Jornal da Unicamp
Campinas, 14 a 31 de dezembro de 2015

Soma de fatores potencializa predição de câncer de boca

Colaboração entre pesquisadores da Unicamp e de universidade finlandesa rende estudos publicados em duas revistas internacionais

LUIZ SUGIMOTO
sugimoto@reitoria.unicamp.br

Um novo sistema para auxiliar na determinação do melhor tratamento e prognóstico de pacientes com câncer de boca é o resultado de dois anos de colaboração entre pesquisadores da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP) e da Finlândia, dentro do Programa Ciência sem Fronteiras. Para a pesquisa foram avaliadas amostras de aproximadamente 600 pacientes de diversas universidades finlandesas e de hospitais oncológicos do município de Cascavel (PR). Dois estudos já foram publicados em revistas internacionais, ao passo que o sistema vem sendo replicado de forma independente em instituições do Chile, Rio de Janeiro e Natal, na expectativa de confirmação dos resultados.

O professor Ricardo Della Coletta, que coordena os trabalhos pela FOP, explica que o sistema foi denominado BD: B de *budding* (referente a pequenas ilhas de células tumorais) e D de *depth of invasion* (profundidade de invasão). "Nossa ideia é bem simples. Existem dois fatores já demonstrados como marcadores de melhor tratamento para o paciente com câncer de boca na sua forma mais agressiva, considerados importantes quando avaliados individualmente: um deles é a profundidade da invasão do tumor, e o outro, a presença de *budding* (ilhas com cinco ou menos células tumorais) no fronte invasivo. O que fizemos foi juntar esses dois fatores e demonstrar que, somados, eles superam os valores individuais, potencializando a predição."

Segundo o docente da Unicamp, um primeiro estudo, demonstrando que o sistema BD correlaciona a doença com a sobrevida do paciente, foi publicado no *International Journal of Maxillofacial Surgery*; e um segundo, demonstrando que este método é superior a três sistemas tradicionais, inclusive ao recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), foi publicado na revista *Oral Diseases*. "A nossa expectativa, agora, é que outros pesquisadores apliquem o sistema BD e encontrem os mesmos resultados em determinar a perspectiva de sobrevida e de risco de recidiva no paciente com câncer de boca. Isso já está ocorrendo na Universidade de Valparaiso (Chile), com a qual mantemos uma parceria nesta área, bem como no Rio de Janeiro e em Natal – são estudos independentes e que, por isso, considero de grande validade."

Ricardo Coletta observa que marcadores úteis na determinação do melhor tratamento para os pacientes com tumores, bem como a evolução que a doença possa ter (prognóstico) é o que todo pesquisador da área vem buscando há décadas. "O mesmo ocorre em relação ao câncer de boca, com várias propostas apresentadas, mas sem que se chegue a uma aplicação rotineira na clínica médica. Com esses marcadores podemos predizer se o comportamento do câncer é hostil, o que exige uma conduta diferente, com tratamentos mais especializados para maior controle da doença. É o que queremos: ter controle maior da doença."

No caso do câncer de boca, acrescenta o professor da FOP, um mesmo tumor pode se comportar de uma forma no paciente A e de outra completamente diferente no paciente B, por serem geneticamente heterogêneos. "Ainda que os pacientes tenham a mesma idade e apresentem o tumor na mesma região, os conjuntos de materiais genéticos regulados (ou, no caso, desregulados) são diferentes. Daí a tendência de caminharmos para um tratamento cada vez mais individualizado, a fim de aumentar a chance de cura. O que temos hoje para o câncer de boca é um protocolo de tratamento que sabemos inadequado, pois há 30 ou 40 anos não vemos uma melhora na taxa de sobrevida do paciente – a taxa de mortalidade é a mesma. Se os inúmeros progressos que tivemos nessas décadas (em cirurgia, radioterapia e quimioterapia) não se refletem em ganho de sobrevida, significa que algo está errado, que não estamos tratando de maneira adequada."

