

Perfil histopatológico de pacientes com diagnóstico de tumores malignos assistidos em um hospital de referência do Agreste Pernambucano

Histopathological profile of patients diagnosed with malignant tumors assisted in a hospital of reference of Agreste Pernambucano

Ana Kátia S. Teixeira; Juliana Lúcia A. Vasconcelos

Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita), Caruaru, Pernambuco, Brasil.

RESUMO

O câncer é considerado um problema de saúde pública e é comumente conhecido devido ao seu alto índice de mortalidade no mundo. A avaliação histopatológica é fundamental para determinar a natureza da lesão, sendo considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico de neoplasias. O presente trabalho tem como objetivo avaliar o perfil histopatológico dos pacientes com diagnóstico de tumor maligno assistidos em um hospital de referência do Agreste Pernambucano. Foi conduzido um estudo transversal, descritivo de levantamento documental de natureza quantitativa, utilizando o banco de dados do laboratório de análises clínicas do referido hospital, no setor de anatomopatologia, no ano de 2016. Foram selecionados 74 casos, sendo o sexo masculino o mais acometido. A faixa etária de maior prevalência foi dos pacientes entre 50 aos 70 anos de idade. Características clínicas: a localização anatômica mais prevalente com tumores foi cólon/reto (30%) e pele (30%); o tipo histológico mais comumente encontrado foi adenocarcinoma (47,2%). Caracterizou-se o perfil patológico dos pacientes com câncer na região estudada, o que serviu como base de dados para estudos epidemiológicos futuros e como subsídio para a implementação de políticas públicas preventivas para a população dessa região.

Unitermos: câncer; estadiamento de neoplasias; alterações histopatológicas; TNM; epidemiologia.

ABSTRACT

Cancer is considered a public health problem and is commonly known because of its high mortality rate worldwide. The histopathological evaluation is a fundamental requirement to determine the nature of the lesion, thus it is considered the gold standard examination for diagnosis of neoplasia. The present study aims to evaluate the histopathological profile of patients with malignant tumors diagnosed at a reference hospital in the Agreste Pernambucano. A cross-sectional, descriptive study of a quantitative documentary survey was conducted using the database of the clinical analysis laboratory of the referred Hospital in the field of pathology in the year 2016. A total of 74 cases were selected, and the male gender was the most affected. The age group of patients with the highest prevalence was between 50 and 70 years of age. Clinical characteristics: The most prevalent anatomical location with tumors was both the colon/rectum (30%) and skin (30%). The most common histological type was adenocarcinoma (47.2%). The pathological profile of cancer patients in the region studied were characterized, which served as a database for future epidemiological studies and as a subsidy for the implementation of preventive public policies for the population of this region.

Key words: cancer; staging of neoplasms; histopathological changes; TNM; epidemiology.

RESUMEN

El cáncer es considerado un problema de salud pública y es comúnmente conocido por su alta tasa de mortalidad en el mundo. La evaluación histopatológica es fundamental para determinar la naturaleza de la lesión, siendo considerada el examen estándar para el diagnóstico de neoplasias. El objetivo de este trabajo es evaluar el perfil histopatológico de los pacientes diagnosticados con tumor maligno atendidos en un hospital de referencia del Agreste de Pernambuco. Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo de observación documental de naturaleza cuantitativa, utilizando el banco de datos del laboratorio de análisis clínicos del dicho hospital, en el sector de anatomopatología, en el año de 2016. Se eligieron 74 casos, siendo el sexo masculino el más afectado. El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 50 a 70 años. Características clínicas: la ubicación anatómica más frecuente de los tumores fue colon/recto (30%) y piel (30%); el tipo histológico más comúnmente encontrado fue el adenocarcinoma (47,2%). Se caracterizó el perfil patológico de los pacientes con cáncer en la región estudiada, lo que sirvió de base de datos para estudios epidemiológicos futuros y como subsidio a la implementación de políticas públicas preventivas dirigidas a la población de esa región.

