

# IMPORTÂNCIA DA IMUNO-HISTOQUÍMICA NO DIAGNÓSTICO DOS SARCOMAS BUCAIS

## The importance of immunohistochemistry on the diagnosis of oral sarcoma

Juliana Vargas **RORIZ\***  
Vaneza Souza Di Mambro **PIMENTA\***  
Eliete Neves da Silva **GUERRA\*\***

### RESUMO

A neoplasia maligna mais prevalente na cavidade bucal é o carcinoma espinocelular, porém os sarcomas, embora raros, também podem ocorrer. Os sarcomas podem apresentar semelhanças clínicas e histopatológicas com diversas lesões benignas e malignas ou entre os vários tipos de sarcomas, dificultando o diagnóstico. Esse trabalho aborda alguns tipos de sarcomas que aparecem na cavidade bucal e os marcadores imuno-histoquímicos utilizados para estabelecer a histogênese tumoral, enfatizando a importância dessa técnica para a elaboração de um diagnóstico seguro que dará condições para determinar o plano de tratamento mais eficaz, assegurando uma sobrevida maior ao paciente.

### UNITERMOS

Sarcomas bucais; Diagnóstico; Imuno-histoquímica

### INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço são uma importante causa de morte no mundo todo. Aproximadamente 40.000 novos casos de câncer de boca são diagnosticados todo ano nas Américas e 350.000 em outros países do mundo. Metade destes pacientes morrem dentro de um período de cinco anos após o diagnóstico e os pacientes que sobrevivem exibem alterações estéticas e/ou comprometimento funcional TOOD et al.<sup>15</sup> (1997). Entre as principais causas de morte no Brasil figuram as neoplasias como terceira causa precedida por doenças do aparelho circulatório e causas externas PARISE<sup>11</sup> (2000).

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência de câncer bucal varia significativamente entre os continentes, sendo a forma mais comum de câncer na Índia e em outras partes da Ásia MOORE et al.<sup>6</sup> (2000); GERVÁSIO et al.<sup>2</sup> (2001). Conforme dados do Inca-Ministério da Saúde, o câncer de boca é a sétima neoplasia mais freqüente no Brasil. MOORE et al.<sup>6</sup> (2000) relataram que, no geral, as taxas de câncer de boca na América do Sul são baixas, entretanto, o Brasil representa uma das mais altas taxas do mundo e que esta incidência continua aumentando.

No complexo maxilomandibular pode sediar neoplasias malignas tanto de origem epitelial, os carcinomas, como de origem mesenquimal, denominadas sarcomas. O carcinoma espinocelular é a neoplasia maligna mais freqüente na boca (cerca de 90% dos casos), seguido por outros carcinomas (verrucoso, indiferenciado, de

glândulas salivares).

Os sarcomas são raros na região bucomaxilofacial, entretanto quando eles aparecem geram dúvidas no diagnóstico devido às suas semelhanças clínica e microscópica com outras doenças mais comuns, encontradas na boca. A raridade desses sarcomas bem como as semelhanças histopatológicas entre eles, podem induzir a um diagnóstico errôneo, o qual comprometerá o tratamento e o prognóstico, podendo no entanto, colocar em risco a vida do paciente, já que o mais importante nos casos de neoplasia maligna é o diagnóstico correto e precoce LOUDON et al.<sup>4</sup> (1999); NIKITAKIS et al.<sup>10</sup> (2002).

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura com enfoque ao diagnóstico dos sarcomas bucais pela técnica imuno-histoquímica e descrever casos clínicos que demonstrem a importância da imuno-histoquímica como método de diagnóstico de sarcomas da cavidade bucal. A imuno-histoquímica possibilita uma classificação segura, dando um suporte mais consistente e fiel ao patologista para que possa formular um diagnóstico exato que auxiliará no plano de tratamento, possibilitando uma maior sobrevivência e até mesmo chances de cura do paciente.

