

# Classificações Histopatológicas para o Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral: Revisão de Sistemas Propostos

## *Histological Classifications of Oral Squamous Cell Carcinoma: a Review of the Proposed Systems*

Simone de Queiroz Chaves Lourenço<sup>1</sup>, Ana Flávia Schueler<sup>2</sup>, Danielle Resende Camisasa<sup>2</sup>, Rhayany de Castro Lindenblatt<sup>2</sup>,  
Vagner Gonçalves Bernardo<sup>2</sup>

### Resumo

O sistema de estadiamento clínico de tumores TNM tem sido a classificação adotada para caracterizar os tumores, propor a terapia mais adequada e estimar a sobrevida dos pacientes. As informações obtidas através dos exames clínico e de imagem são utilizadas para estabelecer o estágio clínico (cTNM) e, caso o paciente seja submetido à cirurgia, determina-se o estágio patológico (pTNM) mediante o exame histopatológico do tumor e dos linfonodos regionais. Entretanto tumores clinicamente precoces, mesmo tratados adequadamente, podem causar a morte do paciente. Assim, classificações histopatológicas para os carcinomas de células escamosas (CCE) de cavidade oral surgiram na tentativa de explicar o comportamento biológico discrepante dos tumores. Broders, em 1920, propôs uma gradação histopatológica baseada no grau de diferenciação celular. Contudo muitos autores questionam o valor dessa classificação e o da proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), destacando o papel de outras características histopatológicas no comportamento biológico do CCE de cavidade oral e propondo novas gradações. Neste sentido, as classificações histopatológicas podem prover fatores prognósticos suplementares, a fim de otimizar o valor do estadiamento TNM e auxiliar na escolha terapêutica. Este estudo visa a apresentar os critérios adotados em algumas classificações histopatológicas para o CCE de cavidade oral, amplamente usadas na literatura científica, discutir suas características, ressaltando suas similaridades e discordâncias, além de analisar sua associação com o desfecho do paciente.

**Palavras-chave:** Carcinoma de células escamosas, Neoplasias bucais, Neoplasias de cabeça e pescoço, Prognóstico, Classificação

<sup>1</sup>Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (RJ)

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense (RJ)

Endereço para correspondência: Simone de Queiroz Chaves Lourenço. Rua Marquês do Paraná, 303/4º andar - Niterói - Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 20030-210. E-mail: mptsl@vm.uff.br

## INTRODUÇÃO

Há muitos anos, o sistema de estadiamento clínico de tumores TNM tem sido o padrão de classificação adotado para caracterizar os tumores, propor a terapia mais adequada e, assim, estimar a sobrevida dos pacientes. As informações obtidas através dos exames clínico e de imagem são utilizadas para estabelecer o estágio clínico (cTNM). Caso o paciente seja submetido à ressecção cirúrgica, determina-se também o estágio patológico (pTNM), por meio do exame histopatológico do tumor e/ou dos linfonodos regionais, o que auxilia na seleção da terapia adjuvante pós-operatória e na estimativa do prognóstico<sup>1</sup>. Entretanto observa-se que existem pacientes portadores de carcinomas de cavidade oral em estádios precoces que morrem rapidamente, mesmo recebendo tratamento de forma e no momento apropriados<sup>2</sup>. Neste sentido, as classificações histopatológicas podem prover fatores prognósticos suplementares a fim de otimizar o valor do estadiamento TNM e auxiliar na escolha terapêutica.

As classificações histopatológicas para os carcinomas de células escamosas (CCE) da cavidade oral surgiram na tentativa de explicar o comportamento biológico discrepante de tumores com características clínicas semelhantes. Assim, Broders<sup>3</sup>, em 1920, propôs uma gradação histopatológica baseada no grau de diferenciação celular. Contudo muitos autores<sup>4-9</sup> questionam o valor dessa classificação e também da proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>10</sup>, destacando o papel de outras características histopatológicas no comportamento biológico do carcinoma de células escamosas da cavidade oral, e propondo novas classificações histopatológicas.

O presente estudo tem como objetivo apresentar algumas das classificações histopatológicas para o CCE da cavidade oral, amplamente usadas na literatura científica; discutir suas características, ressaltando suas similaridades e discordâncias, e comentar sua associação com o desfecho do paciente quando aplicadas em diferentes grupos com CCE da cavidade oral.

