

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

### EXPRESSION OF ALDEHYDE DEHYDROGENASE-1 IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMAS AND ITS CORRELATION WITH CLINICAL-PATHOLOGICAL PARAMETERS

Zildenilson da Silva Sousa<sup>1</sup> | Maria da Conceição Freitas da Costa<sup>2</sup> | Erick Patrick Alves Moreira<sup>1</sup>  
Lúcia de Fátima Mota Pernambuco<sup>1</sup> | Ana Vitória Santana Garcia<sup>1</sup> | Silvana Maria Coelho da Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Discente - Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau).

<sup>2</sup> Discente - Centro Universitário Fametro (Unifametro).

<sup>3</sup> Cirurgiã-dentista - Universidade Federal do Ceará (UFC).

#### 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*<sup>®</sup> 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.

#### ABSTRACT

**Introduction:** aldehyde dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1) is an isoenzyme of the aldehyde dehydrogenase (ALDH) family, which has connections with cancer stem cells responsible for triggering the development, advancement and reappearance of tumors. Studies suggest that overexpression of this protein in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) may be associated with resistance to oncological treatment and an unfavorable clinical prognosis for these patients. **Objective:** to systematize data from the literature on the immunohistochemical expression of ALDH1A1 in HNSCC, correlating the findings with clinicopathological parameters from laboratory studies. **Methods:** analysis conducted following the PRISMA methodological approach for scoping reviews. Two researchers carried out an independent search in the *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *Web of Science* and *LILACS* databases, using combinations of descriptors in health sciences and *medical subject headings (DeCS/MeSH)*, through "and/or/not", tabulating data published in the English language over a 10-year interval (2013 to 2023). *Rayyan*<sup>®</sup> software was used for reference management. **Results:** with the search, a total of 184 studies were retrieved and only 6 *in vitro* studies were included. The tabulated information highlights that ALDH1 expression was correlated with treatment resistance, high levels of myeloid suppressor cells derived from circulating bone marrow, higher tumor stage, high nodal stage, generating low overall survival. **Final considerations:** the participation of ALDH1A1 may be related to the unfavorable clinical prognosis in patients with HNSCC, which suggests reinforcing research on this marker as a form of intervention within a clinical context.

Keywords: Squamous cell carcinoma of the head and neck. Progression of the disease. Aldehyde dehydrogenase family 1. Programmed death ligand 1. Prognosis.

## 1 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 sobrevivência de 5 anos de pacientes não melhorou significativamente nas últimas décadas (Economopoulou *et al.*, 2019). Assim, as baixas taxas de sobrevivência 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 CECP, correlacionando os achados com parâmetros clínico-patológicos de estudos laboratoriais.

## 2 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 (Santos; Pimenta; Nobre, 2007), conforme destacado a seguir:

### Como citar este artigo

SOUSA, Z. S.; COSTA, M. C. F.; MOREIRA, E. P. A.; PERNAMBUCO, L. F. M.; GARCIA, A. V. S.; SILVA, S. M. C. Expressão da Aldeído Desidrogenase-1 em carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço e sua correlação com parâmetros clínico-patológicos. *Revista Diálogos Acadêmicos*. Fortaleza, v. 12, n. esp., p. 20-25, jul./dez. 2023.

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.

### 3 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	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.  ( <i>p</i> <0,001)
Gupta <i>et al.</i> , (2020)	NA = 112 M= 96 F= 16 Estágio: I = 16 II = 35 III = 48 IV = 13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trígono retromola (N=39)</li> <li>• Língua (N=38)</li> <li>• Complexo alvéolo-bucal (N=24)</li> <li>• Lábio (N=7)</li> <li>• Mucosa bucal (N=4)</li> </ul>	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank.	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1.  ( <i>p</i> <0,004)
Szafarowski <i>et al.</i> , (2020)	NA= 49 M= 45 F= 4 Estágio: I = 4 II = 9 III = 19 IV = 17	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringe e hipofaringe (N=38)</li> <li>• Cavidade oral e língua (N=11)</li> </ul>	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank.	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1  ( <i>p</i> <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%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringe (N = 36)</li> <li>• Oral (N= 38)</li> <li>• Hipofaringe (09)</li> <li>• Outros (N=2)</li> </ul>	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.  ( <i>p</i> <0,0001)
Qian <i>et al.</i> , (2014)	NA= 81 M= 66 F= 15 Estágio: I a II = 39 III a IV = 42	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringe (N = 13)</li> <li>• Oral (N= 2)</li> <li>• Orofaringe (65)</li> <li>• Hipofaringe (N=1)</li> </ul>	Correlação de Spearman; Análise de Kaplan-Meier e do teste log-rank.	Taxa de mortalidade foi maior nos casos com alta expressão de ALDH1A1.  ( <i>p</i> = 0,011)

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

Fonte: Autores.

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 imuno-histoquímica 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.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na literatura tabulada, é possível concluir que a elevada expressão de ALDH1A1 está correlacionada aos estágios avançados de CECP, associando

do-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, P. *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, V. *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, W. *et al.* Increased expression of aldehyde dehydrogenase 1A1 in nasopharyngeal carcinoma is associated with enhanced invasiveness. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 271, p. 171-179, 2014.
- QIAN, X. *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, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. 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, S. *et al.* CD 44<sup>high</sup>/ALDH 1<sup>high</sup> head and neck squamous cell carcinoma cells exhibit mesenchymal characteristics and GSK 3 $\beta$ -dependent cancer stem cell properties. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 3, p. 180-188, 2016.
- SZAFAROWSKI, T. *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, M.-S. *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, N.; WILLIAMS, M. 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, H. *et al.* Targeting ALDH1A1 to induce Necroptosis in Nasopharyngeal Carcinoma. **Journal of Cancer**, v. 13, n. 14, p. 351-355, 2022.
- ZHOU, L. *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.