

EXPRESSÃO DA ALDEÍDO DESIDROGENASE-1 EM CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Zildenilson da Silva Sousa

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

zildenilsonsilva@gmail.com

Maria da Conceição Freitas da Costa

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro

mariafreitas851@gmail.com

Erick Patrick Alves Moreira

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

erickpatrickalves12@gmail.com

Lúcia de Fátima Mota Pernambuco

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

lucia.fatima2321@gmail.com

Ana Vitória Santana Garcia

Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau

viih.santanaa0@gmail.com

Silvana Maria Coelho da Silva

Cirurgiã-dentista – Universidade Federal do Ceará - UFC

silvanamariac03@gmail.com

Área Temática: Clínica Odontológica, Odontologia Restauradora e Reabilitadora

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Encontro Científico: XI Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

Introdução: a aldeído desidrogenase 1A1 (ALDH1A1) é uma isoenzima da família do aldeído desidrogenase (ALDH), que tem conexões com as células-tronco cancerosas responsáveis por desencadear o desenvolvimento, avanço e reaparecimento de tumores. Estudos sugerem que a superexpressão dessa proteína em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) pode associar-se à resistência ao tratamento oncológico e prognóstico clínico desfavorável a esses pacientes. **Objetivo:** sistematizar dados da literatura sobre a expressão imuno-histoquímica de ALDH1A1 em CCECP, correlacionando os achados com parâmetros clínico-patológicos de estudos laboratoriais. **Métodos:** análise conduzida seguindo a abordagem metodológica do PRISMA para revisões de escopo. Dois pesquisadores realizaram uma busca independente nas bases de dados da *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* e

LILACS, utilizando combinações de descritores em ciências da saúde e *medical subject headings* (DeCS/MeSH), através de “*and/or/not*”, tabulando dados publicados na língua inglesa em um intervalo de 10 anos (2013 a 2023). O *software Rayyan*® foi utilizado para o gerenciamento de referências. **Resultados:** com a busca, um total de 184 estudos foram recuperados e apenas 6 pesquisas *in vitro* foram incluídas. As informações tabuladas destacam que a expressão de ALDH1 foi correlacionada a resistência ao tratamento, níveis elevados de células supressoras mieloides derivadas da medula óssea circulante, maior estágio tumoral, alto estágio nodal, gerando baixa sobrevida global. **Considerações finais:** a participação de ALDH1A1 pode estar relacionada ao prognóstico clínico desfavorável em pacientes com CCECP, o que se sugere o reforço de pesquisas sobre esse marcador como forma de intervenção dentro de um contexto clínico.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; Progressão da doença; Família aldeído desidrogenase 1; Ligante de morte 1 programado; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) consiste em um grupo de tumores que se desenvolvem no revestimento epitelial da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, respondendo por mais de 90% de todos os casos desse tipo histológico nesta região (SEINO *et al.*, 2016; VIGNESWARAN; WILLIAMS, 2014). Essa patologia está principalmente associada ao consumo de tabaco, álcool e recentemente foi associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (HOU *et al.*, 2014).

Apesar dos avanços notáveis nas abordagens de tratamento de pacientes com câncer, a taxa de sobrevida de 5 anos de pacientes não melhorou significativamente nas últimas décadas (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2019). Assim, as baixas taxas de sobrevida associadas ao CECP são em parte devidas à falha no diagnóstico precoce (HOU *et al.*, 2014). Nessa perspectiva, o uso de fatores prognósticos tem sido uma das estratégias de manejo importantes para orientar a seleção de um plano de tratamento adequado desses pacientes (SEINO *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, estudos demonstraram uma estreita relação entre aldeído desidrogenase-1 (ALDH1) e inibidores do *checkpoint* imunológico, especialmente o ligante de morte programado 1 e 2 (PD-L1/ PD-L2) (GUPTA *et al.*, 2022). A expressão dessas proteínas pode induzir ou suprimir a progressão do tumor, influenciando nos mecanismos associados à progressão, metástase e agressividade tumoral em CECP (SEINO *et al.*, 2016).