## MÉTODOS

O levantamento bibliográfico realizado para esta revisão utilizou as principais bases de dados disponíveis, buscando artigos relacionados ao carcinoma de células escamosas da cavidade oral. Uma vez obtidos os artigos, foram avaliadas as classificações histopatológicas adotadas para o CCE em cada trabalho, sendo selecionadas para esta revisão as classificações mais relevantes, validadas e citadas pela literatura.

### REVISÃO DA LITERATURA

#### A) BRODERS - CLASSIFICAÇÃO DESCRITIVA

No século XVII, já se considerava que o tipo histológico, o tamanho do tumor, sua localização e os suprimentos sanguíneo e linfático de um tumor maligno, bem como a idade do paciente consistiam em importantes variáveis para se determinar a malignidade dos CCE. Entretanto questionava-se o motivo de haver diferentes padrões de comportamento em neoplasias malignas de mesma origem e que ocupavam o mesmo sítio anatômico<sup>3</sup>.

Com o desenvolvimento do uso da microscopia, o conceito de anaplasia passou a ser adotado para explicar o comportamento maligno dos tumores, pois se observou que o câncer contém células heterogêneas, com processo de maturação diferenciado em relação ao tecido hospedeiro<sup>3</sup>.

Em 1920, em um artigo intitulado "Epitelioma de células escamosas de lábio: um estudo de quinhentos e trinta e sete casos", Broders<sup>3</sup> propôs um método para a gradação do carcinoma de células escamosas. A classificação estabelecida em 1920 e, posteriormente, revisada em 1925 baseou-se no princípio fundamental de diferenciação celular, sendo totalmente dissociada da história clínica. Os carcinomas foram divididos em quatro graus, variando de 1 a 4. Carcinomas grau 1 apresentavam até 25% de células indiferenciadas. Aqueles de grau 2 possuíam de 25% a 50% de indiferenciação. Os de grau 3 apresentavam células indiferenciadas ocupando de 50% a 75% do tumor e, naqueles de grau 4, observava-se indiferenciação de 75% a 100% do tumor<sup>3</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1.** Classificação de Broders

Classificação Histopatológica de Broders	
Parâmetro	Características
Grau 1	0 a 25% de células indiferenciadas
Grau 2	25 a 50% de células indiferenciadas
Grau 3	50 a 75% de células indiferenciadas
Grau 4	75 a 100% de células indiferenciadas

**B) ANNEROTH ET AL. - SISTEMA DE GRADAÇÃO MULTIFATORIAL**

Em 1984, Anneroth e Hansen<sup>4</sup> criaram um sistema multifatorial de gradação histopatológica de malignidade para os carcinomas de cavidade oral. O principal objetivo foi propor uma classificação que não se restringisse apenas à avaliação das células tumorais, como a classificação de Broders<sup>3</sup>, o que, segundo os autores, teria um significado limitado e, em muitos casos, insuficiente para ser utilizado como base para prognóstico e tratamento<sup>4</sup>.

O sistema proposto teve como referência uma outra classificação multifatorial elaborada em 1973 por Jakobsson et al.<sup>11</sup>, para carcinomas de laringe, que abordava oito parâmetros morfológicos, considerando tanto a população celular tumoral quanto a interface entre as células tumorais e o tecido hospedeiro (relação tumor/hospedeiro)<sup>4</sup>. A classificação histopatológica proposta por Anneroth et al.<sup>4,12-14</sup> pode ser visualizada no quadro 2.

**B) BRYNE ET AL. - SISTEMA DE GRADAÇÃO DAS MARGENS INVASIVAS**

Em 1989, Bryne et al.<sup>5</sup> introduziram uma nova gradação histopatológica de malignidade para o carcinoma de células escamosas de cavidade oral, baseada em modificações do sistema proposto por Anneroth et al.<sup>1,2,4,12</sup>, utilizando amostras provenientes de biópsias incisionais de tumores da mucosa bucal e alveolar.

