



Universidade de Aveiro
2023

**BEATRIZ SANTANA
RIBEIRO**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA E
HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS
ESCAMOSAS**



Universidade de Aveiro
2023

**BEATRIZ SANTANA
RIBEIRO**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA E
HISTOPATOLÓGICA DO CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS
ESCAMOSAS**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Aplicada, realizada sob a orientação científica da Doutora Sónia Marlene Rodrigues Oliveira, Pesquisadora do CICECO da Universidade de Aveiro e coorientação da Professora Doutora Maria de Lourdes Pereira do Departamento de Ciências Médicas da Universidade de Aveiro.

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, aos meus pais incríveis pelo infinito apoio, à André pela parceria de sempre e à minha família de amigos que tive a oportunidade de fazer em Portugal, amo vocês.

o júri

presidente

Prof. Doutor João António de Almeida Seródio
Professor Associado C/ Agregação, Universidade de Aveiro

vogais

Professora Doutora Raquel Monteiro Marques da Silva
Professora Auxiliar, Universidade Católica Portuguesa - Faculdade de Medicina Dentária.

Professora Doutora Sónia Marlene Rodrigues Oliveira
Professora Auxiliar Convidada, Universidade Católica Portuguesa - Faculdade de Medicina Dentária.

palavras-chave

carcinomas orofaciais, anatomia orofacial, anatomia de cabeça e pescoço, histopatologia oral, histopatologia orofacial.

resumo

O Carcinoma Oral de Células Escamosas é o tipo mais comum de cancro da boca com origem na região de cabeça e pescoço, é uma doença associada a fatores de risco como a ingestão excessiva de álcool e o tabagismo. Neste contexto, o estudo realizado visa caracterizar os carcinomas orofaciais nos seus aspetos clínicos e histopatológicos, utilizando o método de revisão sistemática da literatura para coletar informações abrangentes e atuais, com recurso a bases de dados PubMed, Web Of Science e Scielo, utilizando para cada base uma estratégia de busca específica. Os resultados revelam que estão em curso mais inovações no diagnóstico, como a identificação de marcadores genéticos, com o avanço dos métodos a nível celular. Esta pesquisa contribui para uma compreensão mais profunda das implicações que a doença acarreta, quais os métodos mais eficazes e atuais de diagnóstico e tratamento, o estadiamento adequado para este tipo de Carcinoma e demonstra que a colaboração multiprofissional desempenha um papel fundamental para um melhor prognóstico.

keywords

orofacial carcinomas, orofacial anatomy, head and neck anatomy, oral histopathology, orofacial histopathology.

abstract

Oral Squamous Cell Carcinoma is the most common type of mouth cancer originating in the head and neck region, and is a disease associated with risk factors such as excessive alcohol intake and smoking. In this context, the study carried out aims to characterize orofacial carcinomas in their clinical and histopathological aspects, using the systematic literature review method to collect comprehensive and current information, using PubMed, Web Of Science and Scielo databases, using a specific search strategy for each database. The results show that further innovations in diagnosis are underway, such as the identification of genetic markers, with the advancement of methods at the cellular level. This research contributes to a deeper understanding of the implications of the disease, the most effective and current methods of diagnosis and treatment, the appropriate staging for this type of carcinoma and demonstrates that multi-professional collaboration plays a fundamental role in improving prognosis.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Objectivos:	17
2 ENQUADRAMENTO TEÓRICO	18
2.1 Conceitos Gerais do Carcinoma Oral	18
2.1.2 Etiologia e Fatores de Risco.....	24
2.1.3 Panorama Mundial do Cancro Oral	29
2.2 Diagnóstico do Carcinoma Oral.....	31
2.2.1 Sinais e Sintomas do Cancro de Boca	38
2.2.2 Biópsia e Classificação Histopatológica dos Tumores	40
2.3 Tratamento do Carcinoma Oral	48
2.4 Prognóstico Pós Intervenções	54
3 METODOLOGIA	57
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61
6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	64
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8 APÊNDICE.....	77

LISTA DE SIGLAS

- AJCC** – Comissão Americana do Cancro
- BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde
- CCE** – Carcinoma de Células Escamosas
- ECIS** - Sistema Europeu de Informação Sobre o Cancro
- EMA**- Agência Europeia de Medicamentos
- EMT** – Transição Epitélio-mesenquimal
- FDA**- Administração Americana de Alimentos e Medicamentos
- HPV** – Papiloma vírus humano
- IARC/GLOBOCAN** – Agência Internacional de Pesquisa Sobre o Cancro
- JBI** – Instituto Joanna Briggs
- MEC** – Matriz Extracelular
- MERSQI** – Instrumento de Análise da Qualidade de Estudos Médicos
- OMS** – Organização Mundial Da Saúde
- PET/CT**- Tomografia por emissão de positrões
- PI**- Profundidade de Invasão
- RM** – Ressonância Magnética
- TC**- Tomografia Computadorizada
- TNM** – Tumor-Nódulo-Metástase
- TSGs** – Genes Supressores de Tumor
- WCRF**- Fundo Internacional de Pesquisa Sobre o Cancro

LISTA DE FIGURAS

1. Principais pontos anatômicos orais (Maymone *et al*, 2019)
2. Vista histológica do Carcinoma de Células Escamosas Oral (Speight *et al* 2018)
3. Células imunitárias e citocinas associadas à progressão do CCE Oral (Sun *et al*, 2021)
4. Ilustração esquemática do processo de cancro (Chamoli *et al*, 2021)
5. À esquerda: os principais factores de risco envolvidos no desenvolvimento e progressão do CCE Oral. À direita: desenvolvimento do carcinoma oral a partir de um epitélio oral normal. (Peña-Oyarzún *et al*, 2020)
6. Incidência mundial do cancro da cavidade oral entre ambos os sexos por idade (GLOBOCAN, 2020)
7. Lesão branca (leucoplasia verrucosa) em mulher na região direita da boca e área eritroplásica em região posterior de palato duro (Villa *et al*, 2011)
8. Leucoplasia na borda esquerda da língua, com a aplicação de coloração com azul de toluidina revelou vários focos de displasia epitelial suspeita (Adaptado de Villa *et al*, 2011)
9. A monitorização de alterações no metabolismo celular como meio de diagnóstico (Wang *et al*, 2022).
10. Corte coronal de uma ressonância magnética.(Adaptado de Wong *et al*, 2018)
11. Procedimento de biópsia incisional (Foto reimpressa de Shanti *et al*, 2020)
12. Procedimento de biópsia excisional (Foto reimpressa de Shanti *et al*, 2020)
13. Representação dos níveis dos linfonodos na região de cabeça e pescoço: os níveis do osso hióide e da cartilagem cricóide são representados por linhas horizontais. (Desenho reimpresso e legenda adaptada de Mupparapu *et al*, 2017)

14. Linfonodo a ser substituído pelo tumor com ECE na gordura adjacente e sem evidência de tecido linfático remanescente (Foto reimpressa e legenda adaptada de Muppurapu *et al*, 2017)
15. Cirurgia de dissecação de pescoço (Wong *et al*, 2018)
16. Classificação por grupo de risco e o papel da radioterapia pós-operatória com ou sem quimioterapia (Adaptado de Huang *et al*, 2013.)
17. Fluxograma de identificação e seleção dos estudos (Page *et al*, 2021)

LISTA DE TABELAS

1. Incidência global do cancro em ambos os sexos, em 2020, pela WCRF.
2. Categoria T e suas classificações (AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017)
3. Categoria N e suas classificações (Amin *et al*, 2017)
4. Estadiamento clínico utilizando método TNM (Amin *et al*, 2017)
5. Medicamentos quimioterápicos aprovados pela FDA e pela EMA. (American National Cancer Institute e European Medicines Agency, acessado em Maio de 2023)

1 INTRODUÇÃO

A carcinogénese é um processo biológico de elevada complexidade no qual vários eventos genéticos interagem para interferir com a regulação da sinalização da proliferação celular, como a inibição de supressores de crescimento, da resistência à apoptose, da indução da instabilidade genómica, da reprogramação do metabolismo energético, da estimulação da angiogénese, da fomentação da inflamação tumoral e da evasão à vigilância imunitária (Chen *et al*, 2021).

Foi identificado que as células cancerígenas apresentam aneuploidia cromossómica e problemas na segregação cromossómica. Alterações no número de cópias do genoma humano, particularmente duplicações, foram associadas à transição do carcinoma espinocelular oral para um estado metastático. A instabilidade cromossómica, perda de heterozigotia, regulação do ciclo celular e outros processos genéticos, incluindo alterações nos genes supressores de tumores e proto-oncogenes, também foram observados no CCE Oral (Badwelan *et al*, 2023).

O carcinoma oral de células escamosas (CCE) é o carcinoma de origem na cabeça e pescoço, é um tipo de cancro que afeta a boca, a língua, as gengivas, o palato mole e outros tecidos da região oral. Os sintomas podem incluir dor, edema, dificuldade em falar ou engolir, úlceras que não cicatrizam e manchas brancas ou vermelhas na língua ou gengiva (Thomson *et al*, 2018). É o tipo mais comum de cancro da boca, correspondendo a cerca de 90% de todos os casos, e o 6º cancro mais comum em todo o mundo, atualmente representando cerca de 2,8% de todos os cancros (Montero, 2015).