A ALDH1A1 consiste em uma isoenzima da família do aldeído desidrogenase (ALDH), que tem conexões com as células-tronco cancerosas responsáveis por desencadear o desenvolvimento, avanço e reaparecimento de tumores (GUPTA *et al.*, 2022). A elevada presença de ALDH1A1 foi documentada em diversas variedades de câncer em indivíduos, e a sua presença está ligada a uma perspectiva desfavorável (HOU *et al.*, 2014).

Assim, presente trabalho contribuirá para uma melhor compreensão acerca da progressão da doença e prognóstico. Uma vez que a ciência do desempenho do microambiente tumoral pode ser trabalhada como alvo terapêutico, inibindo a progressão tumoral ou estimulando a resposta imune do hospedeiro e o mau prognóstico para CECP. Nesse viés, o presente estudo objetiva sistematizar dados da literatura sobre a expressão imuno-histoquímica de ALDH1A1 em CCECP, correlacionando os achados com parâmetros clínico-patológicos de estudos laboratoriais.

METODOLOGIA

Estudo classificado como revisão de escopo, guiado através do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Com isso, a seguinte questão foi formulada para que pudesse ser realizada a busca de estudos na literatura: “qual a relevância clínica da expressão imuno-histoquímica de ALDH1 em CECP, e seu impacto no prognóstico do paciente que apresenta essa patologia?” Este tópico foi elaborado usando a estratégia PICO, de Santos; Pimenta; Nobre, 2007, conforme destacado a seguir:

População (P): pacientes/amostras de CECP; Intervenção (I): expressão imuno-histoquímica de ALDH1A1; Controle (C): não utilizado; Desfechos (O): frequência dos aspectos clínicos e laboratoriais. Posteriormente, truncamentos apropriados e combinações de palavras foram selecionados e adaptadas para cada pesquisa de banco de dados por meio dos operadores booleanos “and”, “or” e/ou “not”, utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde e *medical subject headings* (DeCS/MeSH): “*aldehyde dehydrogenase 1 family*”, “*aldehyde dehydrogenase*”, “*carcinoma, squamous cell*”, “*squamous cell carcinoma of head and neck*”, “*prognosis*” e “*immunohistochemistry*”.

Na presente revisão, foram incluídos apenas estudos *in vitro*, revisados por pares sobre a imuno expressão de ALDH1 em CECP, publicados em um recorte temporal de 10 anos (01 de janeiro de 2013 a 24 de setembro de 2023), na língua inglesa. Foram desconsiderados na amostra estudos de revisões de literatura, teses e/ou dissertação de mestrado ou doutorado, notas do editor, estudos piloto; estudos em duplicidade, anais de evento, dados inferiores a 2013, estudos epidemiológicos, relatos de casos, série de casos, artigos de opinião e tumores em outras partes do corpo não relacionadas a cabeça e pescoço.

Para identificar os estudos, uma busca eletrônica no *PubMed/MEDLINE*, *SciVerse Scopus*, *Web of Science* e *Latin American and Caribbean Latin American and Health (LILACS)* foram consultadas. Os examinadores foram treinados para aplicar os critérios de seleção dos estudos que aconteceram em duas fases de forma independente (Z.S.S. e M.C.F.C), utilizando

o software *Rayyan*. A fase 1 envolveu a análise dos títulos e resumos de todos os artigos obtidos nas bases de dados para selecionar os estudos a serem lidos na íntegra. A fase 2 incluiu a leitura completa dos artigos escolhidos na Fase 1 para avaliar a elegibilidade pelos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, tabulando as variáveis de interesse através do *software Microsoft Excel*, versão 2021.

Na fase 2, uma busca manual adicional nas referências dos estudos selecionados após a leitura completa será realizada pelos pesquisadores com o objetivo de encontrar possíveis artigos omitidos inadvertidamente durante as buscas nas bases de dados. Caso houvesse alguma discordância nas duas fases, o artigo seria discutido entre os dois autores e um terceiro pesquisador (S.M.C.S) até que o consenso fosse estabelecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo baseou-se em dados clínicos publicados na literatura gerou resultados que permitiram uma avaliação das características epidemiológicas e clínicas em CECP. A pesquisa inicial descobriu a identificação de um total de 184 estudos através de diversas fontes, sendo que no *PubMed/MEDLINE*, foram obtidos 103 resultados, na *LILACS* 25 artigos, *Scopus* 7 resultados e *Web of Science* 49. Posteriormente, 08 estudos foram excluídos devido à detecção de duplicidade, resultando em 176 estudos para avaliação.