Primeiramente, apenas as áreas mais anaplásicas dos sítios de maior invasividade dos tumores foram avaliadas. Os autores afirmaram que as células das áreas profundamente invasivas de um tumor mostraram alterações mais parecidas com aquelas observadas em metástases, além de possuírem maior probabilidade de causar a disseminação do tumor, sendo, portanto, consideradas como as células que iriam ditar o comportamento clínico da lesão maligna. Além disso, também foi proposta a remoção do parâmetro estágio de invasão, presente na classificação de Anneroth et

Quadro 2. Classificação de Anneroth et al.

<b>Sistema de Gradação Histopatológica Multifatorial (Anneroth)</b>				
<b>Relativo à população celular do tumor</b>				
	<b>PONTUAÇÃO</b>			
<b>Parâmetros Morfológicos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Estrutura</b>	Lençóis sólidos e/ou configuração papilar	Fileiras e cordões	Pequenos grupos de células	Dissociação celular marcante
<b>Padrão de ceratinização</b>	Altamente ceratinizada	Ceratinização moderada	Ceratinização mínima	Sem ceratinização
<b>Aberrações nucleares</b>	Poucas	Moderadamente abundante	Poucos núcleos grandes e anaplásicos	Abundante e muitos núcleos grandes e anaplásicos
<b>Número de mitoses*</b>	Poucas (0-2)	Número moderado (3-4)	Numerosas (5-6)	Extremamente numerosas
<b>Relativo à relação tumor-hospedeiro</b>				
	<b>PONTUAÇÃO</b>			
<b>Parâmetros Morfológicos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Modo de invasão</b>	Membrana basal bem definida	Membrana basal menos nítida	Membrana basal indistinguível	Membrana basal indistinguível e invasão difusa
<b>Estágio de invasão</b>	Duvidosa ou microinvasão	Invasão nítida, mas envolvendo apenas a lâmina própria	Invasão abaixo da lâmina própria	Invasão massiva ampla e profunda
<b>Resposta inflamatória</b>	Marcante	Moderada	Leve	Nenhuma

\*acima da camada basal

al.<sup>2,4,12,13</sup>, já que, em muitos casos, uma quantidade inadequada de tecido proveniente de biópsias impedia a avaliação da profundidade de invasão das células tumorais no tecido conjuntivo<sup>5</sup>.

Nessa nova classificação proposta por Bryne et al.<sup>5</sup>, os pacientes também recebem escores para cada uma das características histopatológicas analisadas; ao final, todos os cinco escores são somados, fornecendo o grau de malignidade do tumor, em que um alto escore indica um prognóstico pobre<sup>5</sup>.

O quadro 3 mostra a classificação histopatológica de Bryne et al.<sup>15</sup>, tal como proposta em 1992, após a remoção do parâmetro contagem de mitoses, ressaltando os escores relacionados ao prognóstico dos pacientes.

### C) BRANDWEIN-GENSLER ET AL. - AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DE RISCO

Em 2005, Brandwein-Gensler et al.<sup>6</sup> propuseram uma nova avaliação histopatológica de risco para o carcinoma de células escamosas de cavidade oral, relatando ser esta fortemente preditiva de sobrevida. Baseados em seus achados, afirmaram que a condição das margens tumorais, uma característica considerada de grande influência no prognóstico, não possui realmente valor preditivo.

O objetivo inicial do estudo foi examinar o impacto do limite de ressecção de margens, quer fossem margens positivas para células malignas ou não, em relação ao desfecho dos pacientes com CCE de cavidade oral. Além disso, avaliaram a participação e a associação de outras

variáveis histopatológicas e clínicas, como a sobrevida do paciente e a recorrência do tumor. Para tanto, levantaram os dados clínico-patológicos de 292 pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca. Os pacientes foram estratificados em quatro grupos, com informações sobre o desfecho, tipo de terapia realizada e sobre as margens cirúrgicas do tumor variando em cada grupo, de acordo com o estadiamento clínico TNM<sup>6</sup>.