Prevalência

Coletta pondera que a prevalência do câncer de boca pode ser considerada elevada, quando retirados da balança os de próstata e de mama, que estão disparados à frente. "Temos mais de meio milhão de registros de câncer por ano no Brasil e cerca de 3% são de boca, que ocupa o 6º lugar entre os homens e o 10º ou 11º entre as mulheres – os homens são mais afetados porque o tumor está intimamente ligado a fatores de risco como o consumo por anos a fio de cigarro (ou qualquer tipo de tabaco) e de álcool. No início, muitas vezes ainda não são tumores, mas lesões potencialmente malignas, com cem por cento de cura quando tratadas. Se essas lesões brancas ou avermelhadas evoluem para a ulceração, já temos um processo de transformação em tumor. Geralmente é esta ferida que leva a pessoa a procurar atendimento".

Segundo o pesquisador, apesar de a lesão ser facilmente visualizada, seja pelo dentista ou médico, seja num autoexame, o perfil deste paciente é daquele com tumor em estágio avançado, o que é sempre pior em todo tipo de câncer quanto à expectativa de sobrevida e de cura. "Outro aspecto do perfil é o baixo nível socioeconômico, o que implica maior ignorância e não frequência ao dentista e médico, mesmo que o paciente sinta alguma anomalia em sua boca. Mas também existe a possibilidade de profissionais de saúde não preparados para identificar a lesão."

O professor da FOP explica que, diagnosticado o tumor, é feito o chamado estadiamento clínico ou TNM, a fim de determinar o quanto ele é extenso e a possível disseminação para outros órgãos – o T da sigla representa o tamanho do tumor; N, o número de linfonodos (gânglios) ou metástases lifonodais no pescoço; e M, a metástase a distância, ou seja, a presença do tumor em outros órgãos. É baseado no TNM que o tratamento e o prognóstico são determinados. "Felizmente, a metástase a distância é rara em câncer de boca, ocorrendo apenas em estágios por demais avançados. Mas quanto maior o tamanho do tumor, maior a presença de linfonodos, e o prognóstico e o tratamento já mudam consideravelmente. Por isso, a importância do diagnóstico mais precoce possível."

Protocolo

Um entrave apontado por Ricardo Coletta é que a OMS recomenda uma classificação histológica para cânceres de boca datada de 1922 – trata-se de um sistema de classificação para orientar o tratamento clínico. "A literatura traz uma série de estudos demonstrando que essa classificação histológica não reflete com fidelidade o comportamento do tumor, não responde a todos os casos. Ela é utilizada pelos médicos até hoje por ser de aplicação simples e rápida, não tomando mais que um minuto do patologista obrigado a verificar o resultado de centenas de exames por dia."