Palabras clave: cáncer; estadificación de neoplasias; alteraciones histopatológicas; TNM; epidemiología.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que até 2030 surjam 27 milhões de novos casos de câncer. No Brasil, o câncer configura-se como problema de saúde pública, uma vez que as neoplasias ganham destaque crescente, apresentando-se em segundo lugar em morbimortalidade no país⁽¹⁾.

Estima-se para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600.000 casos novos por ano. Excluindo os casos de câncer de pele não melanoma, ocorrerão 420.000 casos novos de câncer; os tipos mais frequentes entre os homens são os tumores prostáticos, seguidos por tumores de pulmão, intestino, estômago e cavidade oral; nas mulheres, destacam-se os cânceres de mama, intestino, colo do útero, pulmão e tireoide⁽²⁾.

O diagnóstico oncológico utiliza diversos parâmetros, entre eles, a avaliação clínica e a histopatológica. Na avaliação clínica, as evidências surgem por meio de exame físico, exames de imagem, endoscopia, dosagem sorológica de marcadores tumorais e outros exames relevantes e primordiais, como a análise histopatológica, também conhecida como anatomopatológico⁽³⁾.

A análise histopatológica é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico confirmatório de tumor maligno, a avaliação de prognóstico e o direcionamento terapêutico para muitos tumores⁽⁴⁾. Esse diagnóstico consiste em uma avaliação macro e microscópica da peça cirúrgica e/ou biópsia. A análise macroscópica é a avaliação da peça anatómica, como cor, tamanho e aparência da região, enquanto a microscópica utiliza escores estabelecidos para averiguar os diversos aspectos anatomopatológicos anormais, avaliar a origem histológica do tumor, podendo classificá-lo como tumor epitelial, mesenquimal e/ou embrionário, além de

possibilitar a realização da avaliação de expressão de proteínas teciduais por meio da imuno-histoquímica⁽⁵⁾.

Diante da presença de tumor maligno, tem-se o uso de sistemas de estadiamento. O sistema de estadiamento TNM é comumente empregado para as mais diversas neoplasias malignas e foi preconizado pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC)⁽⁶⁾. O uso desse sistema permite realizar o estadiamento patológico, avaliando a extensão do tumor, representada pela letra T – tamanho do tumor primário –, além da metástase linfonodal (metástase locorregional) – caracterizada pela letra N – e a metástase a distância – letra M⁽⁵⁾. Também há a avaliação do grau de diferenciação tumoral, que diferencia o tumor em relação ao tecido de origem. As neoplasias pouco diferenciadas de acordo com o tecido de origem são geralmente mais agressivas e tendem a um crescimento mais rápido em comparação com os tumores bem diferenciados (melhor prognóstico). Os graus histológicos dos tumores podem ser classificados em grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado), grau III (pouco/ou mal diferenciado) e grau IV (indiferenciado ou anaplásico)⁽⁷⁾.

Verifica-se também no laboratório de anatomia patológica, após a cirurgia, a margem cirúrgica. Para uma avaliação mais detalhada e fidedigna, recomenda-se que seus limites sejam identificados individualmente; a amostra é “pintada” com tinta nanquim. A tinta externa ao tecido sobrevive ao processamento e é visível ao microscópio durante a avaliação microscópica do tecido, com isso é possível verificar se restou tumor na margem⁽⁸⁾; se a lesão não foi totalmente removida do paciente, fala-se margem cirúrgica comprometida. Existem estudos que buscam identificar fatores associados ao comprometimento das margens cirúrgicas, o que contribui para diminuir as taxas de reoperações por recorrência local, por isso sua análise é tão importante⁽⁹⁾. Essas

informações são essenciais para o desenvolvimento de estudos, planejamentos e avaliação de programas de controle do câncer.