Com base na análise dos títulos e resumos, aplicando todos os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, foi possível selecionar 06 estudos *in vitro* para inclusão na amostra final. Com isso, foi previamente elaborada uma tabela customizada com as seguintes variáveis de interesse: autor, ano de publicação, amostra, estágio do tumor, localização, prevalência, imuno-histoquímica, instrumento de avaliação, expressão e prognóstico clínico foram tabulados em ordem decrescente ao ano de publicação (Tabela 1).

Tabela 1 – Variáveis primárias dos estudos coletados

Autor/ano de publicação	Amostra e estágio do tumor	Localização e prevalência	Imuno-histoquímica e avaliação	Expressão de ALDH1A1 e Prognóstico
WANG <i>et al.</i> , 2022	NA= 424 M= 309 F= 115 Estágio: I e II = 220 III e IV = 204	Somente nasofaringe	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1. ($p < 0,001$)

GUPTA <i>et al.</i> , 2020	NA = 112 M= 96 F= 16 Estágio: I = 16 II = 35 III = 48 IV = 13	Trígono retromola (N=39) Língua (N=38) Complexo alvéolo-bucal (N=24) Lábio (N=7) Mucosa bucal (N=4)	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1. ($p < 0,004$)
SZAFAROWSKI <i>et al.</i> , 2020	NA= 49 M= 45 F= 4 Estágio: I = 4 II = 9 III = 19 IV = 17	Laringe e hipofaringe (N=38) Cavidade oral e língua (N=11)	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1 ($p < 0,0001$)
ZHOU <i>et al.</i> , 2020	NA = 85 M= 67 F= 18 Estágio: I = (36,5%) II = (18,8%) III = (15,3%) IV = (29,4%)	Laringe (N = 36) Oral (N= 38) Hipofaringe (09) Outros (N=2)	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1.
TSAI <i>et al.</i> , 2017	NA= 141 M= N/E F= N/E Estágio: III = 38 IV = 103	NE	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank; Amostra sanguínea	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1. ($p < 0,0001$)
QIAN <i>et al.</i> , 2014	NA= 81 M= 66 F= 15 Estágio: I a II = 39 III a IV = 42	Laringe (N = 13) Oral (N= 2) Orofaringe (65) Hipofaringe (N=1)	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1. ($p = 0,011$)

Legendas: NA = Número amostral; NE = Não especificado; F=Feminino; M= Masculino.

Fonte: Autores, 2023.

Na discussão da presente pesquisa, a expressão da ALDHs em altos níveis demonstrou-se como um potencial risco de prognóstico desfavorável nas amostras, possuindo maior incidência em amostras do sexo masculino, com idade média de 50 anos, estágio tumoral III e IV. Assim, comparando os achados da presente revisão, no estudo de Zhou *et al.* (2020), um total de 85 pacientes com CECP foram avaliados, sendo 58 casos (68,2%) de ALDH1A1, 53 casos (62,4%) apresentaram PD-L1 e 46 casos (54,1%) apresentaram PDL-2, sendo a laringe e a cavidade oral a de maior prevalência acometida pelo CECP. Os autores destacam ainda que o alto nível de expressão de ALDH1A1 estava relacionado à metástase linfonodal, ao grau de

diferenciação patológica, aos hábitos de vida, como o tabagismo e consumo de álcool e ao nível de expressão da proteína PD-L1.

Nessa mesma perspectiva, no estudo de Gupta *et al.* (2020), a alta expressão de ALDH1A1 foi observada em 31,2% dos casos de tumor oral primário, enquanto 73,5% nos modos linfáticos metastáticos. Entre os tumores orais primários com alta expressão de ALDH1A1, 77,1% dos casos (27/35) apresentaram metástase linfonodal em comparação com casos de baixa expressão de ALDH1A1, onde 53,2% dos casos (41/77) apresentaram metástase linfonodal. A expressão de ALDH1A1 foi maior nos estágios 3 e 4 (68,6%) em comparação aos estágios T1 e T2 (31,4%) do tumor ($p = 0,04$).