Montero (2015) também relata como os fatores de risco envolvidos na patologia, como o tabagismo e a ingestão excessiva de álcool, comprometem o prognóstico do paciente. O tratamento do CCE oral depende do estágio do cancro e pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação desses tratamentos.

Este trabalho trata-se de um conteúdo alocado na área da Microbiologia oral e Medicina Dentária, trazendo o que há de mais recente no que se refere ao cancro

orofacial, ajudando na capacitação e conhecimento dos profissionais, facilitando a identificação e tratamento e também orientando sobre cuidados pós-tratamento. Os resultados do estudo são de grande importância científica e social não só para os médicos dentistas, mas também para os cientistas da área de biologia e microbiologia.

Apesar de ser cada vez mais frequente entre os pacientes e em ambiente clínico-hospitalar, com uma baixa taxa de sobrevivência e alta incidência. (Montero *et al*, 2015). Esta baixa taxa de sobrevivência é devida principalmente ao diagnóstico tardio e a falta de prevenção e conhecimento sobre estratégias diagnósticas (Thomson, 2018).

Neste sentido, o diagnóstico do carcinoma oral deve pautar-se, além das descobertas anatômicas e manifestações clínicas, nos conhecimentos da genética, microbiologia e o papel da microbiota oral no processo de detecção do cancro. O conhecimento histopatológico acumulado a partir de diferentes relatórios da literatura científica atual, também auxilia no entendimento etiológico deste cancro, na identificação dos grupos de células envolvidos em sua patogênese e dos fatores epidemiológicos associados (Angadi *et al*, 2012).

Para realizar o diagnóstico diferencial, mesmo com a análise clínica ainda é utilizada a biópsia tecidual, é um procedimento considerado indispensável e com o conhecimento técnico do profissional, que idealmente seria um cirurgião oral e maxilofacial irá realizar a biópsia de maneira a utilizar técnicas adequadas sem grandes prejuízos ao paciente. (Izumo, 2012)

A biópsia é utilizada para a realização da avaliação histológica, permitindo não somente a identificação celular como também alterações genéticas expressas antes mesmo de alterações clínicas visíveis. Tais análises só são possíveis com a aplicação correta da técnica durante o procedimento de coleta da amostra havendo o risco de um diagnóstico impreciso ou incorreto em caso de falha na execução da mesma. (Yap *et al*, 2020)

Quanto ao acompanhamento de tumores primários ou metastáticos, a imagiologia complementada com a biópsia tecidual são ideais, haja vista a completude e melhoramento tecnológico observados no campo do diagnóstico por imagem, permitindo a detecção precoce do cancro, bem como o acompanhamento

durante e após o tratamento. (Dai *et al*, 2018). Neste contexto, os exames mais utilizados são as tomografias e ressonâncias magnéticas por permitirem ampla análise também do envolvimento dos linfonodos e de estruturas adjacentes, caracterizando melhor a extensão da lesão e fornecendo informações morfológicas. (Keshavarzi *et al*, 2019)

Atualmente, também foi descoberto, a implementação de novas técnicas de detecção da doença, como o uso de biomarcadores de fácil coleta e análise e a importância da microbiota oral em um quadro oncológico. Complementando, desta forma, os procedimentos e manifestações clínicas orais que são as mais diversas, tendo como as principais as manchas na boca e lábios, feridas superficiais e inflamações. (Khurshid, 2018)

Dois exemplos importantes citados por Mazumder (2019) nessas novas técnicas são o uso de biomarcadores salivares e os miRNAs, considerando que a identificação de biomarcadores a partir de fluidos biológicos tem o potencial de realizar o diagnóstico precoce e através do conhecimento da genética, o uso da sequenciação genética pode ter a capacidade de caracterizar determinantes genéticos encontrados no Carcinoma.

A composição original da microbiota oral altera quando entra em contato com fatores externos como por exemplo o tabagismo. Muitas bactérias que são encontradas após essa alteração têm um potencial patogénico que pode se relacionar com diversas inflamações na cavidade oral e acaba por ser mais um indicador da presença de fatores oncológicos. (Sun *et al*, 2020)

Após a investigação diagnóstica e estadiamento do cancro, com a esperança de um bom prognóstico e bons resultados oncológicos, é realizado um estudo de caso clínico do paciente, onde o tratamento mais utilizado depois da cirurgia é focado na radioterapia ou na radioterapia associada à quimioterapia. Quando o tratamento indicado para o paciente é o cirúrgico, ocorre a ressecção da lesão e a reconstrução funcional e anatômica do sítio em que foi realizada a cirurgia. (Hartner, 2018)

Os estudos atuais privilegiam procedimentos menos invasivos, ou seja, com manutenção de estruturas funcionais como a glândula submandibular, por exemplo. (Jakhetiya *et al*, 2021)

Existem também diversas consequências advindas do tratamento oncológico como a xerostomia, a dor facial, a fibrose da região do pescoço, além de manifestações orais devido à debilidade do paciente pós-tratamento. A qualidade de vida e os aspectos que envolvem a esfera social do indivíduo acometido pelo cancro são afetados igualmente em todo processo da doença e tratamento. (Romero-Reyes *et al*, 2015) (Baudelet *et al*, 2019) (Valdez *et al*, 2018)

O acompanhamento durante todo o percurso é fundamental e deve, idealmente, ser multiprofissional por diversos motivos: acompanhar os efeitos colaterais durante a terapêutica, a qualidade de vida do paciente pós-tratamento, avaliar a possibilidade de acontecer uma recidiva ou de metástase em outras zonas do corpo ou até mesmo confirmar o estado de remissão do cancro. (Duprez *et al*, 2017)

A equipa multiprofissional proporciona também ao paciente o conhecimento anatômico, histopatológico e as manifestações clínicas do cancro e suas características, oferecendo, desta forma, ferramentas para uma gestão ideal da doença. Tal abordagem, favorece o diagnóstico célere e escolhas terapêuticas adequadas para cada paciente, evitando terapias não eficazes e muitas vezes com consequências negativas que afetam a qualidade de vida do indivíduo. (Thomson, 2018).

Se houver uma preparação profissional para a abordagem correta dos casos e serem caracterizados e identificados sintomas e lesões precocemente e se a população tiver consciência das condições que podem levar ou agravar o quadro e os cuidados essenciais para manter a saúde não só oral, mas sistémica, a taxa de sobrevivida aumenta significativamente, uma vez que o acompanhamento vai ter uma alta especificidade e qualidade. (Rivera *et al*, 2015)

Além do monitoramento clínico, acompanhar o estado psicológico e os hábitos do paciente é algo a ser considerado, principalmente quando ele costumava possuir hábitos de risco para a doença e realizar a fisioterapia, quando necessário, para realizar a reabilitação da fala, da mastigação e deglutição. (Thomson, 2018)

O acompanhamento multidisciplinar do paciente, favorece não somente a manutenção das funções mastigatórias, mas também, a estética e saúde mental, visto que a condição oral afeta muito a vida em sociedade, alterando a autoestima

e com a autoimagem. Logo, é prioritário que o paciente seja tratado da maneira mais conservadora e eficaz possível. Nesta perspectiva, Valdez *et al* (2018) demonstram que não se deve esquecer que um tratamento oncológico afeta não só a vida do paciente, mas a vida da família, então obter um apoio especializado seria uma ferramenta importante para o paciente poder passar com mais leveza o processo de pós-tratamento, que pode ser difícil e traumático.

Partindo do que é observado no estudo da Medicina Dentária atual, o cancro da região orofacial é cada vez mais frequente pelo mundo e as dificuldades em diagnosticar e tratar precocemente e com eficácia são cada vez maiores.

1.1 Objectivos:

O presente trabalho reúne informações coletadas com o objetivo de responder às seguintes questões de pesquisa: Quais as características clínicas e histopatológicas do carcinoma orofacial? Quais as linhas de tratamento mais recentes? Como realizar a correta abordagem do paciente diagnosticado com este tipo de Carcinoma?

O objetivo principal é caracterizar os carcinomas orofaciais em seus aspetos clínicos e histopatológicos. Como objetivos específicos elencam-se:

- Explicar o que é o carcinoma oral,
- Expor os principais métodos de diagnóstico e tratamento, e
- Apresentar quais as abordagens atuais e mais indicadas para a condução do caso clínico.

2 ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 Conceitos Gerais do Carcinoma Oral

A boca tem um papel muito importante na qualidade de vida de qualquer indivíduo. Esta possui uma complexa estrutura composta por glândulas, partes ósseas e gustativas além de uma microbiota rica e diversa, indo muito além das unidades dentárias (Izumo, 2012).