O quadro 4 apresenta a avaliação histopatológica de risco proposta por Brandwein-Gensler et al.<sup>6</sup> Nela, à semelhança do que Bryne et al.<sup>15</sup> propuseram, foram atribuídos valores numéricos a cada uma das três variáveis histopatológicas de significância e, ao final da análise, cada paciente recebeu uma pontuação de risco, baseada na soma dos pontos atribuídos a cada característica. Os pacientes foram classificados em baixo, intermediário e alto risco para o desenvolvimento de recorrência e probabilidade de sobrevida. Os escores atribuídos ao padrão de invasão foram baseados no trabalho de Bryne et al.<sup>5,15</sup>, sendo atribuídos valores de 1 a 4 (quadro 3), e acrescentado um padrão 5, que correspondia a uma infiltração tumoral vastamente dispersa, com pelo menos 1mm de tecido sadio interposto entre as ilhas tumorais e a frente de invasão. Os autores validaram que o padrão de invasão a ser considerado deve ser o pior padrão (maior valor atribuído) encontrado e não o padrão predominante, já que o primeiro foi preditivo de sobrevida e recorrência, enquanto o segundo foi preditivo apenas de sobrevida.

Quadro 3. Classificação de Bryne (1992)

<b>Sistema de Gradação das Margens Invasivas</b>				
<b>PONTUAÇÃO</b>				
<b>Característica Morfológica</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Grau de Ceratinização</b>	Altamente ceratinizado (>50% das células)	Moderadamente ceratinizado (20-50% das células)	Ceratinização mínima (5-20% das células)	Sem ceratinização (0-5% das células)
<b>Pleomorfismo Nuclear</b>	Pouco pleomorfismo nuclear (>75% das células maduras)	Moderadamente abundante pleomorfismo nuclear (50-75% das células maduras)	Abundante pleomorfismo nuclear (25-50% das células maduras)	Extremo pleomorfismo nuclear (0-25% das células maduras)
<b>Padrão de Invasão</b>	Compressivo, bordas infiltrantes bem delineadas	Infiltrante, cordões sólidos, bandas ou fios	Pequenos grupos ou cordões de células infiltrantes (n>15)	Marcante e disseminada dissociação em grupos pequenos e/ou em células individuais
<b>Infiltrado Linfo - plasmocitário</b>	Marcante	Moderado	Leve	Ausente

### D) OMS - GRADAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A classificação histopatológica de malignidade proposta pela OMS<sup>10</sup>, em 2005, baseou-se no grau de diferenciação celular e permitiu o agrupamento dessa neoplasia maligna em três categorias. Os carcinomas de células escamosas de cavidade oral puderam, então, ser classificados em pouco, moderadamente e bem diferenciados (quadro 5). Os bem diferenciados foram assim denominados quando sua arquitetura tecidual se assemelhou a um padrão normal de epitélio escamoso. Já aqueles que se mostraram pouco diferenciados, caracterizaram-se pelo predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, bem como mínima ceratinização. Os CCE moderadamente diferenciados apresentaram certo grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica e pouca ceratinização<sup>10</sup>.

### DISCUSSÃO

Os carcinomas de células escamosas podem acometer qualquer parte da cavidade oral, desde os lábios até o arco palatoglossal<sup>16</sup>. Os sítios mais comuns variam

geograficamente, refletindo diferentes fatores de risco. Muitos fatores estão envolvidos com a etiologia do câncer bucal. Enquanto os fatores principais para os sítios intrabucais são o uso de tabaco e álcool, a radiação solar ultravioleta representa o principal fator etiológico dos carcinomas de lábio inferior<sup>10,17</sup>. Sabidamente, os CCE de lábio possuem comportamento biológico e prognóstico diferentes dos carcinomas intrabucais<sup>18</sup>. Já os CCE de língua e assoalho bucal são mais propensos a ter uma adequada remoção cirúrgica com obtenção de margens livres de tumor<sup>6</sup>. Portanto diferentes comportamentos biológicos, relacionados a localizações anatômicas distintas, representam uma dificuldade a mais para que uma classificação, com base apenas nos dados histopatológicos, possua associação positiva com prognóstico, recorrência e sobrevida.

Sabe-se que a idade do paciente consiste em uma variável que pode estar relacionada ao grau de malignidade do tumor. Pacientes jovens são acometidos por neoplasias malignas mais agressivas, quando comparados aos idosos, nos quais, normalmente, pode-se observar um caráter mais brando dos tumores.