### REVISÃO DE LITERATURA

#### Enfoque ao diagnóstico dos sarcomas pela imuno-histoquímica e descrição de casos clínicos

Os sarcomas são relativamente incomuns na cavidade bucal, muitas vezes inicialmente assemelham-se a lesões benignas comuns, compreendendo uma miríade de variantes histológicas que podem ocorrer em qualquer localização anatômica. Os sarcomas bucais

\*Aluna do 10º período do Curso de Odontologia da Faculdade de Anápolis da UniEVANGÉLICA, monitora das Disciplinas de Patologia Geral e Bucal;

\*\* Professora Titular das Disciplinas de Patologia Geral e Bucal do Curso de Odontologia da Faculdade de Anápolis da UniEVANGÉLICA. Professora do Curso de Odontologia da UNB.

contabilizam apenas 5% dos tumores malignos desta região, portanto não há uma categoria internacional de doenças que classifiquem estes tumores TANAKA et al.<sup>14</sup> (2002).

De acordo com PARISE<sup>11</sup> (2000) o termo sarcoma refere-se a uma grande variedade de tumores malignos que se originam do tecido conjuntivo (mesenquimal) que dão apoio ou envolvem outras estruturas, estando incluídos nessa categoria os músculos, tendões, tecido conjuntivo fibroso e gorduroso, tecido ósseo, vasos sanguíneos e linfáticos. Quase todos os sarcomas de partes moles derivam embriologicamente do mesoderma primitivo.

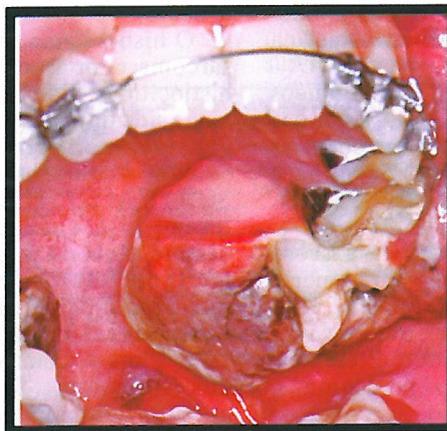
Não há diferença na incidência quanto a raça ou sexo, correspondendo a 0,7% de todos os tumores malignos em cabeça e pescoço no adulto e a 6,5% em crianças com até 15 anos de idade. Independente do grupo etário, na cavidade bucal, os sarcomas são incomuns. Costumam apresentar-se como massas sólidas com poucos sintomas PARISE<sup>11</sup> (2000).

O rabdomyossarcoma é um neoplasma maligno de origem na musculatura esquelética, sendo o sarcoma dos tecidos moles mais comum na infância. Os locais mais freqüentes são a cabeça e o pescoço, responsáveis por 40% dos casos. São reconhecidos três padrões microscópicos básicos: o embrionário, o alveolar e o pleomórfico. A imunomarcagem positiva para desmina e mioglobina é útil para distinguir o rabdomyossarcoma de outros sarcomas NEVILLE et al.<sup>8</sup> (2004).

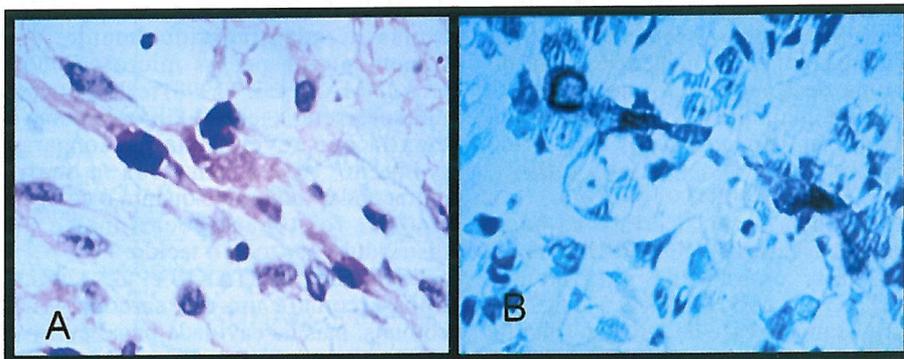
O rabdomyossarcoma apresenta-se mais freqüentemente como massa infiltrativa, indolor, que cresce rapidamente, podendo ulcerar-se. O palato é a localização intrabucal mais freqüente (Figura 1). O diagnóstico é histopatológico, somando-se às características microscópicas vistas em hematoxilina e eosina (HE) e a marcação imuno-histoquímica (Figura 2).