Os principais pontos anatômicos orais, que estão dispostos na Figura 1 são o vestíbulo, a gengiva, a orofaringe, a úvula, o palato duro e o triângulo retromolar consistindo também dos lábios, mucosa, língua, glândulas, alvéolos e dentes. (Maymone *et al.*, 2019)

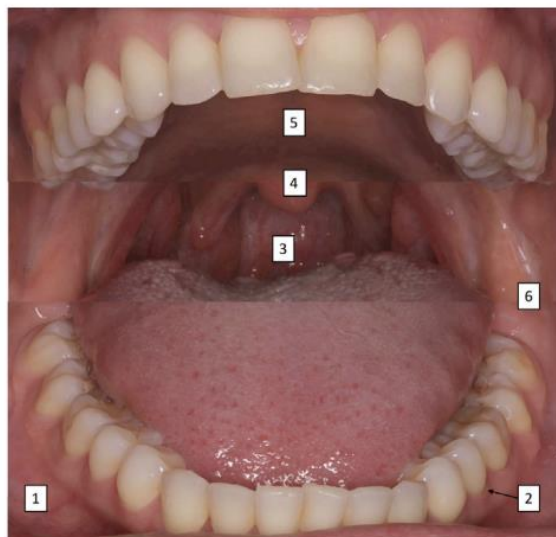


Figura 1 - Principais pontos anatômicos orais. 1.Vestíbulo, 2. Gengiva, 3.Orofaringe, 4.Úvula, 5.Palato duro, 6.Triângulo retromolar. Fonte: Maymone *et al.* (2019)

A cavidade oral inclui três regiões: a cavidade oral propriamente dita, a orofaringe e o vestíbulo. A mucosa oral húmida reveste toda a cavidade oral, com diferentes tipos de revestimento em diferentes regiões. A mucosa não queratinizada é o tipo primário que reveste as regiões bucais e o assoalho da boca, enquanto a mucosa queratinizada é mais durável e reveste a superfície dorsal da língua, gengiva e palato duro. A mucosa que reveste o vestíbulo e assoalho da boca liga-

se à gengiva na junção mucogengival. As células progenitoras da mucosa oral regeneram-se no estrato basal (Maymone *et al.*, 2019).

Como explica Maymone *et al.* (2019), existem diversas lesões benignas da mucosa oral, com manifestações clínicas distintas e com muitas vezes correlações entre lesões, ou seja, é fundamental que o profissional esteja capacitado a reconhecer e identificar fatores que diferenciam lesões benignas e malignas.

A neoplasia maligna da cavidade oral abrange diversos tecidos e órgãos, incluindo a mucosa bucal, o assoalho da boca, a língua anterior, as cristas alveolares, o trígono retromolar, o palato duro e a parte interna dos lábios. É importante destacar que mais de 90% dos casos de CCE têm origem nos tecidos escamosos, sendo comumente denominado como carcinoma de células escamosas da cavidade oral (Chamoli *et al.*, 2021).

A progressão para o CCE invasivo segue uma série ordenada de etapas, começando com a hiperplasia das células epiteliais, seguida por displasia (leve, moderada e grave), carcinoma *in situ* e, finalmente, carcinoma invasivo. Entretanto, a maioria dos pacientes diagnosticados com CCE oral não têm histórico de lesão pré-maligna e as células estaminais ou progenitoras adultas normais são candidatas prováveis para as células de origem do Carcinoma. As células estaminais do CCE representam apenas uma pequena fração das células em tumores primários e são alvos para novos agentes terapêuticos (Johnson *et al.*, 2020).

De acordo com Montero (2015), o cancro da cavidade oral atualmente está entre um dos cancros mais comuns no mundo e apesar de poder existir outros tumores advindos de tecido epitelial, glândulas salivares e até mesmo metástases de um tumor mais distante, o carcinoma de células escamosas é o que corresponde a mais de 90% de todos os tipos de cancro orais.

É uma neoplasia que pode estar localizada na região da cavidade oral propriamente dita ou nos lábios, existe um amplo potencial de diferenciação e uma correlação com metástase nos linfonodos (Rivera, 2015).

Uma célula saudável e normal é caracterizada por um controle adequado da sua divisão celular, diferenciação e morte celular programada, visando manter a

homeostase celular. No que diz respeito ao recetor do fator de crescimento epidérmico, seu nível de expressão é cuidadosamente regulado nas células saudáveis, ao passo que nas células cancerígenas ele se encontra superexpresso. Esse recetor tem a capacidade de induzir a transição epitelial-mesenquimal nas células escamosas da cavidade oral (Chamoli *et al.*, 2021).

O Carcinoma Espinocelular Oral, surge do revestimento epitelial da cavidade oral e para realizar um diagnóstico diferencial desta doença, o critério é que a presença de uma invasão das células epiteliais através da membrana basal para os tecidos conjuntivos superficiais. Este mecanismo pode acontecer através de pequenos espaços nas células ou através de ilhas epiteliais (um arranjo de células que se encontram com alguma distância entre elas) e assim progredir para uma infiltração da submucosa ou osso adjacente por meio de um agrupamento de células neoplásicas. Microscopicamente, é comum um componente invasivo com ilhas tumorais aderidas ao epitélio, como demonstrado na figura 2 (Speight *et al.*, 2018).

Ainda de acordo com Speight *et al* (2018), a origem epitelial de um CCE costuma simplificar a sua identificação, visto que o tumor coincide ao epitélio escamoso “normal” do qual surge, servindo de base para o esquema de classificação criado por Broders em 1920, legitimada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que consiste em classificar os tumores como bem, moderadamente mal diferenciados ou indiferenciados, sendo os cancros de boca na sua maioria (60%) moderadamente diferenciados. Quando é considerado bem diferenciado (Figura 2), apresenta uma quantidade significativa na produção de queratina, estratificação e ao redor das ilhas tumorais, uma camada de células basais, também identifica-se *rete pegs* (extensões epiteliais projetadas na mucosa) que impulsionam os tecidos conjuntivos adjacentes e os moderadamente diferenciados apresentam menor queratização e uma atipia citológica é frequentemente identificada, revalando um pleomorfismo nuclear e celular em larga escala, com a presença de núcleos hipercromáticos.

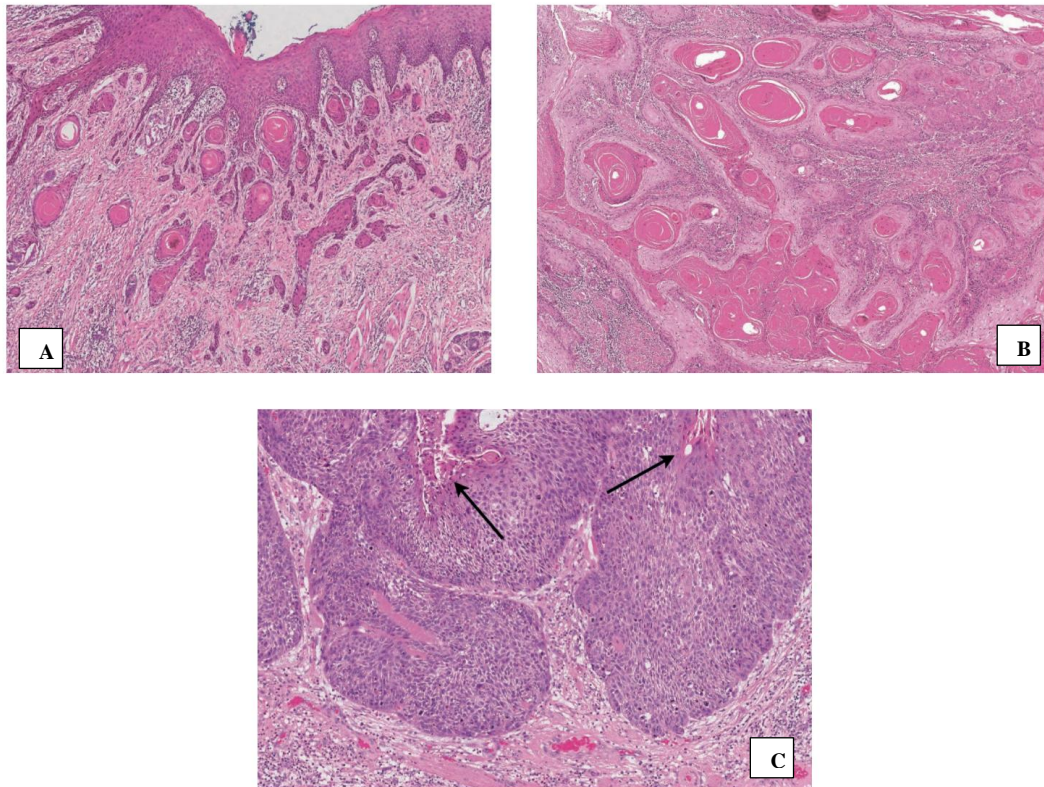


Figura 2 – Vista histológica do Carcinoma de Células Escamosas Oral. A e C são moderadamente diferenciadas, com ilhas tumorais de origem epitelial pequenas áreas de queratinização (setas) e B é bem diferenciado, possui uma camada basal visível e queratinização central proeminente. Fonte: Speight *et al.* (2018)

Ao longo da progressão da doença, as células imunitárias e as citocinas podem ser divididas em dois grupos distintos: a componente pró-tumoral e a componente anti-tumoral (Figura 3). Foi identificado que células imunitárias específicas, como as células T PD-1+ e CTLA4+ e os macrófagos associados ao tumor (TAM), ativam múltiplas vias e contribuem para a progressão do tumor. Da mesma forma, as células imunitárias que contribuem para a resposta anti-tumoral, como as células T auxiliares do tipo 1 (Th1) e as células *Natural Killer* (NK), também estão incluídas (Sun *et al*, 2021).