Os dados da incidência do câncer são restritos a estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), os quais incluem dados gerais de cada estado e sua capital, portanto, são necessários dados mais específicos sobre a incidência dos tumores nos municípios do Agreste Pernambucano. Diante desse cenário, o objetivo deste trabalho será analisar o perfil histopatológico dos pacientes com tumores malignos assistidos em um hospital de referência do Agreste Pernambucano.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo de natureza quantitativa a partir da avaliação de laudos histopatológicos com diagnóstico de tumores malignos de pacientes assistidos em um hospital de emergência do Agreste Pernambucano, no período entre janeiro e dezembro de 2016. A amostra utilizada incluiu os laudos histopatológicos com dados completos de estadiamento patológico dos pacientes, excluindo aqueles que apresentavam diagnóstico duvidoso ou amostra insuficiente. Realizou-se a análise das variáveis: idade, sexo, tipo histológico, localização do tumor, estadiamento TNM, grau de diferenciação e margens cirúrgicas. A tabulação e a análise dos dados foram realizadas por meio do *software* Microsoft Excel® versão 2016. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita), sob o protocolo de número 2.206.837. Solicitou-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que a pesquisa não envolveu contato com os indivíduos, seguindo os aspectos éticos contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo, 74 laudos histopatológicos. Em relação ao gênero, observou-se que o sexo masculino representou 51% dos casos (38), sendo discretamente o mais acometido quando comparado com o sexo feminino, o qual apresentou 49% (36), com predominância da faixa etária entre 50 e 70 anos (47,2%).

Na **Figura**, são apresentados os principais sítios anatômicos acometidos por tumores malignos nos laudos analisados. Notam-se as variáveis de sexo em comparação correlacionada com cada localização do tumor.

O tipo histológico das biópsias estudadas apresentou 35 (47,2%) laudos de adenocarcinoma; o segundo tipo mais

frequente foi carcinoma, com 34 (46%) casos. O linfoma e o sarcoma apresentaram dois casos (3%); e o melanoma, um (1%) (**Tabela 1**).

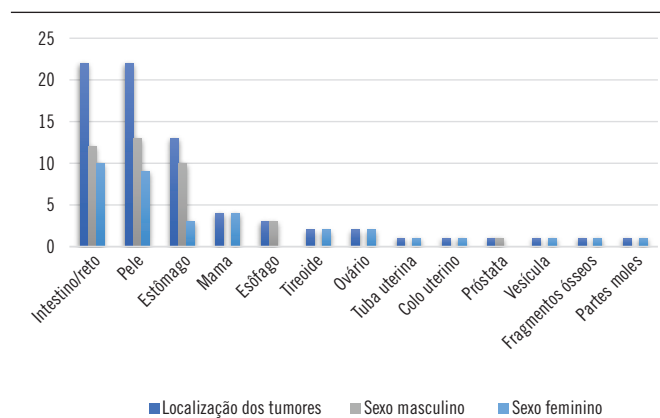


FIGURA – Distribuição da localização anatômica dos tumores malignos e comparação entre gênero

TABELA 1 – Determinação dos tipos histológicos de acordo com os sítios anatômicos dos tumores malignos

Sítio anatômico	Adenocarcinoma		Carcinoma		Linfoma		Sarcoma		Melanoma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Intestino/reto	19	26	3	4	-	-	-	-	-	-
Pele	-	-	20	27	1	1,3	-	-	1	1,3
Estômago	12	16	-	-	1	1,3	-	-	-	-
Mama	-	-	4	6	-	-	-	-	-	-
Esôfago	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-
Tireoide	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-
Ovário	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Tuba uterina	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-
Colo uterino	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	-
Próstata	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Vesícula	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Fragmentos ósseos	-	-	-	-	-	-	1	1,3	-	-
Partes moles	-	-	-	-	-	-	1	1,3	-	-

O estadiamento patológico do câncer, manifestado em 43% dos casos, foi pT1; 11%, pT2, sendo 27% dos casos com extensão na região (pT3); 18% tinham comprometido toda extensão no momento do diagnóstico (pT4); apenas 1% era tumor *in situ* (TIS). Em relação à invasão linfonodal, o pN0 representou 9% de áreas onde, histologicamente, não há metástase linfonodais, com comprometimento pN1 (15%), pN2 (6%) e pN3 (6%), isso representa níveis crescentes de linfonodos comprometidos. Já pN1 (64%) são os linfonodos cujas áreas não podem ser avaliadas. A metástase a distância não pôde ser avaliada em 92% dos casos (pMx), e 8% dos casos apresentaram metástase a distância em pM1 (**Tabela 2**).