**Quadro 4.** Avaliação Histopatológica de Risco para o CCE em boca proposta por Brandwein-Gensler et al. em 2005

<b>Avaliação Histopatológica de Risco para o CCE em boca (Brandwein-Gensler et al.)</b>			
<b>Valores Atribuídos</b>			
<i>Variável Histopatológica</i>	0	1	3
<i>Invasão perineural</i>	Nenhuma	Pequenos nervos	Grandes nervos
<i>Infiltrado linfocítico</i>	Contínuo	Grandes agregados	Pouco ou nenhum
<i>Pior padrão de invasão</i>	Padrão 1, 2 ou 3	4	5
<b>Pontuação de Risco (Soma dos Pontos)</b>	<b>Risco de recorrência local</b>	<b>Probabilidade de sobrevida total</b>	<b>Indicação para radioterapia adjuvante</b>
0	Baixo	Boa	Não
1 ou 2	Intermediário	Intermediária	Não
3 a 9	Alto	Pobre	Sempre

**Quadro 5.** Classificação recomendada pela OMS

<b>Gradação Histopatológica – OMS</b>	
<b>Parâmetros</b>	<b>Características</b>
<i>Pouco diferenciados</i>	Predomínio de células imaturas Numerosas mitoses típicas e atípicas Mínima ceratinização
<i>Moderadamente diferenciados</i>	Certo grau de pleomorfismo nuclear e atividade mitótica Pouca ceratinização
<i>Bem diferenciados</i>	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso

Contudo pouco se entende porque indivíduos de mesma idade podem apresentar carcinomas com graus de malignidade bastante distintos<sup>3</sup>.

Nas primeiras décadas do século XIX, já se reconhecia a existência de variação de agressividade dentro de um mesmo tipo histopatológico de tumor maligno, através da observação de diferenças de prognóstico nos diferentes tipos de carcinoma. Foi observado que a aparência microscópica possuía associação positiva com o grau de malignidade do tumor<sup>3</sup>.

A partir dos trabalhos de Virchow<sup>19</sup>, em 1858, os pesquisadores observaram que as células dos tecidos saudáveis transformavam-se em células malignas, pelo processo de anaplasia, relacionado ao grau de maturidade celular. Verificou-se, então, que os tumores apresentavam diferentes estágios de diferenciação celular, podendo ser menos ou mais anaplásicos<sup>3</sup>.

Assim, Broders<sup>3</sup> afirmou que o grau de malignidade de um câncer pode ser determinado pelas características histopatológicas celulares do tumor, ou seja, pelo seu grau de anaplasia. Aqueles tumores que expressavam marcada anaplasia possuíam, também, maior tendência de gerar metástase. Em contrapartida, raramente, observavam-se recorrência e metástase nos casos de tumores com anaplasia leve<sup>3</sup>.

A classificação proposta por Broders começou a responder questões relacionadas a diferenças de comportamento entre os tumores, através da análise do aspecto celular do tumor, o que permanece até hoje não só para carcinomas, mas também para outros tipos de câncer.

Esta classificação manteve-se, por décadas, como a classificação histopatológica mais empregada do carcinoma de células escamosas da cavidade oral, embora outros trabalhos não tenham encontrado associação da classificação de Broders com o prognóstico<sup>4,5,9</sup>.

Anneroth e Hansen<sup>4</sup>, em 1984, demonstraram, através dos resultados da análise estatística de seu estudo, utilizando 52 casos de CCE de língua e assoalho bucal, que o sistema de Broders modificado apresentou o maior índice de discordância entre os observadores, possivelmente pela dificuldade em alcançar um consenso sobre definições precisas dos diferentes graus de diferenciação.

O sistema por eles apresentado mostrou validade significativa sob o ponto de vista metodológico. Esse estudo foi realizado por dois observadores independentes e a confiabilidade entre eles foi considerada significativa. Além disso, o estudo-piloto realizado também indicou a validade do sistema proposto, pois houve associação entre o grau de malignidade histopatológica, expresso no valor total pontuado, com o estadiamento clínico e o desfecho fatal da doença. Estes autores concluíram que a análise de características histopatológicas adicionais, incluindo tanto a avaliação da população celular tumoral quanto a relação tumor-hospedeiro, foi apropriada para

a classificação histopatológica de malignidade no carcinoma de células escamosas de cavidade oral.