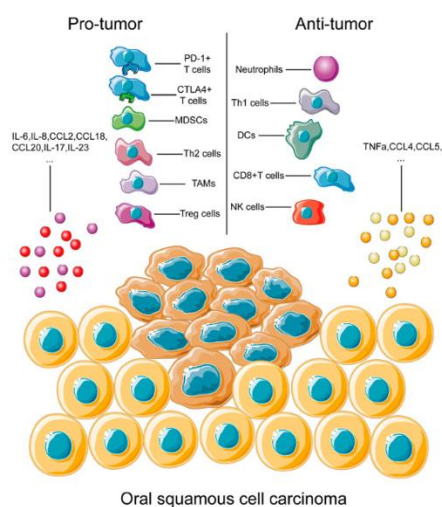


Figura 3 - Células imunitárias e citocinas associadas à progressão do CCE Oral. Fonte: Sun *et al.* (2021)

Este tipo de cancro é considerado de tratamento complexo devido ao envolvimento de estruturas funcionais e também ao impacto estético que cada lesão pode causar, visto que o tratamento desses tumores podem afetar a fala, a deglutição e também como somos vistos perante a sociedade, posto que a estética facial e oral prejudicada pelo processo da doença ou do seu tratamento, causa um impacto na autoestima do paciente (Wong *et al.*, 2018).

A condução dos casos de cancro oral deve ser feita com uma equipa multidisciplinar da área de atuação de cabeça e pescoço, como por exemplo cirurgiões orais e maxilofaciais, médicos oncologistas, fisioterapeutas, terapeutas da fala, cirurgiões plásticos para casos de reconstrução, psicólogos, dentre muitos outros. (Wong *et al.*, 2018). Ainda segundo Wong (2018), os profissionais da área da saúde, nomeadamente os médicos dentistas, desenvolvem um papel elementar na gestão desde a orientação dos pacientes sobre os riscos até a deteção inicial da doença, tratamento e monitorização, otimizando todo o processo terapêutico e impactando a sua qualidade de vida e o seu prognóstico.

A cavidade oral apresenta facilidade de acesso e exame. A triagem visual auxilia na identificação de características clínicas em indivíduos assintomáticos, o que possibilita o diagnóstico precoce e melhor tratamento. Este método de triagem pode resultar num subdiagnóstico ou má interpretação, e para confirmação do

diagnóstico de CCE, a triagem visual é seguida de um diagnóstico histopatológico da biópsia tumoral (Chamoli *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas são muito variadas, mas costumam estar frequentemente associadas ao tumor primário, a partir do momento em que uma lesão oral inicialmente de tratamento comum dura mais de 2 a 3 semanas na cavidade oral do paciente deve-se realizar um exame mais profundo na cavidade oral do paciente para o diagnóstico diferencial dessa lesão, analisando as suas características e seu potencial de malignidade (Wong *et al.*, 2018).

As lesões dos carcinomas orais mais frequentes encontradas em ambiente clínico são lesões ulcerosas, problemas periodontais mais graves com sujeição à mobilidade dentária, sangramento e também uma queixa de sintomatologia dolorosa. A partir do momento em que uma lesão é considerada uma possível indicação de cancro oral, é indicado a documentação da lesão, desde as principais características como a localização e tamanho (Wong *et al.*, 2018) (Walsh *et al.*, 2013).

As lesões chamadas de lesões brancas ou leucoplasias, estão associadas a diversos diagnósticos, como líquen plano, o que exige uma análise histopatológica da lesão para descartar a possibilidade de uma lesão maligna. Já as lesões eritematosas (avermelhadas e inchadas) atualmente, em 50% dos casos em que é submetida uma amostra de uma lesão eritematosa para exame de biópsia, essa análise é positiva para um diagnóstico de cancro oral. Apesar de não ser muito frequente, as lesões de cancro da cavidade oral também podem apresentar-se lesões císticas ao redor das unidades dentárias, sendo indicado exames radiológicos para fazer um melhor diagnóstico (Wong *et al.*, 2018).

Os principais fatores de risco associados são o uso de tabaco e consumo de álcool. Esse tipo de cancro é considerado de bom prognóstico quando se é identificado precocemente, mas devido à desinformação sobre os cuidados em saúde oral e falta de divulgação do processo de prevenção deste tipo de cancro, o tratamento tardio tem se tornado um grande problema (Montero, 2015).

2.1.2 Etiologia e Fatores de Risco

O cancro oral é caracterizado por ser uma doença que afeta tecidos da boca e garganta e possui uma relação com diversos fatores de risco. Neste subtópico será abordado a etiologia do cancro oral e também os principais fatores associados ao aumento da probabilidade do seu desenvolvimento. Desde o tabagismo e o consumo excessivo de álcool até a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e outras condições médicas, serão discutidos os fatores de risco específicos para o carcinoma de células escamosas. A compreensão da etiologia e dos fatores de risco do cancro oral é fundamental para a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento bem-sucedido dessa doença potencialmente letal.

O carcinoma oral apresenta uma maior incidência no sexo masculino, ocorrendo tipicamente após a quinta década de vida. Cerca de 1,5% dos pacientes diagnosticados desenvolvem um segundo tumor primário sincrónico. Adicionalmente, tumores metacrónicos surgem em 10% a 40% dos casos na primeira década após o tratamento do carcinoma primário, tornando imperativo uma atenção pós-terapêutica regular e incentivar o doente a realizar alterações no estilo de vida para prevenção secundária (Montero *et al*, 2015).

Estudo realizado por Irfan *et al* (2020) aponta para a relação entre o cancro e alterações nas comunidades microbianas humanas. Cerca de 13% dos casos globais do cancro pelo mundo estão sendo atribuídos à presença de agentes infecciosos, por promoverem o cancro através de mecanismos genéticos. Outros fatores ambientais devem desempenhar um papel essencial no desenvolvimento e progressão do CCE, entre eles o papel do microbioma como fator de risco que está apenas começando a ser considerado.

Atualmente o principal vírus humano relacionado ao carcinoma oral de células escamosas é o papiloma vírus humano (HPV). O papel etiológico desses agentes patogénios no carcinoma oral de células escotomas tem sido amplamente investigado há mais de três décadas (Hardefelt *et al.*, 2014). Nesta perspetiva, alguns estudos mostram que a infecção pelo HPV, no subtipo 16/18 aumenta o risco de CCE em até três vezes (Irfan *et al.*, 2020). Apesar da sua importância, os casos de CCE não relacionados com o HPV representam a grande maioria dos casos de cancro oral (Venugopal *et al.*, 2017).

A periodontite é uma patologia de carácter crónica e inflamatória que pode aumentar o risco de desenvolvimento de CCE oral. É uma inflamação na cavidade oral causada por alterações no microbioma, desencadeando a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e a TNF- α , sendo associada à carcinogénese desencadeada por micróbios. Observa-se ainda que membros dos géneros *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* e *Prevotella* eram mais abundantes em tecidos periodontais e cancerosos (Galvão-Moreira *et al.*, 2015)(Karmakar *et al.*, 2020).

Por meio de uma análise de metatranscriptoma de amostras de CCE realizado por Yost *et al.* (2018), foi descrito que a *Fusobacterium* apresentou um número estatisticamente significativo de transcritos em locais tumorais, indicando uma maior atividade desse grupo de organismos no cancro. Além disso, ao analisar as assinaturas tumorais do microbioma oral, atividades metabólicas, como transporte de ião ferro, foram encontradas com grandes alterações nas amostras tumorais em comparação com os controlos saudáveis.

A infeção pelo papilomavírus humano (HPV) é responsável por dois a oito por cento dos casos de cancro oral de células escamosas. São vírus de DNA circular *non-enveloped*, com dimensões de 52 a 55 nm, envoltos por uma cápsula de proteína. O subtipo HPV16/18 expressa as oncoproteínas E6 e E7, que promovem a inativação de genes supressores de tumor (TSGs) essenciais, resultando numa proliferação celular descontrolada e formação do cancro (Hübbers *et al.*, 2015).

O carcinoma de células escamosas da boca (CCE) é um processo complexo e progressivo. A figura 4 é uma ilustração esquemática do processo de formação tumoral. As células epiteliais normais da mucosa oral são expostas a diversos fatores de risco, o que culmina numa transição epitélio-mesenquimal (EMT). Essa EMT possibilita que as células epiteliais adquiram características mesenquimais, tais como maior produção de componentes da matriz extracelular (MEC), migração, invasão, angiogénese, linfogénese e supressão da apoptose (Chamoli *et al.*, 2021).

Outras variedades celulares, tais como os fibroblastos e as células do sistema imunitário, contribuem para o microambiente do carcinoma, pois um estado inflamatório subjacente no tecido oral promove respostas específicas relacionadas com o stress que favorecem o desenvolvimento da doença, como autofagia que é um processo intracelular de degradação que permite às células do cancro sobreviverem em condições de stress, decompondo os componentes celulares ao aprisioná-los em vesículas denominadas autofagossomas, que se fusionam com os lisossomas (Peña-Oyarzún *et al.*, 2020).