Segundo LOPES et al.<sup>3</sup> (1999), o rabdomyossarcoma não pode ser diagnosticado apenas nas colorações de rotina em HE, não permitindo o estabelecimento do diagnóstico e a origem do tumor. Segundo os autores, as células tumorais positivas para desmina, mioglobina e actina músculo específico e negativa para S-100 e citoqueratina, juntamente com as características microscópicas observadas em HE, pode-se estabelecer o diagnóstico de rabdomyossarcoma.

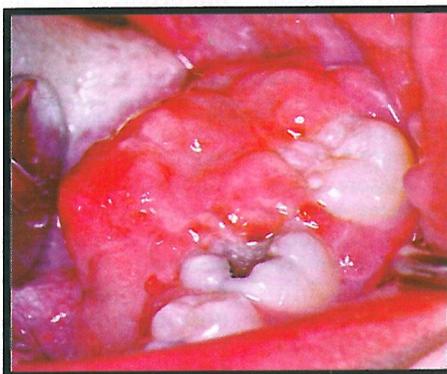
O leiomyossarcoma é um neoplasma maligno que se origina na musculatura lisa e representa 7% de todos os sarcomas de tecido mole. O aspecto clínico do leiomyossarcoma não é específico, usualmente, desenvolve-se uma massa expansiva, que pode ulcerar-se (Figura 3). O exame microscópico mostra feixes de células fusiformes, com abundante citoplasma, bem como núcleos com



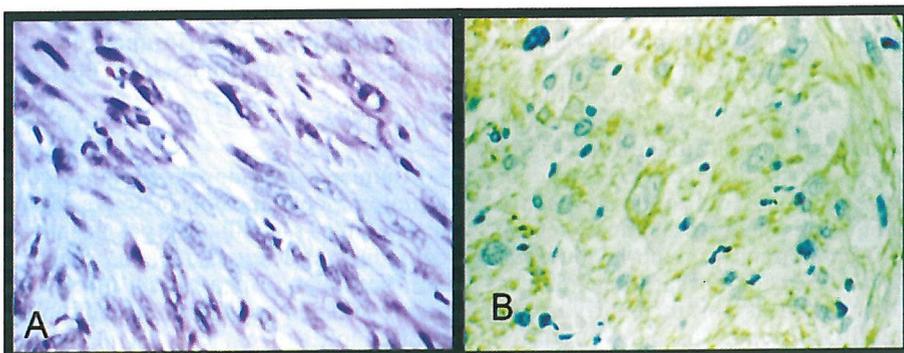
**Figura 1** - Aspecto clínico do Rabdomyossarcoma - massa infiltrativa de superfície ulcerada localizada no palato.



**Figura 2** - Aspectos microscópicos do rabdomyossarcoma. A - rabdomioblastos pleomórficos, alongados e com formato de tira, com citoplasma eosinofílico e estriações transversais (HE - 400X). B - marcação imuno-histoquímica positiva para desmina (400X).



**Figura 3** - Aspecto clínico do Leiomyossarcoma - massa expansiva, ulcerada em mandíbula.



**Figura 4** - Aspectos microscópicos do Leiomyossarcoma. A - feixes de células fusiformes, pleomórficas, com abundante citoplasma, e núcleos com formato de charuto (HE-200X). B - marcação imuno-histoquímica positiva para actina músculo liso (200X).

formato de charuto e a técnica da imuno-histoquímica é positiva para a actina músculo liso (Figura 4).

Outros estudos imuno-histoquímicos sobre o leiomiossarcoma mostraram que as células tumorais se mostraram positivas para actina músculo liso, desmina e vimentina MUZIO et al.<sup>7</sup> (2002), NIKITAKIS et al.<sup>10</sup> (2002).