TABELA 2 – Distribuição das neoplasias segundo o estadiamento TNM, o grau de diferenciação dos tumores e a distribuição da população estudada de acordo com o tamanho da lesão

Estadiamento (TNM)		<i>n</i>	%
Tamanho do tumor (T)	T0	0	0
	T1	31	43
	T2	8	11
	T3	19	27
	T4	13	18
	TIS	1	1
Invasão linfonodal (metástase locorregional)	N0	7	9
	N1	11	15
	N2	4	6
	N3	4	6
Metástase a distância	NI	46	64
	Mx	66	92
	M1	6	8
	M0	0	0
Grau de diferenciação		<i>n</i>	%
Grau 1		8	11
Grau 2		49	66
Grau 3		12	16
Grau 4		5	7
Tamanho da lesão		<i>n</i>	%
< 0,5 cm		17	23
0,5-1 cm		7	9
> 1 cm		50	68

TIS: tumor in situ; NI: linfonodos indeterminados; Mx: metástases a distância não pode ser avaliada.

Analisando o grau de diferenciação celular pela graduação histológica, tem-se: G1 – bem diferenciado; G2 – moderadamente diferenciado; G3 – pouco diferenciado; e G4 – indiferenciado. Destes, destacou-se o moderadamente diferenciado, em 66% dos pacientes. A Tabela 2 agrupa as lesões segundo o seu tamanho. A maior parte da amostra estudada (68%) apresentou lesões maiores que 1 cm de diâmetro em extensão. As margens cirúrgicas estavam livres de neoplasia em 47 (64%) das lesões, e comprometidas em 27 (36%).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após a revisão dos dados permitem perceber semelhança, na maior parte dos casos, relacionada com a distribuição etária. Porém, constatamos a predominância de risco para ocorrência do câncer em homens nos principais tumores avaliados. A observação de indivíduos com idade superior a 60 anos corrobora a justificativa de que o aumento na expectativa de vida é um fator influente na manutenção da incidência do câncer^(10,11).

Avaliando a ocorrência das principais localizações anatômicas dos tumores, observou-se que o câncer de cólon e reto se sobrepôs aos outros tumores, exceto pelo câncer de pele, que apresentava a mesma disposição, indicando comportamento epidemiológico similar ao estimado pelo INCA⁽²⁾.

Entre os tipos histológicos, o adenocarcinoma foi o mais ocorrente, seguido pelo carcinoma. Este estudo apresentou, nos tumores presentes na região colôn/reto, 19 casos de adenocarcinoma, corroborando os achados encontrados em outras literaturas^(12, 13). O carcinoma colorretal é a terceira neoplasia maligna mais frequente em homens e a segunda em mulheres no mundo. Essa neoplasia é mais prevalente em indivíduos acima de 60 anos, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade nesse grupo etário⁽¹⁴⁾.

O câncer de pele é a neoplasia de maior incidência no Brasil, sendo mais comum em indivíduos com mais de 40 anos, afetando, em maior parte, o sexo masculino. O carcinoma basocelular constitui o tipo mais comum de carcinoma de pele. Esses dados assemelham-se aos da nossa pesquisa, haja vista que o maior acometimento ocorreu em homens, sendo o carcinoma basocelular identificado em todos os casos, exceto por um caso de câncer melanoma⁽¹⁵⁾.

Em nossa casuística, evidenciamos que a terceira neoplasia acometeu a região do estômago, apresentando o adenocarcinoma como tipo histológico mais prevalente, afetando, em sua maioria, os homens. De acordo com o INCA⁽²⁾, o câncer de estômago é o quarto mais incidente entre os homens, é o sexto entre as mulheres; sua incidência aumenta moderadamente com a idade, sendo o risco um pouco maior para o sexo masculino do que para o feminino. Segundo o estudo de Oliveira *et al.* (2016)⁽¹⁶⁾, o adenocarcinoma é o tipo histológico do câncer de estômago responsável por 95% dos tumores.