Em dois estudos posteriores, Anneroth, associado a diferentes grupos de autores<sup>12,13</sup>, aplicou o sistema de gradação multifatorial em 51 casos de CCE de língua e assoalho e, posteriormente, em 89 casos de CCE de assoalho de boca, sendo incluídos no último apenas pacientes tratados exclusivamente por cirurgia, sem diagnóstico de metástases regionais ou a distância, avaliando-se a relação existente entre a gradação histopatológica por eles proposta e o estadiamento clínico (TNM).

No primeiro estudo não houve associação estatisticamente significativa entre o estadiamento clínico e o sistema de gradação multifatorial, o que poderia ser explicado, segundo os autores, pelo número limitado da amostra, pela dificuldade de aplicação do sistema de classificação e pela heterogeneidade dos tratamentos recebidos pelos pacientes do estudo. Entretanto o segundo estudo revelou associação significativa entre estadiamento e gradação, assim como entre frequência de recorrência e valor do escore de malignidade. Os autores basearam-se, para a seleção da amostra, no tipo de tratamento e certa homogeneidade de estadiamento, considerando estes fatores determinantes para encontrar associação entre os parâmetros analisados.

Com exceção do estudo de Anneroth et al.<sup>12</sup>, os autores que elaboraram e testaram suas próprias classificações histopatológicas, encontraram associação positiva entre a gradação histopatológica e o prognóstico<sup>3-6,13</sup>. Contudo, quando essas mesmas classificações foram aplicadas por outros autores para amostras heterogêneas, de diversas localizações intra e extrabucais, os resultados obtidos não foram os mesmos<sup>7-9,20</sup>. Além disso, pode-se afirmar que outro grande problema das classificações clínicas e histopatológicas consistiu na falta de concordância entre diferentes observadores. Essas discordâncias podem ter conseqüências terapêuticas, ao agrupar erroneamente pacientes que deveriam ter sido submetidos a tratamentos diferentes, condizentes com o real curso clínico da doença<sup>21</sup>.

Em 1991, Bryne et al.<sup>14</sup> publicaram um trabalho em que a reprodutibilidade da gradação histopatológica proposta por eles foi calculada pela estatística Kappa, que evidencia se a concordância existente entre observadores seria maior do que a concordância obtida ao acaso. O valor desta estatística, quando há concordância absoluta, iguala-se a 1(um). O valor encontrado foi de 0,44. Os autores afirmaram ainda que a concordância entre os observadores poderia ser melhorada pela simplificação, definição de critérios rígidos e calibração dos patologistas<sup>14</sup>.

Assim, em 1992, o sistema de gradação de malignidade proposto por Bryne et al.<sup>15</sup> foi simplificado, sendo removido o parâmetro morfológico número de

mitoses, presente na publicação original de 1989<sup>5</sup>. Esta alteração manteve o valor prognóstico do sistema de gradação e aumentou a reprodutibilidade ( $\kappa=0,63$ ). Foi observado, também, que a reprodutibilidade e o valor prognóstico não aumentaram após a calibração dos patologistas<sup>15</sup>. O valor  $\kappa$  obtido foi considerado aceitável para uso clínico, já que a concordância global entre os patologistas foi de 83%, próxima à relatada para a classificação TNM. Os autores afirmaram que este novo sistema apresentou vantagens em relação a outros, uma vez que possuiu alto valor prognóstico, sendo mais rápido de ser realizado, pois apenas as áreas de invasão são utilizadas na gradação. Ficou ainda estabelecido um tamanho mínimo de 15mm x 5mm x 5mm, em área representativa da lesão, para que uma biópsia possa ser graduada nesse sistema<sup>15</sup>. Bryne<sup>14,15,21-23</sup> validou o uso de biópsias para a gradação histopatológica, da mesma forma que Broders<sup>3</sup>, e contrariamente à classificação de Anneroth<sup>2,4,12,13</sup>, a qual deveria ser aplicada apenas a peças cirúrgicas.