O angiossarcoma de cabeça e pescoço afeta a pele de homens idosos e raramente a boca é o local de uma lesão primária. Uma variedade de lesões podem ser consideradas no diagnóstico diferencial clínico, incluindo o hemangioma, o granuloma piogênico, o Sarcoma de Kaposi, o melanoma ou ainda doença metastática. Do ponto de vista microscópico, o diagnóstico do angiossarcoma pode ser demorado pois o aspecto histológico assemelha-se ao do granuloma piogênico, do hemangioma, do Sarcoma de Kaposi e do melanoma. O marcador imuno-histoquímico CD31 tem provado ser um marcador específico endotelial LOUDON et al.<sup>4</sup> (1999); TABATA et al.<sup>13</sup> (1999).

O sarcoma sinovial é raro na boca, quando ele acontece, a base da língua é o local mais comum de surgimento. ARAÚJO; MONTEIRO<sup>1</sup> (1989) descreveram um caso de sarcoma sinovial em que as características clínicas e os achados histopatológicos não foram suficientes para a elaboração do diagnóstico. A imuno-histoquímica revelou que as células dos espaços semelhantes a ductos eram positivas para queratina e antígeno de membrana epitelial (EMA), as células fusiformes eram positivas para vimentina. As células tumorais foram negativas para proteína S-100, e enolase neuro específica (NSE).

TANAKA et al.<sup>14</sup> (2002) descreveram que no sarcoma alveolar de partes moles o exame imuno-histoquímico mostrou que o tumor foi positivo para o CD68, Myo D1, actina músculo liso e enolase neuro-específica (NSE), sendo negativo para vimentina, desmina, HMB-45, citoqueratina e proteína S-100.

O osteossarcoma é um tumor maligno de células mesenquimais que têm a capacidade para produzir osteóide ou osso imaturo<sup>8</sup>. Os osteossarcomas do complexo maxilo-mandibular são incomuns e representam 6 a 8% de todos os osteossarcomas. Este tumor exibe uma considerável variabilidade histológica, sendo o critério microscópico essencial a produção de osteóide pelas células mesenquimais malignas<sup>8</sup>. Tanaka et al.<sup>14</sup> (2002) abordaram a imuno-histoquímica utilizada para osteossarcoma onde as células tumorais foram positivas para vimentina e negativas para queratina, EMA, proteína S-100, e  $\alpha$ 1-antiquimiotripsina. Estes achados confirmaram que este tumor tinha se originado do tecido mesenquimal e não do

epitelial.

O histiocitoma fibroso maligno é um sarcoma com aspectos fibroblásticos e histiocíticos. Embora esta denominação tenha sido introduzida em 1963, o tumor é considerado, agora, o sarcoma mais comum de tecidos moles em adultos<sup>8</sup>. SOHAIL et al.<sup>12</sup> (1999), relataram que na imuno-histoquímica, utilizada no diagnóstico do histiocitoma fibroso maligno, muitas células mostraram marcação citoplasmática positiva para a vimentina e  $\alpha$ -1 antiqumiotripsina.

O fibrossarcoma é um tumor maligno dos fibroblastos. Há algum tempo foi considerado um dos sarcomas mais comuns. Entretanto, o diagnóstico de fibrossarcoma é realizado menos frequentemente hoje, porque outras lesões de células fusiformes foram reconhecidas e classificadas individualmente, com semelhantes aspectos microscópicos<sup>8</sup>. LUKINMAA et al.<sup>5</sup> (1998) realizaram uma imunocaracterização do fibrossarcoma de maxila que revelou marcação para o colágeno tipo I em toda a matriz extracelular tumoral enquanto o colágeno tipo III foi tênue e ocasional e não distribuído por todo o tecido.

Segundo NIKITAKIS et al.<sup>9</sup> (2001) o lipossarcoma é um dos sarcomas mais comuns, mas na cavidade bucal é raro. A análise imuno-histoquímica desse tumor revelou positividade para MDM2, CDK4 e p53 que caracterizam o lipossarcoma bem diferenciado. Os autores enfatizam a importância de um exame patológico cuidadoso para diferenciar o lipossarcoma de outros neoplasmas benignos e determinar o prognóstico.