Em relação a outras regiões afetadas pelos tumores malignos identificadas nesta pesquisa, elas apresentaram valores abaixo daqueles valores estimados pelo INCA, uma vez que não podemos determinar adequadamente esses dados devido à falta de informações nos prontuários.

O estágio do tumor foi determinado por meio do estadiamento TNM, internacionalmente utilizado, o qual leva em conta a profundidade de invasão do tumor, a invasão das cadeias linfáticas e a metástase a distância⁽¹⁷⁾. No estudo em questão, o estadiamento inicial mais comum foi o estadiamento I, representando 45% dos casos, seguido pelo estadiamento III (21%); o estágio IV apresentou 15%. O estadiamento é o fator prognóstico mais importante, visto que quanto mais precoce é o diagnóstico maior é a sobrevida⁽¹⁸⁾.

Ainda em relação à evolução e ao caráter de agressividade da lesão, foi avaliado o grau de diferenciação. Cerca de 66% dos tumores apresentavam-se como moderadamente diferenciado e 16%, pouco diferenciado; este último resultado demonstra um achado do tumor em evolução adiantada⁽¹⁹⁾. Para que o tratamento seja adequado e se tenha certeza de que toda lesão foi retirada, é importante a análise minuciosa das suas margens. De acordo com um estudo realizado por Búrigo *et al.* em 2014, 34,8% dos laudos analisados apresentaram comprometimento das lesões. Esse dado é semelhante ao que encontramos em nosso estudo, no qual obtivemos comprometimento de 36% das lesões⁽²⁰⁾.

O tamanho do tumor é descrito como um dos fatores de recidiva da lesão observada principalmente em lesões mais extensas (geralmente superiores a 2 cm). Em nossa casuística, 68% das lesões tinham mais de 1 cm de diâmetro⁽²¹⁾. Embora alguns estudos indiquem que lesões maiores que 1 cm são

preditoras de mau prognóstico, são necessários mais estudos para melhores resultados.

CONCLUSÃO

Nesta pesquisa, observou-se o perfil clínico e epidemiológico de pacientes oncológicos atendidos em um hospital de emergência do Agreste Pernambucano, permitindo estabelecer semelhanças com estudos realizados em outras regiões do país. Os resultados encontrados evidenciam a necessidade de investimentos na detecção precoce e na adoção de medidas educativas no sentido de promover ações que conscientizem a população quanto à importância do autocuidado com a saúde. A promoção e a prevenção em saúde podem ser melhores efetivadas se a população se encontrar devidamente informada e com capacidade de compreensão sobre os riscos e os métodos de prevenção acerca das doenças.