Em outro trabalho<sup>21</sup>, Bryne ressaltou a hipótese de que as características moleculares e morfológicas da frente de invasão são as mais importantes para o prognóstico do paciente. Eventos considerados importantes para a disseminação tumoral, como o ganho e a perda de moléculas de adesão, aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose, que ocorrem na interface tumor/hospedeiro, freqüentemente se apresentam diferentes em outras partes (central e superficial) de um mesmo tumor<sup>21</sup>. Baseados nesta hipótese é que Bryne et al. criaram o sistema de gradação histológica da frente de invasão (IFG) para o carcinoma de células escamosas de cavidade oral<sup>5,15</sup>. Somente as áreas mais invasivas do tumor são graduadas. Os escores para cada parâmetro são posteriormente somados, gerando um único escore de malignidade, sendo que um alto valor indica um pobre prognóstico.

Mais recentemente, novas propostas de classificações histopatológicas foram publicadas<sup>6,10</sup>. Brandwein-Gensler et al.<sup>6</sup> analisaram dez variáveis histopatológicas e todas mostraram independência entre si e com relação a gênero, idade, tamanho do tumor, linfonodo e estágio. Somente foram relacionadas à sobrevida total e à recorrência local as variáveis invasão perineural e infiltrado linfocitário, sendo que o pior padrão de invasão obteve associação significativa apenas com a sobrevida total. Diante desses dados, os autores propuseram uma avaliação histopatológica de risco, baseada nestes três fatores - pior padrão de invasão, invasão perineural e infiltrado linfocitário - que demonstrou associação estatisticamente significativa tanto com sobrevida total, quanto com recorrência local. A pontuação, segundo os autores, também pode servir como base para a decisão de indicar ou não radioterapia

adjuvante, já que ficou demonstrado que somente os pacientes de alto risco se beneficiariam de radioterapia pós-cirúrgica, com aumento de sua sobrevida total. Os autores concluíram que a recomendação de radioterapia adjuvante deve ser baseada não somente em fatores tradicionais, como a presença de margens inadequadas, invasão perineural ou invasão óssea, mas também em sua avaliação histopatológica de risco.

Além disso, no trabalho de Brandwein-Gensler et al.<sup>6</sup>, concluiu-se que não houve associação entre a condição da margem e a recorrência local da doença ou a sobrevida total do paciente. Curiosamente, 25% dos tumores em estágio I com margens cirúrgicas adequadas desenvolveram recorrência. Os dados de Anneroth et al.<sup>13</sup> corroboraram este achado, visto que somente um de 11 pacientes com margens positivas para presença de tumor desenvolveu recorrência. De todas as classificações avaliadas no presente artigo, somente esta infere uma indicação para terapia adjuvante. Contudo, estatisticamente, a validação dessa nova avaliação de risco deve ser feita através de sua aplicação em uma nova série de dados, preferencialmente em outros centros hospitalares.

A classificação histopatológica proposta pela OMS<sup>10</sup>, em 2005, fundamentou-se na classificação de Broders<sup>3</sup>, apresentando tênues diferenças. Entretanto, por apresentar apenas três graus, há uma tendência de, na gradação histopatológica da OMS, a maioria dos tumores ser classificado no grau intermediário, como verificado em alguns estudos<sup>7,8,20</sup>. Portanto o sistema proposto por Broders, com quatro graus, ainda pode ser praticado e recomendado<sup>24</sup>.

Mesmo incluindo o grau de ceratinização como fator para classificação e de apoio na diferenciação do epitélio, a OMS<sup>10</sup> afirma que a gradação histopatológica correlaciona-se pobremente com o desfecho do paciente, sendo que seu valor aumenta somente quando as margens invasivas profundas do tumor são avaliadas, o que foi inicialmente proposto por Bryne<sup>5</sup>. Ressalta, ainda, que o tamanho do tumor e as condições dos linfonodos são os fatores prognósticos mais significativos, sendo outras características histológicas também importantes, como a espessura do tumor, as margens positivas à ressecção e a invasão vascular, apesar de as duas últimas características terem seu valor prognóstico contestado por alguns autores<sup>6,13</sup>.

Até o presente momento, não há na literatura consenso sobre a classificação histopatológica que possua maior poder preditivo, sugerindo que deve haver mais pesquisas nesse campo.