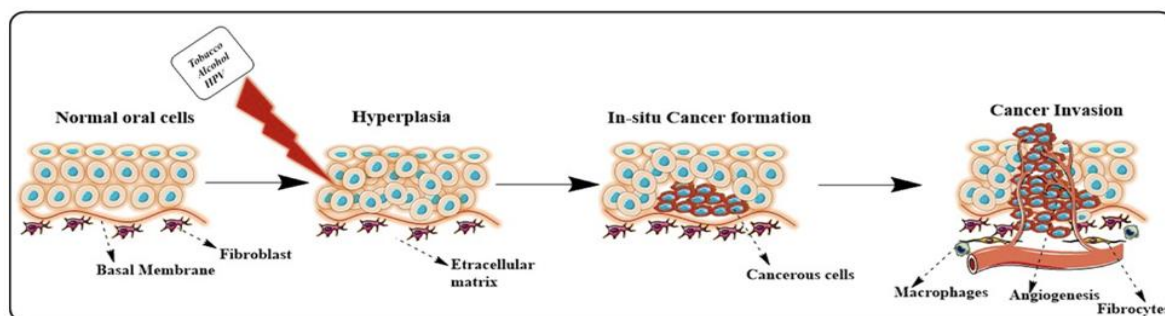


Figura 4 - Ilustração esquemática do cancro. Fonte: Chamoli *et al.* (2021)

Deste modo, indivíduos que fumam apresentam uma probabilidade 8,4 vezes maior de desenvolver CCE em comparação com os não fumadores. Utilizadores de produtos de tabaco sem fumo têm uma probabilidade de 5 a 7 vezes maior de CCE do que os não utilizadores. O fumo, os produtos de tabaco sem fumo e os produtos para mascar, como as folhas de bétel, contêm produtos químicos cancerígenos, aumentando, assim, as hipóteses de CCE nos utilizadores (Lin *et al.*, 2011) (Coppe *et al.*, 2008).

O tabaco além de causar uma alteração na temperatura do local por meio do calor, também contém diversas moléculas consideradas carcinogénicas, como os hidrocarbonetos e nitrosaminas. O período em que o consumo de tabaco foi realizado é proporcional ao risco do paciente ter um cancro oral, mas pode ser reduzido em até 50% a partir do momento em que existe uma cessação desse consumo (Montero *et al.*, 2015).

O álcool também é classificado como carcinogénio de acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro (IARC) em pesquisa realizada no ano de 2012. O seu consumo tem sido associado a um aumento do risco de cancro na

cavidade oral, faringe, laringe, esófago, fígado, cancro colorretal e de mama em mulheres. O possível mecanismo de carcinogénese associado ao álcool é relacionado a enzima álcool desidrogenase (ADH) oxida o etanol em acetaldeído, um metabólito intermediário que reage com o DNA e forma adutos de DNA. Esses adutos causam mutação ou inibem a síntese de DNA, induzindo assim o cancro (Grewal *et al.*, 2012).

Mesmo se comportando como um fator de risco independente, o álcool quando ingerido simultaneamente com o tabaco, desencadeia uma sinergia entre ambos, ocasionando um aumento em até 35 vezes no risco de desenvolvimento de cancro oral de células escamosas (CCE). Ademais, o etanol possui a capacidade de atuar como um solvente para vários carcinogénios, potencializando a absorção de diversas substâncias químicas através das células orais (Hashibe *et al.*, 2007).

A exposição a agentes cancerígenos derivados de fatores de risco induz lesões potencialmente malignas, caracterizadas por alterações morfológicas nas camadas internas do epitélio próximas à membrana basal, que progredem para as camadas mais superficiais (Figura 5). O epitélio normal, composto por queratinócitos, repousa sobre uma membrana basal que o separa do tecido conjuntivo, contendo fibroblastos, células imunitárias e vasos. A exposição contínua a agentes cancerígenos leva ao desenvolvimento do Carcinoma Espinocelular Oral, afetando geneticamente e morfológicamente todas as camadas epiteliais, enquanto a interação entre as células do tecido conjuntivo e as do carcinoma promove o crescimento e a possibilidade de metástase da doença (Peña-Oyarzún *et al.*, 2020).

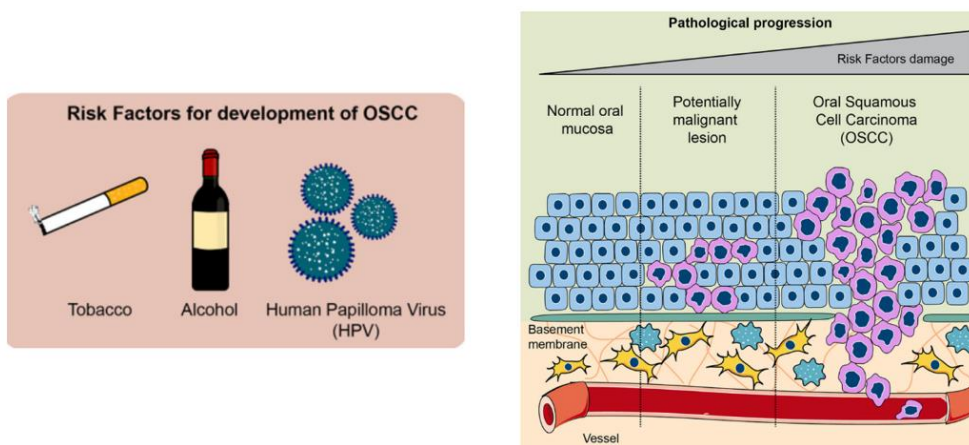


Figura 5 – À esquerda: os principais factores de risco envolvidos no desenvolvimento e progressão do CCE Oral. À direita: desenvolvimento do carcinoma oral a partir de um epitélio oral normal. Fonte: Peña-Oyarzún *et al.*(2020)

Dada os diversos fatores etiológicos que permeiam o desenvolvimento do cancro oral, observa-se tendência crescente nos diagnósticos desta patologia mundialmente. Os estudos descrevem as relações entre o processo de adoecimento pelo CCE e aspetos socio-demográficos, como idade e sexo (GLOBOCAN, 2020). A figura 6 apresenta de forma didática esta incidência no mundo.

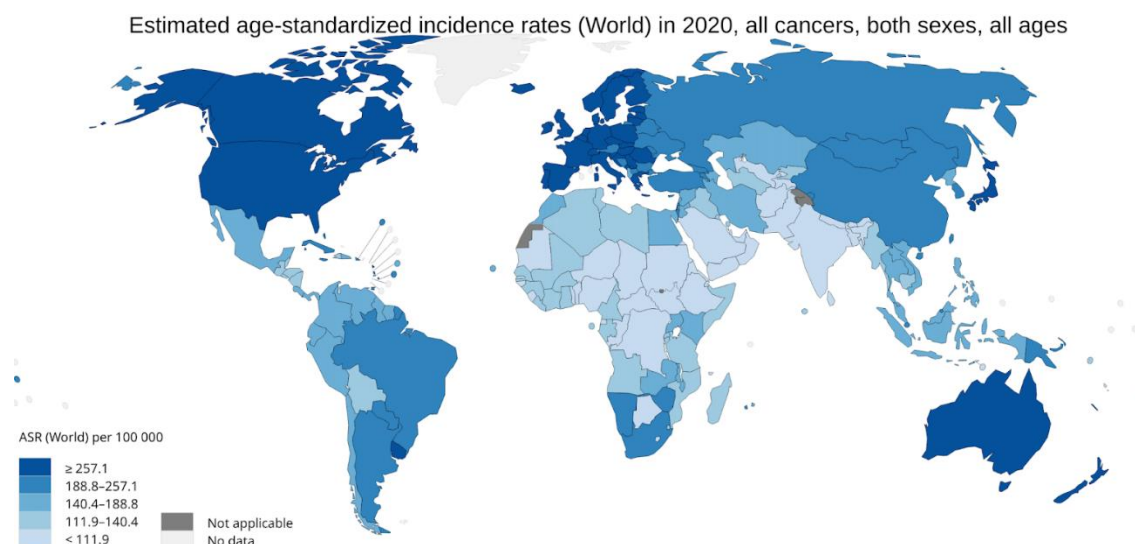


Figura 6 - Incidência mundial de cancro da cavidade oral entre ambos os sexos por idade. Fonte: GLOBOCAN (2020)

2.1.3 Panorama Mundial do Cancro Oral

Nos últimos anos, observa-se um crescimento no número de casos de cancro no mundo. Em 2020, estima-se que 18,1 milhões de pessoas foram diagnosticadas com cancro, assumindo uma taxa geral de 190 indivíduos com carcinoma, de ambos os sexos, em uma amostra de 100.000 pessoas. Em um comparativo entre os sexos, a população masculina assumiu maior rácio (206,9 a cada 100.000). (WCRF, 2020).

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC-GLOBOCAN) em parceria com Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020 realizou uma pesquisa onde Portugal se encontrava na 27^o posição dos países com novos diagnósticos (593 a cada 100.000).

Em contraponto, a *World Cancer Research Fund International* (WCRF) através dos dados coletados também no ano de 2020, aponta para a maior incidência no continente europeu dos casos de cancro. Neste levantamento, a Dinamarca assumiu o maior valor numérico para os diagnósticos em ambos os sexos (uma taxa de 334,9 por 100.000) e este país também apresenta predominância no sexo feminino. Assumindo uma proporção de 328,3 a cada 100.000, Portugal encontra-se 35^o lugar no *ranking* de incidência para ambos os sexos, com um índice de 255 a cada 100.000 pessoas.

Conforme avaliado pela *Eurostat* (Centro Estatístico da União Europeia), em 2019, os três principais países da Europa com maiores índices de mortalidade devido ao cancro foram a Eslovénia, Irlanda e a Dinamarca. Ao separar por sexos, o país com maior índice entre os homens foi a Eslovénia com uma percentagem de 35,6% e entre as mulheres foi a percentagem de 29,2% na Irlanda.

As tipologias de cancro com maior taxa de incidência pelo mundo em ambos os sexos, de acordo com a WCRF, em 2020 (Tabela 1) foram o de mama, de pulmões e o colorretal juntamente com a próstata (12.5%,12.2% e 10.7% entre todos os tipos de cancro). Ao comparar os tipos de cancro com maior incidência entre os sexos encontram-se diferentes rácios, em mulheres a tipologia principal é o de mama, assumindo 25.8% entre todos os tipos de cancro e em homens é o cancro de pulmão com 15.4%.