REFERÊNCIAS

1. Fripp JC. Sobrevivência e qualidade de vida de indivíduos com câncer registrados em serviços de alta complexidade no município de Pelotas-RS. [tese]. Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul; 2014. Disponível em: <http://wp.ufpel.edu.br/pgenfermagem/files/2016/02/TESE-Julietta-Maria-Carriconde-Fripp.pdf>. [Acesso em: 19 jan 2017].
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativas 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. [Acesso: 21 jan 2017].
3. Andrade WP. Câncer de mama: TNM 8ª edição. Principais mudanças e implicações na prática diária. *Braz J Oncol.* 2018; 14(48): 1-13.
4. Queiroz MCLT, Barreto CL, Morais VLL, Júnior WFL. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. Recife: Carpe Diem Edições e Produções Ltda.; 2015.
5. Silva LCZ. Análise da concordância entre achados histopatológicos da biópsia prostática realizada em centros não oncológicos e sua revisão em um centro oncológico. [dissertação]. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos; 2013.
6. Soares IC. Avaliação de fatores de estadiamento em carcinoma epidermóide do esôfago e de fatores imuno-histoquímicos relacionados a apoptose e p53. [tese]. Universidade de São Paulo, São Paulo; 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-05052011-141501/pt-br.php>. [Acesso em: 01 jan 2017].
7. Silvia RCF. Evidências científicas e análise comparada de programas de rastreamento: elementos para a discussão das condições essenciais para o rastreamento organizado do câncer de mama no Brasil. [tese]. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro; 2012. Disponível em: saudepublica.bvs.br/pesquisa/?lang=pt&q=au:%22Silva. [Acesso em: 01 jan 2017].
8. Claudio RHA. Influência da marcação com nanquim sobre a identificação de linfonodos em pacientes com câncer de reto operados. [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia; 2017.
9. Hassan RAM, Dória MT, Baracat EC, Filassi JR. Fatores preditivos de margens cirúrgicas comprometidas no tratamento de carcinoma ductal in situ da mama. *Rev Bras Mastologia.* 2017; 27(1): 36-40.
10. Junior ONA, Alexandre AATV, Barboza DRM, et al. Perfil epidemiológico e histopatológico do câncer gástrico em um Hospital terciário de Fortaleza-CE. *Cadernos ESP.* 2011; 5(2): 26-33.
11. Almeida PP, Lima FMS, Lacerda PRL, Macedo CL, Santos GS, Silva RAA. Neoplasias na microrregião de Vitória da Conquista, Bahia. *Scientiaplena.* 2015; 12(1): 1-8.
12. Giacomelli IP, Steidle LJM, Giacomelli IL, et al. Câncer de pulmão: dados de três anos do registro hospitalar de câncer de um hospital do sul do Brasil. *Arq Catarin Med.* 2017; 46(3): 129-46.
13. Wiggers WJ, Cavalheiro NA, Morais CF. Análise de aspectos epidemiológicos e histopatológicos de 95 pacientes com neoplasia gástrica maligna no oeste do Paraná: analogia com a literatura brasileira e mundial. *Rev Thêma El Scietia.* 2016; 6(2): 247-72.
14. Rêgo AGS, Borges ICV, Valença RJV, Teles JBM, Pinto LSS. Câncer colorretal em pacientes jovens. *Rev Bras Cancerol.* 2012; 58(2): 173-80.
15. Pires CAA, Fayal AP, Cavalcate RH, et al. Câncer de pele: caracterização do perfil e avaliação da proteção solar dos pacientes atendidos em serviço universitário. *J Health Biol Sci.* 2018; 6(1): 54-9.
16. Oliveira KSM, Ferreira LDC, Carvalho FPB, et al. Câncer de estômago: perfil epidemiológico de pacientes idosos. *Rev UNINGÁ Review.* 2016; 28(1): 56-60.
17. Rocha RM. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do carcinoma bem diferenciado da tireoide em hospital terciário. 2016. [dissertação]. Programa de Mestrado Profissional

em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória; 2016.

18. Brito C. Adesão e persistência à terapia endócrina para o câncer de mama, fatores preditores e resultados relacionados. [tese]. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro; 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12774>. [Acesso em: 02 jan 2017].

19. Rosa LM. A mulher com câncer de mama do sintoma ao tratamento: implicações para o cuidado de enfermagem. [tese]. Universidade

Federal de Santa Catarina, Florianópolis; 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/94753/294664.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Acesso em: 02 jan 2017].

20. Búrigo AT, Madeira K, Pavei BS, Blanco LFO. Perfil histopatológico do carcinoma basocelular esleodermiforme em Criciúma de junho de 2009 a junho de 2011. Arq Catarin Med. 2014; 43(1): 54-9.

21. Silva RMB, Freitas RR, Rocha TS. Perfil dos pacientes com câncer gástrico atendidos no Hospital municipal Dr. José de Carvalho Forense no período de 2017 a 2012. Rev Ciências Saúde. 2016; 6(1).

AUTOR CORRESPONDENTE

Ana Kátia da Silva Teixeira  0000-0002-4149-7354
e-mail: akattia13@hotmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.