A principal malignidade de origem em nervos periféricos é o tumor maligno da bainha de nervo periférico (Shwannoma maligno). Este tumor corresponde a 10% de todos os sarcomas de tecidos moles, e aproximadamente metade desses casos ocorre em pacientes com neurofibromatose. O exame microscópico do tumor maligno da bainha de nervo periférico mostra feixes de células atípicas fusiformes, que se assemelham às células do fibrossarcoma. Frequentemente, o diagnóstico definitivo de origem neural é difícil, especialmente na ausência de neurofibromatose. A imunocoloração positiva para a proteína S-100 é útil<sup>8</sup>.

## DISCUSSÃO

Inúmeros métodos de pesquisa como a biologia celular, molecular e a imuno-histoquímica são utilizados para identificar componentes do citoesqueleto, receptores de membrana, proteínas nucleares, oncogenes, genes supressores de tumor e muitas outras estruturas. A imuno-histoquímica é uma técnica que conjuga alguns fundamentos da imunologia com a histologia, permitindo a identificação da expressão, ou não, de antígenos, usando

anticorpos específicos. A chave para a imuno-histoquímica é a extrema especificidade do anticorpo para o antígeno em particular.

A partir da análise de artigos que relatam a importância e a utilização da imuno-histoquímica para o diagnóstico de sarcomas bucais, uma tabela foi confeccionada para facilitar a aplicação dos marcadores imuno-histoquímicos nos diferentes tipos de sarcomas de acordo com a literatura apresentada (Tabela 1).

LOUDON et al.<sup>4</sup> (2000) e NEVILLE et al.<sup>8</sup> (2004), concordam que o diagnóstico dos sarcomas bucais é difícil de ser alcançado, o qual pode ser confundido com outras patologias, sendo imprescindível a utilização de marcadores imuno-histoquímicos.

LOUDON et al.<sup>4</sup> (2000), cita o anticorpo CD31 como marcador sensível da diferenciação celular endotelial e o fator VIII como específico, mas de baixa sensibilidade. Em relação ao sarcoma sinovial, NEVILLE et al.<sup>8</sup> (2004), relata que a imuno-histoquímica é positiva para citoqueratina e EMA (antígeno de membrana epitelial), enquanto, ARAÚJO e MONTEIRO<sup>1</sup> (1989) encontraram positividade para a vimentina.

Segundo os achados histoquímicos de TANAKA et al.<sup>14</sup> (2002), o diagnóstico de osteossarcoma foi dado pela marcação positiva para vimentina das células tumorais, enquanto para queratina, EMA, proteína S-100 e  $\alpha$ 1-antiquimiotripsina a marcação foi negativa.

LOPES et al.<sup>3</sup> (1999), relataram marcação positiva para vimentina, actina músculo específico e desmina no rhabdomyossarcoma, enquanto NEVILLE et al.<sup>8</sup> (2004), além da desmina, relata também positividade para a mioglobina. TANAKA et al.<sup>14</sup> (2002), também encontraram positividade para mioglobina e actina músculo específico.

Em se tratando do leiomiossarcoma, NEVILLE et al.<sup>8</sup> (2004), relataram que as células tumorais mostram positividade para desmina e actina muscular lisa, enquanto MUZIO et al.<sup>7</sup> (2002), além destas, também encontrou reação positiva para a vimentina. Já YOSHIHARA et al.<sup>16</sup> (1994), detectou positividade para a mioglobina e desmina.

Atualmente, existem anticorpos para caracterizar células e tumores musculares com comprovada superioridade sobre a desmina e a mioglobina, como é o caso do anticorpo monoclonal HHF35. O sm-actin é um anticorpo que identifica a proteína actina músculo liso e o sr-actin é um anticorpo que identifica a proteína actina sarcomérica (músculos cardíacos e esqueléticos). Esses marcadores podem ser usados na diferenciação entre os tumores de músculo liso e esquelético LOPES et al.<sup>3</sup> (1999).