A validação dessas gradações deve ser buscada, através da aplicação dessas classificações histopatológicas do carcinoma de células escamosas de cavidade oral em outros centros hospitalares. Estudos bem planejados,

que delimitem amostras por sítios anatômicos específicos e pelo tratamento recebido pelos pacientes diminuiriam possíveis vieses provenientes da localização anatômica dos tumores. Reprodutibilidade, com definições de critérios histopatológicos claros dentro das gradações e a calibração entre patologistas devem ser buscadas na validação destas classificações histopatológicas.

## REFERÊNCIAS

1. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for an uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:242-58.
2. Anneroth G, Batsakis JB, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res.* 1987;95:229-49.
3. Broders AC. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am.* 1941;21(4):947-62.
4. Anneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res.* 1984;92:448-68.
5. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 1989;18:432-37.
6. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma. Histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):167-78.
7. Costa ALL, Pereira JC, Nunes AAF, Arruda MLS. Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. *Pesqui Odontol Bras.* 2002;16(3):216-20.
8. Dib LL, Carvalho LV, Marques LA, Araújo NS. Fatores prognósticos em carcinoma de borda de língua: análise clínica e histopatológica. *Acta Oncol Bras.* 1994;14(2):88-93.
9. Yazdi I, Khalili M. Grading of oral cancer: comparison of different systems with respect to lymph node metastasis in tongue SCC. *Arch Iran Med.* 1999;2(2):xx-xx.
10. Barnes L, Eveson, JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
11. Jakobsson PA, Eneroth GM, Killander D, Moberger G, Artenson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx (a pilot study). *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1973;12:1-8.
12. Anneroth G, Hansen LS, Silverman Jr S. Malignancy grading in oral squamous carcinoma. Squamous cell carcinoma. I. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth: histologic grading in the clinical evaluation. *J Oral Pathol.* 1986;15:162-68.
13. Anneroth G, Batsakis JB, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of the mouth related to clinical evaluation. *Scand J Dent Res.* 1986;94:347-58.
14. Bryne M, Nielsen K, Koppang HS, Dabelsteen E. Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for oral cancer patients. *J Oral Pathol Med.* 1991;20:369-72.
15. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim Å. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol.* 1992;166:375-81.
16. Conduta do INCA/MS. Carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(4):361-63.
17. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles county women (Califórnia, United States). *Cancer Causes Control.* 1996;7(4):458-63.
18. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2003.
19. Virchow RL. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Zwanzig Vorlesungen, Berlin, A. Hirschwald, 1858, 440p apud Broders AC. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am.* 1941;21(4):947-62.
20. Dantas DDL, Ramos CCF, Costa ALL, Souza LB, Pereira-Pinto L. Clinical-pathological parameters in squamous cell carcinoma of the tongue. *Braz Dent J.* 2003;14(1):22-25.
21. Bryne M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? *Oral Dis.* 1998;4:70-77.
22. Bryne M. Prognostic value of various cellular and molecular features in oral squamous cell carcinomas: a review. *J Oral Pathol Med.* 1991;20:414-20.
23. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch.* 1995;427:277-81.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

**Abstract**

Tumor-node-metastasis (TNM) staging has been used for tumor classification, selection of the most appropriate therapy, and reporting of treatment outcomes. Clinical examination and imaging studies provide the information used to define clinical stage (cTNM). In cases of surgical resection, the specific pathological stage (pTNM) obtained from histopathological examination of the tumor and regional lymph nodes is useful for selecting postoperative adjuvant therapy and estimating prognosis. However, even clinically early tumors that are treated in timely fashion can lead to death. Histopathological grading systems for oral squamous cell carcinomas (OSCC) were thus formulated to explain the inconsistent biological behavior of tumors. In 1920, Broders designed a microscopic malignancy grading system based on the degree of cell differentiation. However, numerous authors questioned the value of both this grading system and that recommended by the World Health Organization. They emphasized the role of other histopathological features to predict OSCC biological behavior, proposing new malignancy grading systems. The idea was that tumor grading systems would identify complementary prognostic factors in order to optimize the value of TNM staging, thus helping to identify the best therapeutic option. The current article presents the criteria adopted in international OSCC classification systems, discusses their features, outlines their similarities and discrepancies, and analyzes the correlations with patient outcomes.

**Key words:** Carcinoma, Squamous cell, Oral neoplasms, Head and neck neoplasms, Prognosis, Classification