Tabela 1. Incidência Global do cancro em ambos os sexos, em 2020 pela WCRF.

Rank	Tipo de cancro	Percentagem entre todos os tipos de cancro (%)
1	Mama	12.5
2	Pulmão	12.2
3	Colorretal	10.7
4	Próstata	7.8
5	Estômago	6.0
6	Fígado	5.0
7	Cérvix Uterino	3.3
8	Esôfago	3.3
9	Tireóide	3.2
10	Bexiga	3.2
11	Linfoma Não-Hodgkin	3.0
12	Pâncreas	2.7
13	Leucemia	2.6
14	Rim	2.4
15	Útero	2.3
16	Lábio, Cavidade Oral	2.1

Fonte: *World Cancer Research Fund International - WCRF (2020)*

De acordo com a GLOBOCAN no ano de 2020, demonstra a distribuição dos três tipos de cancro com mais incidência na Europa, relatando que os mais frequentes foram os cancros de mama, pulmão e colorretal em conjunto com a próstata, estando de acordo com os dados apresentados também pela WCRF.

Ao analisar mundialmente a ocorrência do cancro da cavidade oral, a WCRF relata que em 2020 os cancros de lábio, cavidade oral, hipofaringe, orofaringe e laringe (também chamados de cancro oral e de boca) são os 16º tipos de cancro mais comuns no mundo (8.0 a cada 100.000 pessoas), acometendo principalmente o sexo masculino (12.9 a cada 100.000 homens) e os três países com maior incidência no mundo foram Papua-Nova-Guiné, Bangladesh e Romênia (25.7, 21.0 e 17.2 a cada 100.000 indivíduos).

Na Europa, segundo a GLOBOCAN em 2020, os três principais países com maior incidência do cancro de boca e lábios foram a Irlanda, a Dinamarca e a Holanda, contradizendo os dados encontrados na WCRF (2020), onde os 3 principais países europeus são Romênia, Hungria e Eslováquia.

Em Portugal, de acordo com a análise de 2012 feita pela GLOBOCAN, Portugal ocupava o segundo lugar do continente Europeu com maior incidência do cancro de boca e lábios, tendo números superiores nos indivíduos do sexo masculino (aproximadamente 23,73 a cada 100.000 indivíduos). Este dado é contradito por novos números publicados pela mesma instituição em 2020 que demonstram que Portugal agora ocupa a 7ª posição (5.3 a cada 100.000 indivíduos) no *ranking* europeu.

2.2 Diagnóstico do Carcinoma Oral

Existe um grupo de condições e doenças orais denominados de lesões epiteliais orais, potencialmente malignas que costumam ser lesões pré carcinoma, como por exemplo a leucoplasia, eritroplasia, fibrose submucosa e o líquen plano. Na generalidade, quando diagnosticadas precocemente, as lesões potencialmente malignas não evoluem para um quadro de cancro, mas cabe ao profissional conhecer essas irregularidades e avaliar cada quadro (Villa *et al.*, 2011).

A leucoplasia oral, conforme apresenta a figura 7, é uma mancha branca na mucosa oral que não pode ser removida e não está associada a uma histologia específica. Essa lesão não indica a presença ou ausência de displasia epitelial. A prevalência da leucoplasia é de 1-3% e é mais comum em homens entre 50 e 70 anos de idade. As áreas mais afetadas são a mucosa alveolar, bucal, palato, língua e assoalho da boca. Estas alterações podem ser classificadas em dois grupos: homogêneas e não homogêneas. As últimas possuem características distintas, como serem papilares ou nodulares, e apontam para um maior potencial de malignidade, o que pode ser identificado através de exame clínico. (Warnakulasuriya *et al*,2007).



Figura 7 - Lesão branca (leucoplasia verrucosa) em mulher na região direita da boca e área eritroplásica em região posterior de palato duro. Fonte: Adaptado de: Villa *et al.* (2011)

Já a eritroplasia é uma lesão vermelha bem definida, com uma textura aveludada e é muito menos comum do que a leucoplasia. Nesta alteração, as principais áreas afetadas são o palato mole, a língua e o assoalho da boca, e estão associadas a um alto risco de desenvolvimento de cancro. O ideal é que seja feita uma biópsia do local e, em seguida, a remoção completa das lesões que apresentem displasia grave no exame histopatológico (Wetzel *et al.*, 2020).

A lesão eritroplásica da figura 7, do lado direito, conforme apresentou Villa *et al* em 2011, revelou no exame histopatológico posterior, uma displasia severa e um carcinoma localizado.

Não obstante a facilidade do autoexame e do exame físico, frequentemente os pacientes apresentam-se com doença em estágio avançado. É imperativo que o profissional da medicina dentária realize uma avaliação completa da cabeça e

pescoço em pacientes com suspeita de cancro oral. A inspeção visual e palpação permitem uma primeira impressão da extensão da doença, da dimensão do tumor, da presença de invasão óssea ou lesão cutânea, mas não é considerado um diagnóstico diferencial. (Montero *et al.*, 2015).

Ainda de acordo com Montero (2015), o sistema mais aceite para realizar o estadiamento clínico dos tumores da cavidade oral é o sistema TNM. Os seus elementos básicos são o tamanho do tumor e se há invasão de estruturas mais profundas e também define características da lesão primária e a avaliação de metástases, analisando se estão em estágio avançado ou não. Ao se avaliar o paciente, é fundamental registar o estágio clínico TNM no primeiro encontro e atualizá-lo à medida que a avaliação progride.

A etapa inicial do diagnóstico consiste em realizar uma biópsia. Para lesões acessíveis, é possível realizar uma biópsia adequada utilizando pinças de punção, agulha central ou aspiração por agulha fina. Contudo, algumas lesões podem exigir um procedimento de biópsia mais invasivo, podendo até ser um procedimento sob anestesia geral para acesso a lesões localizadas posteriormente ou para auxiliar o exame físico limitado pela dor e trismo (Montero *et al.*, 2015).

Em quase todas as circunstâncias, o método de biópsia incisional é preferível, uma vez que permite a colheita de uma amostra na margem da lesão, juntamente com tecido não afetado pela doença, a uma profundidade adequada para que o patologista possa avaliar a invasão tumoral através da lâmina própria, tecido conjuntivo da mucosa. Para o diagnóstico de outras neoplasias malignas na cavidade oral, como o linfoma, pode ser necessário não apenas a análise histopatológica da amostra de tecido em formalina, mas também o envio de tecido fresco para testes adicionais, como a citometria de fluxo (Wong *et al.*, 2018).

Podem ser utilizados métodos auxiliares de diagnóstico, como o azul de toluidina (Figura 8) ou a visualização direta de fluorescência, e auxiliar o clínico na identificação do local mais significativo para a realização da biópsia. No caso de lesões mucosas, estas devem apresentar, no mínimo, 4-5 mm de diâmetro e profundidade, devido à presença de um epitélio espessado, característico dessas lesões. Em caso de lesão ulcerada, é recomendado incluir uma área de epitélio intacto adjacente (Kumaraswamy *et al.*, 2012).

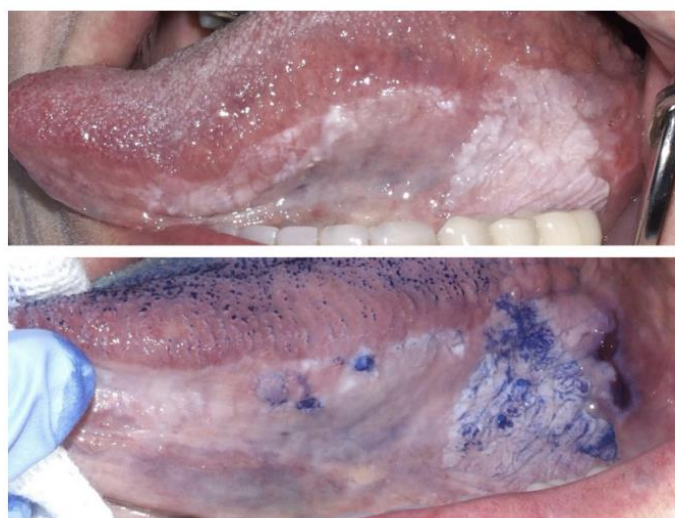


Figura 8 - Leucoplasia na borda esquerda da língua, com a aplicação de coloração com azul de toluidina revelou vários focos de displasia epitelial suspeita.

Fonte: Villa *et al* (2011)

Verificou-se que, devido a mudanças bioquímicas e estruturais no estroma e no epitélio da cavidade oral durante o início e progressão do cancro oral, ocorrem alterações nas características morfológicas do tecido neoplásico. Estas alterações podem ser consideradas como assinaturas moleculares. Uma vez que aparecem nas fases iniciais do cancro oral, essas assinaturas moleculares podem ser detetadas por sistemas de biópsia, como fluorescência endógena e exógena, evitando a realização de alguns procedimentos mais invasivos (Olivo *et al.*, 2011).

A técnica citopatológica, que analisa células isoladas por meio de raspagem, esfregaço ou aspiração, confirmou o diagnóstico histopatológico - que analisa o tecido completo - em 83,1% dos casos de carcinoma oral de células escamosas. Observou-se uma boa consonância diagnóstica entre os métodos histopatológicos e citopatológicos. Adicionalmente, a citopatologia apresentou pelo menos uma

suspeita de lesão maligna em 95,3% dos casos analisados por Fontes *et al* em 2013.