SOHAIL, et al.<sup>12</sup> (1999) em um caso de histiocitoma fibroso maligno obteve

Tabela 1. Tipos de sarcomas orais e seus respectivos marcadores imuno-histoquímicos de acordo com a literatura apresentada.

Sarcomas	Marcadores imuno-histoquímicos	Autores
Angiossarcoma	CD 31 Vimentina e selectina Trombomodulina	LOUDON. et al. TANAKA et al. TABATA et al.
Sarcoma Sinovial	Citoqueratina Vimentina e actina músculo específico	NEVILLE et al. ARAÚJO e MONTEIRO
Osteossarcoma	Vimentina	TANAKA et al.
Rabdomiossarcoma	Vimentina, actina músculo específico e desmina Desmina e mioglobina Actina músculo específico	LOPES et al. NEVILLE et al. TANAKA et al.
Leiomiiossarcoma	desmina; actina músculo liso; desmina; actina músculo liso e vimentina actina, mioglobina, desmina	NEVILLE et al. MUZIO et al. YOSHIHARA et al.
Histiocitoma Fibroso Maligno	Vimentina e $\alpha$ -1 antiqumiotripsina.	SOHAIL et al
Fibrossarcoma	Colágenos tipo I e tipo III	LUKINMAA, P-L. et al
Sarcoma Alveolar de partes moles	CD 68; Myo D1; actina músculo liso; Enolase neuro-específica.	TANAKA et al.
Tumor maligno da bainha de nervo periférico (Shwannoma maligno)	S-100	NEVILLE et al.

como marcadores a vimentina e a  $\alpha$ -1 antiqumiotripsina. Já para o fibrossarcoma, LUKINMAA et al.<sup>5</sup> (1988), chegaram ao diagnóstico final por meio de marcação para o colágeno tipo I e tipo III.

Microscopicamente, o tumor maligno da bainha de nervo periférico assemelha-se ao fibrossarcoma, porém a imuno-histoquímica pode facilitar o diagnóstico final. A origem neural do tumor pode ser definida pela marcação positiva para a proteína S-100<sup>8</sup>.

Os autores citados demonstraram a importância da imuno-histoquímica como ponto essencial ou complementar da obtenção do diagnóstico final de sarcomas bucais.

### CONCLUSÕES

De acordo com a literatura pode-se concluir que:

1-A imuno-histoquímica tem papel

fundamental no diagnóstico dos sarcomas bucais;

2-Os marcadores imuno-histoquímicos são imprescindíveis para determinar a origem celular do tumor;

3-De acordo com o tipo de sarcoma existe uma variação para os marcadores imuno-histoquímicos.

### SUMMARY

The most prevalent malignance in the oral cavity is the squamous cell carcinoma, although sarcomas are rare in this region they can occur. Sarcomas are relatively uncommon, often initially they resemble clinical and microscopy common benign and malign lesions. This review describes some types of oral sarcomas and emphasis the importance of immunohistochemistry to establish correct diagnosis and histogenesis. This technique is secure to

determine the correct diagnosis and to plane the therapy giving the patient a long survival.