Em termos associativos, no estudo de Tsai *et al.* (2017), a resistência à radiação presente em tumores que expressam ALDH1 foi correlacionada com aumentos notáveis na expressão do PD-L1 induzida pela radiação, bem como com a ativação das células supressoras mieloides (MDSCs). Além disso, os agentes hipometilantes do DNA reduziram a resistência à radiação das células cancerígenas que expressam ALDH1, causando uma diminuição nos níveis de ALDH1 e um aumento nos danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA).

Nessa mesma linha de resultados, Qian *et al.* (2014) destacou que presença de ALDH1A1 foi detectada em 38 (46,9%) dos 81 tumores primários e em 26 (53%) dos 49 casos de metástases linfonodais, respectivamente. Neste estudo, a análise multivariada revelou que a expressão de ALDH1A1 foi um preditor de prognóstico desfavorável em pacientes com CECP ($p = 0,011$), especialmente no subgrupo de carcinoma espinocelular de orofaringe ($p = 0,001$).

A coloração positiva para ALDH1 foi significativamente associada à incidência de envolvimento patológico de linfonodos e a uma maior taxa de falha da doença no estudo de Tsai *et al.* (2017) e Wang *et al.* (2022) o que se assemelha aos achados clínicos de Szafarowski *et al.* (2020), no qual os níveis de expressão de ALDH1A1 foram significativamente maiores em tumores em estágio III e IV ($p = 0,05$).

Desse modo, os estudos tabulados descrevem que avaliação por meio de imunohistoquímica da expressão de marcador em pacientes com CECP revela implicações prognósticas significativas. A expressão de ALDH1A1, demonstrou uma correlação importante na sobrevida global nos estudos incluídos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na literatura tabulada, é possível concluir que a elevada expressão de ALDH1A1 está correlacionada aos estágios avançados de CECP, associando-se a uma maior taxa de mortalidade. Esses resultados indicam que ALDH1A1 pode ser considerado um

marcador de prognóstico desfavorável no contexto de CECP, sugerindo o reforço de pesquisas sobre esse marcador como forma de intervenção dentro de um contexto clínico no que se refere a estomatologia/ patologia oral, o que pode contribuir para o conhecimento e disseminação da temática visando melhores resultados ao paciente.

REFERÊNCIAS

ECONOMOPOULOU, Panagiota *et al.* Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the clinical setting. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 827, 2019.

GUPTA, Vaibhav *et al.* Expression of aldehyde dehydrogenase 1A1 in oral squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters. **National Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 13, n. 2, p. 208, 2022.

HOU, Weijian *et al.* Increased expression of aldehyde dehydrogenase 1 A1 in nasopharyngeal carcinoma is associated with enhanced invasiveness. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 271, p. 171-179, 2014.

QIAN, Xu *et al.* Prognostic significance of ALDH1A1-positive cancer stem cells in patients with locally advanced, metastasized head and neck squamous cell carcinoma. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 140, p. 1151-1158, 2014.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SEINO, Sayaka *et al.* CD 44^{high}/ALDH 1^{high} head and neck squamous cell carcinoma cells exhibit mesenchymal characteristics and GSK 3 β -dependent cancer stem cell properties. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 3, p. 180-188, 2016.

SZAFAROWSKI, Tomasz *et al.* Assessment of cancer stem cell marker expression in primary head and neck squamous cell carcinoma shows prognostic value for aldehyde dehydrogenase (ALDH1A1). **European journal of pharmacology**, v. 867, p. 172837, 2020.

TSAI, Ming-Shao *et al.* Epigenetic therapy regulates the expression of ALDH1 and immunologic response: relevance to the prognosis of oral cancer. **Oral Oncology**, v. 73, p. 88-96, 2017.

VIGNESWARAN, Nadarajah; WILLIAMS, Michelle D. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 26, n. 2, p. 123-141, 2014.

WANG, Haihua *et al.* Targeting ALDH1A1 to induce Necroptosis in Nasopharyngeal Carcinoma. **Journal of Cancer**, v. 13, n. 14, p. 3515, 2022.

ZHOU, Li *et al.* Expression level of PD-L1 is involved in ALDH1A1-mediated poor prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Pathology-Research and Practice**, v. 216, n. 9, p. 153093, 2020.