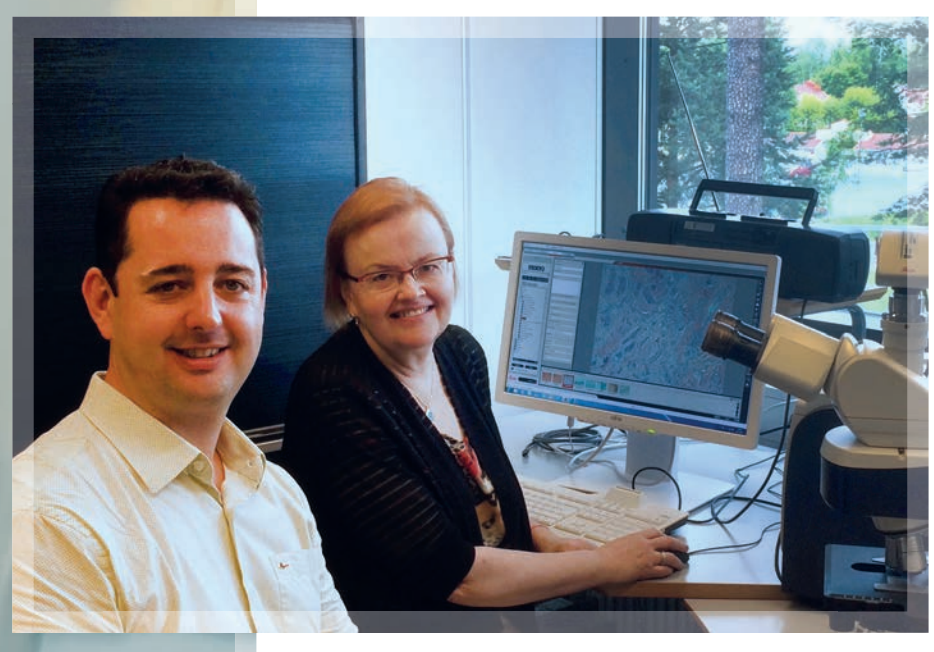
De acordo com o docente, o que pesquisadores do mundo todo procuram, a exemplo do seu grupo na FOP e da professora Tuula Salo na Finlândia, é um método que substitua o sistema recomendado pela OMS, e some com as informações clínicas (TNM), aumentando a capacidade de resposta e de predição do melhor tratamento e melhor prognóstico para o paciente. "Ao longo dos anos vários sistemas já foram propostos, mas alguns não refletiam adequadamente o comportamento do tumor, enquanto outros eram complexos e, em pese seu valor em termos de pesquisa, sua difícil aplicação acabou acarretando em desuso. Portanto, continua sendo mais cômodo adotar o sistema oficial."

Aplicação do BD

Coletta lembra que este trabalho conjunto com a professora Tuula Salo começou há dois anos, primeiramente reunindo amostras de tumores junto a pacientes da Finlândia e do Brasil e, depois, apenas amostras brasileiras. "A avaliação de 600 casos é bastante representativa para o câncer de boca, pois diz respeito a toda a evolução da doença: é um material bastante extenso e rico em informações, vindo de pacientes acompanhados ao longo de dez anos. O projeto é financiado pela Capes (Pesquisador Visitante, junto ao Programa Ciências sem Fronteiras), o que permitiu as idas e vindas da professora Salo e de seus alunos. Um dos frutos deste trabalho é a tese de doutorado de Iris Swazaki Calone, que desenvolve suas atividades em Cascavel."

Pelo sistema BD, esclarece o pesquisador, a lâmina histológica visualizada no microscópio é avaliada em dois aspectos: a profundidade do tumor, atentando-se para a marca de 4 milímetros na régua (acima desta medida, o prognóstico é bom, e abaixo, ruim); e a existência de pequenas ilhas tumorais na área por onde o tumor avança. "Os tumores são classificados em três grupos: aqueles que não apresentam profundidade nem ilhas (o melhor prognóstico); que apresentam um desses dois aspectos (de risco intermediário); e que têm profundidade maior que quatro milímetros e também a presença de *budding* (o pior prognóstico)."

Ricardo Coletta informa que o tumor de alta profundidade e com *budding* aumenta em cinco vezes a probabilidade de óbito no prazo de cinco anos, e em quatro vezes o risco de recidiva. "Isso significa que o paciente precisaria de um tratamento mais intenso e agressivo. No entanto, hoje, o tratamento para A ou B é a cirurgia e a radioterapia, sem considerar esse diferencial de comportamento biológico. Minha expectativa é que nosso trabalho seja útil não para resolver, mas para dar um passo em direção a um melhor tratamento e cura dos pacientes com câncer na boca. A média de mortes está entre 40% e 50%: para alguns o tratamento é mais difícil, mas para outros podemos oferecer o melhor possível – e isso é frustrante. Está faltando algo."

Fotos: Antoninho Perri

O professor Ricardo Della Coletta na FOP e com a professora finlandesa Tuula Salo: método é superior a três sistemas tradicionais