### UNITERMS

Oral Sarcomas, Diagnosis; ImmunoHistochemistry

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.ARAÚJO, V.C; MONTEIRO, D.C.M. Oral Sinovial Sarcoma: Report of a case. **J Oral Maxillofac Surg** v.47, n. 9, p. 1003. 1989.
- 2.GERVÁSIO, O. L. A. S.; DÚTRA, R. A.; TARTAGLIA, S. M. A.; VASCONCELOS, W. A.; BARBOSA, A. A.; AGUIAR, M. C. F. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. **Braz Dent J**, v. 12, n. 1, p. 57-61, 2001.
- 3.LOPES, M.A. et al Rabdomiossarcoma Manifestando-se na Boca. **APCD** V. 53, n.4, p.308 - 311, Jul/Ago. 1999.
- 4.LOUDON, J.A. et al Angiossarcoma of the Mandible: A case report and review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V. 89, n.4, p. 471-476, Apr. 1999.
- 5.LUKINMAA, P.L. et al Maxillary Fibrosarcoma with Extracellular Immuno - Characterization. **Br J Oral maxillofac Surg.** V. 26, p 36-44, 1998.
- 6.MOORE, S. R.; JOHNSON, N. W.; PIERCE, A. M.; WILSON, D. F. **The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence.** Oral Disease, v. 6, n. 2, p. 65-74, Mar. 2000.
- 7.MUZIO, L.L. et al Primary Gingival Leiomyosarcoma. **J Clin Periodontol** V. 29, p.182-187. 2002.
- 8.NEVILLE, B.W.; DAMM, D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial.** 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.
- 9.NIKITAKIS, N.G. et al. MDM2 +/CDK4+/p 53 + Oral Liposarcoma Case Report and Review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V. 92, n. 2 p.194-201 Aug. 2001.
10. NIKITAKIS, N.G. et al. Oral Leiomyosarcoma: review of the literature and report of two cases with assessment of the prognostic and diagnostic significance of immunohistochemical and molecular markers. **Oral Oncol.** V. 38, n. 2, p. 201-208, 2002.
11. PARISE JR, O. **Câncer de Boca - Aspectos Básicos e Terapêuticos.** Savier, São Paulo, SP. 2000 256 p
12. SOHAIL, D. et al Malignant Fibrous Histiocytoma of the Mandible: the importance of on acute histopathological diagnosis. **Br J Oral Maxillofac Surg** V. 33, n. 3, p. 166-168. 1999.
13. TABATA, M. et al Angiossarcoma of the tongue: report of a case With immunohistochemical findings. **J Oral Pathol Méd** V. 28, p. 92-95, 1999.
14. TANAKA, N et al Ultrastructure of oral sarcoma. **Med Electron Microsc.** V. 35, p.204-216. 2002.
15. TODD, R.; DONOFF, R. B.; WONGD, T. W. The molecular biology of oral carcinogenesis: toward a tumor progression model. **J Oral Maxillofac Surg,** v. 55, n.

6, p. 613-623, June 1997.

16. YOSHIHARA, T. et al Embryonal Rhabdomyosarcoma arising in the buccal mucosa: a case report with immunohistochemical and electronmicroscopic findings. Internat J Pediatric Orthohinolaryng V. 28, p. 247-255,

1994.

**AUTORA RESPONSÁVEL**

Prof.ª. Dr.ª. Eliete Neves da Silva Guerra  
Tel.: (061) 447-9193 ; (061) 9977-2190  
E-mail: elieteneves@terra.com.br  
SQN, 205, bloco H apto 201, Asa Norte, Brasília,

DF  
CEP: 70.843-080

Recebido para publicação em 12/08/2004.  
Aceito para publicação em 26/10/2004.

# ODONTO

## JARDIM AMÉRICA



**Dr. Marlos J. R. Forzani**  
Clínico Geral  
CRO GO 4634

**Dr. Warley F. de Morais**  
Ortodontia - Ortopedia Funcional  
Dor oro-facial  
CRO GO 4170

**Dr. Wellington F. de Morais**  
Implantes/prótese/sobre-implantes  
CRO GO 4104

**Dr. Leandro Tomaz de Castro**  
Endodontia  
CRO GO 4625

Rua C-104 esq. c/ Rua C-131 - Sala 05 - Jardim América - Fone (62) 286-4047



## ANÁPOLIS

R. T. Dr. Marcos Virgílio Torlezz Rocha  
Radiologista - CRO-GO 1684

Rua Dona Doca, 102 - Centro  
(62) 321-3764 - 321-3840

E-mail: rdo@genetic.com.br

## GOIÂNIA

R. T. Dr. Rogério Ribeiro de Paiva  
Radiologista - CRO-GO 4042

SETOR SUL  
Rua 94, 483

(62) 218-6068 - 218-5368

SETOR BUENO  
Rua T-53, 491

(62) 274-4125

E-mail: rdo@cultura.com.br