É importante destacar que a detecção do tumor pode ser dificultada pela propensão a *field cancerization*, que pode gerar lesões multicêntricas não perceptíveis clinicamente. Portanto, é comum que sejam realizadas biópsias cirúrgicas em lesões benignas, com a necessidade de múltiplas biópsias de acompanhamento na maioria dos casos. É válido ressaltar que a realização de biópsias cirúrgicas pode acarretar desvantagens, como o medo e o estresse do paciente (Acha *et al.*, 2005).

Uma nova ferramenta baseada na reprogramação ou reconfiguração metabólica possibilita a identificação de biomarcadores tumorais. Onde é realizado uma análise que pode incluir a alteração da absorção e utilização da glicose, aminoácidos e lípidos, alterações características dos cânceros (Figura 9). Observou-se que as células do CCE favorecem a glicólise, mesmo em condições de oxigênio adequado, aumentando a produção de lactato, o que pode ser monitorizado através da atividade da enzima LDH no soro e na saliva (Wang *et al.*, 2022).

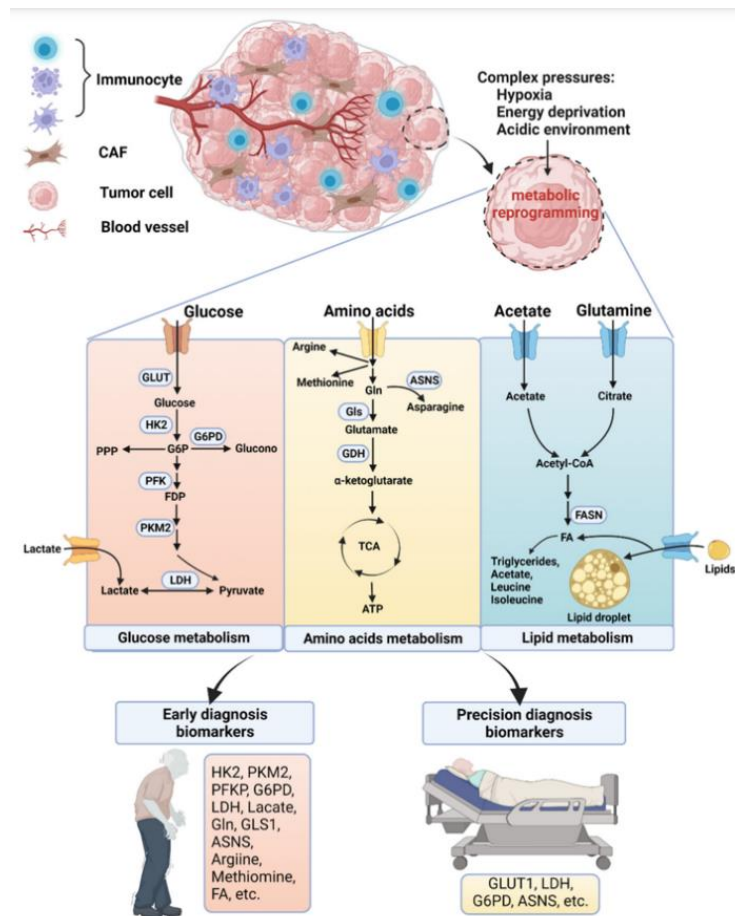


Figura 9: A monitorização de alterações no metabolismo celular como meio de diagnóstico. O CCE responde a complexas pressões com uma reprogramação metabólica que afeta o metabolismo da glucose, lípidos e aminoácidos. Siglas: CAF (Fibroblasto Associado a Cancro); LDH (Lactato Desidrogenase); Gln (Glutamina); ASNS (Asparagina Sintetase); Gls (Glutaminase); GDH (Glutamato Desidrogenase); TCA (Ácido tricarboxílico); ATP (Adenosina Trifosfato); FA (Ácido Graxo); FASN (Ácido Graxo Sintase).
 Fonte: Wang *et al.* (2022)

Após estabelecido o diagnóstico tecidual, o médico responsável pelo tratamento agendará os exames de imagem adequados para estadiar radiologicamente o tumor, isto é, para avaliar as dimensões do tumor primário e a invasão de estruturas adjacentes, o envolvimento dos linfonodos cervicais e a presença de metástases à distância (Wong *et al.*, 2018)

A utilização de imagens radiográficas é de extrema importância na avaliação da relação do tumor com o osso adjacente, assim como na avaliação dos linfonodos

regionais. Para esta finalidade, a tomografia computadorizada (TC) é considerada o exame mais indicado para a avaliação óssea e ganglionar, sendo ainda mais adequado em situações onde ocorre um envolvimento cortical precoce e a disseminação nodal extracapsular. Ainda assim, a imagem radiográfica provida pela ressonância magnética (RM) é capaz de fornecer informações acerca do envolvimento de tecido mole e da invasão perineural. (Montero *et al*, 2015)

A figura 10 revela como a ressonância magnética é indicada para a avaliação dos tecidos moles, onde se pode analisar a profundidade e tamanho do carcinoma **localizado entre a língua e o assoalho da boca.**

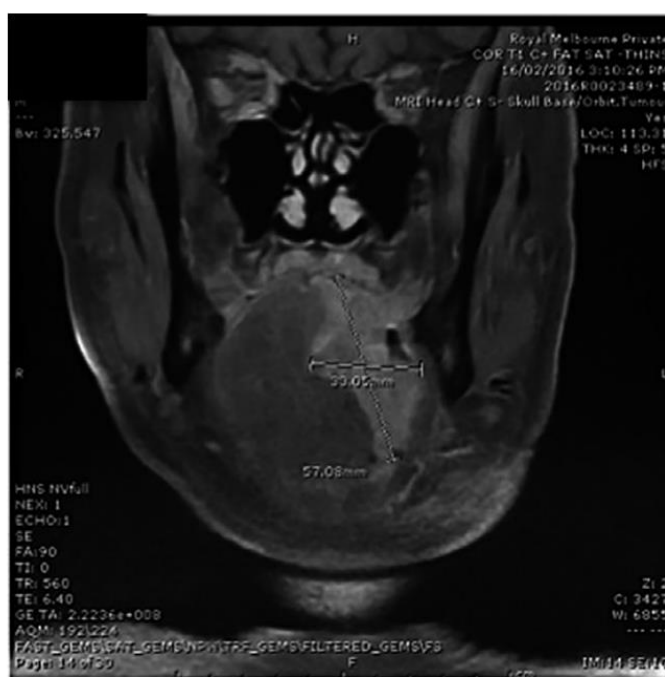


Figura 10 - Corte coronal de uma ressonância magnética. Fonte: Adaptado de Wong *et al.* (2018)

Estudos têm evidenciado a sensibilidade superior do Tomografia por emissão de positrões (PET/CT) em relação aos exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética na identificação de metástases regionais e à distância. É recomendado que os casos de cancro dos lábios e da cavidade oral em estágios avançados sejam avaliados por PET/CT de corpo inteiro, além de TC do tórax, para uma resolução mais precisa de possíveis metástases mediastinais, peri-hilares e pulmonares (Howard *et al.*, 2021) (Sun *et al.*, 2015).

2.2.1 Sinais e Sintomas do Cancro de Boca

A aparência das lesões pré-malignas e dos cancros orais precoces apresentam uma grande variedade. Mesmo que as características clínicas possam sugerir uma suspeita, é imprescindível realizar a biópsia da lesão para obter um diagnóstico definitivo. A boa qualidade da amostra, informações clínicas adequadas e interpretação correta dos resultados são cruciais para a correta diferenciação da doença (Kumaraswamy *et al.*, 2012).

Segundo o *guideline* para deteção precoce do cancro oral lançado pelo colégio de cirurgia dentária da *British Columbia* em 2008, a deteção precoce e o tratamento das lesões pré-malignas é indispensável na redução da mortalidade pelo carcinoma oral de células escamosas. Sabe-se que uma boa inspeção clínica consegue detetar até 99% dos casos de cancro oral, induzindo para processo de diagnóstico e tratamento da doença. No entanto, juntamente com as lesões, também aparecem sinais e sintomas indicativos desta patologia.

Os sinais e sintomas mais comuns do cancro da mucosa oral incluem a presença de anomalias visíveis na textura e superfície da mucosa, apesar de poderem ser totalmente assintomáticos na fase inicial. Alguns dos sinais a ter em conta são o aparecimento de úlceras ou dor persistente na boca, modificações locais na aparência e na consistência da mucosa oral, ocorrência de manchas brancas, vermelhas ou mistas, presença de uma placa elevada, aparecimento de um nódulo ou um crescimento persistente na região de mucosa e a presença de uma área de sangramento localizada na mucosa oral (Walsh *et al.*, 2013).

O cancro invasivo de células escamosas da cavidade oral é muitas vezes precedido pela presença de alterações pré-malignas clinicamente identificáveis na mucosa oral. À medida que o cancro se desenvolve, o paciente pode notar a presença de uma úlcera que não cicatriza. Sintomas em fases mais avançadas incluem hemorragia, mobilidade dentária, dificuldade em usar próteses, dificuldade em engolir (disfagia), dificuldade em falar (disartria), dor ao engolir (odinofagia) e desenvolvimento de um nódulo no pescoço (Neville *et al.*, 2002).

