISADOR.pdf	10/09/2020 15:47:09	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_coletados.pdf	10/09/2020 15:46:04	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_autorizacao_coletados.pdf	10/09/2020 15:45:30	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Instituição e	TAI_TermoAutorizacaoInstitucional.pdf	10/09/2020 15:44:50	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó **CEP:** 58.109-753
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E
PESQUISA / UEPB - PRPGP



Continuação do Parecer: 4.290.981

Infraestrutura	TAI_TermoAutorizacaoInstitucional.pdf	10/09/2020 15:44:50	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAO_CONCORDANCIA_PR OJETOPESQUISA.pdf	10/09/2020 15:42:39	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA_DISPENSATCLE.pdf	10/09/2020 15:40:41	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.pdf	10/09/2020 15:36:26	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	10/09/2020 15:34:29	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 21 de Setembro de 2020

Assinado por:
Valeria Ribeiro Nogueira Barbosa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó **CEP:** 58.109-753
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br