É importante avaliar de forma mais aprofundada as lesões suspeitas. como sugerido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), deve ser realizada biópsia de

qualquer lesão mucosa persistente por mais de duas semanas, mesmo após a remoção de possíveis irritantes locais (ex: dentes fraturados, próteses dentárias mal ajustadas, aparelhos dentários, placa bacteriana) (Rethman *et al*, 2010).

Os locais mais frequentes da doença geralmente aparecem no lado mole do palato e na região tonsilar, embora possam se originar na base da língua. Esses tumores predominantemente são descobertos em estágios mais avançados do que os cancros orais anteriores, sendo necessário uma orientação sobre os sinais e sintomas pré-malignos (Neville *et al*, 2002).

A patofisiologia da dor associada ao cancro é complexa e pode envolver mecanismos inflamatórios, neuropáticos e tumorigénicos. A dor pode decorrer do tumor primário, de lesões metastáticas e diversos outros fatores neurológicos. A dor orofacial pode ser resultado de efeitos tumorais locais e distantes, tais como os carcinomas de células escamosas. Ademais, a dor também pode surgir como uma resposta a procedimentos terapêuticos, tais como radioterapia, cirurgia ou outros tratamentos realizados durante o processo de recuperação (Qaisi *et al.*, 2014).

Segundo Neville *et al* (2002), a presença de dor não é um sinal seguro de que uma lesão oral seja maligna; na verdade, muitos carcinomas orais em estágio inicial não apresentam sintomas ou causam apenas um leve desconforto. Já os tumores mais avançados e maiores costumam ser dolorosos.

A presença de úlceras não cicatrizadas ou a alteração de sintomas podem levar os pacientes a optar por procurar tratamento. Além disso, verificou-se que as hipóteses de encaminhamento tardio a um terapeuta eram significativamente menores em pacientes com lesões no palato em comparação com aqueles com lesões na língua (Seoane-Romero *et al.*, 2012).

Estudos anteriores demonstraram uma relação entre o local primário do envolvimento e o diagnóstico tardio ou diagnóstico em estágios avançados da doença. Por exemplo, os cancros de língua, mucosa bucal e lábios foram relatados como tendo diagnóstico mais precoce em comparação com os cancros de assoalho da boca e retromolares, que são considerados mais avançados (Morellato *et al.*, 2007).

2.2.2 Biópsia e Classificação Histopatológica dos Tumores

O processo de colheita de células ou fragmentos de tecido para diagnóstico é chamado de biópsia. Ela pode ser realizada removendo completamente a lesão (biópsia por excisão) ou retirando apenas uma pequena parte dela (biópsia por incisão).

A citologia aspirativa com agulha fina é o método de biópsia indicado quando não há clinicamente uma lesão de mucosa, como por exemplo quando há a necessidade de realizar uma biópsia em glândula salivar, estrutura que não permite que seja feita biópsia excisional nem incisional (Giorgadze *et al.*, 2015).

É um procedimento considerado simples, rápido e de baixo custo e traz o mínimo de desconforto ao paciente, que permite realizar análises citológicas, mas tem como limitações a possibilidade da amostra recolhida não ser o suficiente para um diagnóstico (Tommola *et al.*, 2019).

As biópsias excisional e incisional são indicadas quando se verificam lesões cutâneas ou mucosas com aparência clínica visível e requerem, em geral, uma avaliação histológica para a obtenção de um diagnóstico definitivo, possibilitando uma melhor compreensão da natureza da lesão e a determinação do tratamento mais adequado (Shanti *et al.*, 2020)(Lazzarotto *et al.*, 2022).

As biópsias incisionais (Figura 11) são geralmente realizadas com um *punch* de 3-4 mm ou bisturi, enquanto as biópsias excisionais (Figura 12) são comumente realizadas com um bisturi, geralmente com lâmina número 15. A técnica de biópsia incisional é recomendada para lesões grandes e suspeitas de malignidade. Em casos de suspeita de malignidade, a preservação das bordas das lesões é importante para uma extirpação oncológica adequada e a requisição do exame histopatológico deve conter as informações do doente (Shanti *et al.*, 2020).

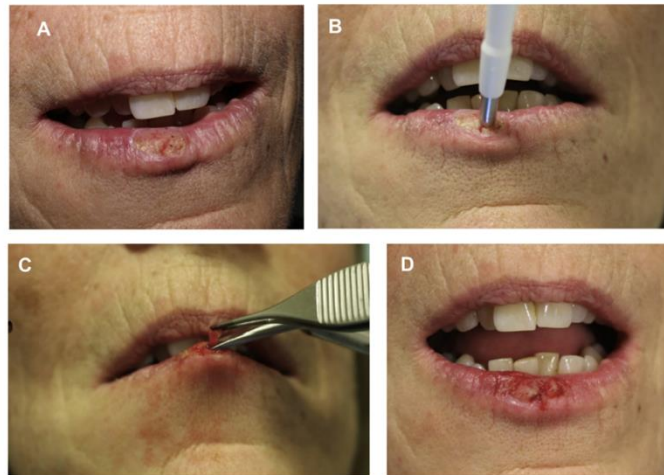


Figura 11 - Procedimento de biópsia incisional. (A) Diagnóstico final de carcinoma de células escamosas em lesão ulcerativa no lábio inferior direito. (B) Realização de biópsia de perfuração com ação firme e torção utilizando punch de 3 mm para cortar através da lesão e camadas mais profundas. (C) Amputação do espécime de tecido utilizando tesoura. (D) Reaproximação das bordas do tecido com o uso de sutura Vicryl (poliglactina 910) 3-0. Fonte: Shanti *et al.* (2020)

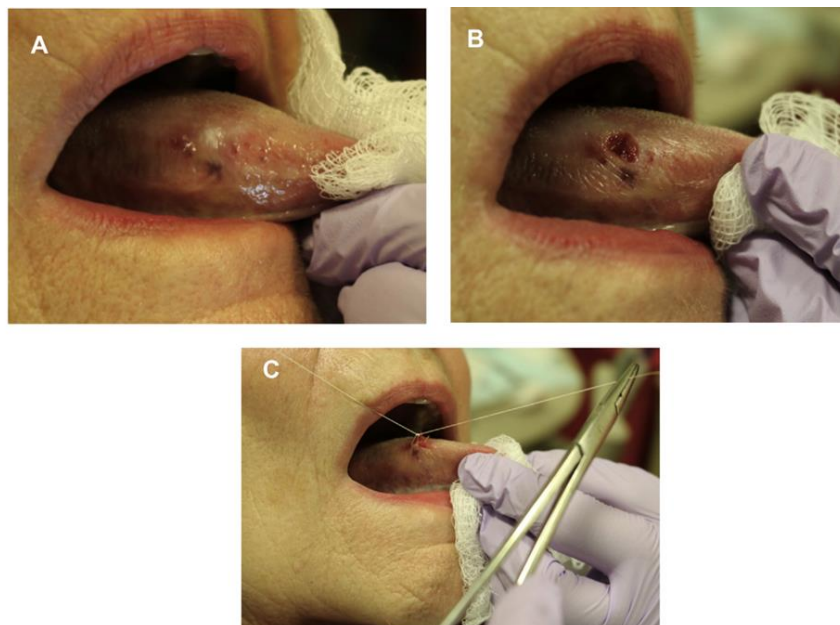


Figura 12 - Procedimento de biópsia excisional. (A) Ocorrência de uma lesão branca, homogênea e não ulcerada na borda lateral da língua direita que não pode ser removida por raspagem. (B) Após a realização da biópsia com técnica de incisão elíptica utilizando bisturi #15, foi observado um defeito na língua. (C) Foi utilizada sutura Vicryl 3-0

(poliglactina 910) para reaproximar as bordas do tecido afetado pela biópsia. Fonte: Shanti *et al.* (2020)

O carcinoma de células escamosas compartilha o mesmo sistema de estadiamento, chamado de TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*), que foi criado em 1943 por Pierre Denoix e foi adotado como classificação oficial pela União Internacional Contra o Cancro em 1950 e até o momento já passou por 8 atualizações (Asare *et al.*, 2019) (Mupparapu & Shanti, 2018).

O sistema de classificação TNM para estadiamento do cancro reflete a extensão do crescimento tumoral em todo o corpo e é baseado na avaliação do tamanho do tumor primário (T), envolvimento dos gânglios linfáticos locorregionais (N) e metástases à distância (M). É importante ressaltar que essa classificação desempenha um papel crucial no planejamento do tratamento, bem como na estimativa do risco de recorrência e na avaliação da sobrevida geral do paciente. Contudo, é importante destacar que a classificação TNM considera exclusivamente a extensão anatômica da doença e não leva em conta outros fatores prognósticos, tais como comorbidades ou tipo de tratamento utilizado (Amangush *et al.*, 2020).

A categoria de Tumor Primário (T), utilizada para avaliar o tamanho e extensão do tumor primário (Tabela 2), é um meio eficaz de identificar os distintos comportamentos biológicos apresentados pelos tumores invasivos e pequenos, levando em consideração a Profundidade de Invasão (PI ou em inglês, *DOI - Depth of Invasion*), dados mais recentes indicam que o DOI é um parâmetro preditivo mais acurado que a espessura do tumor e, além disso, trata-se de uma medida independente da espessura tumoral (Lydiatt *et al.*, 2017).

Tabela 2**Categoria T e seus critérios de classificação**

CATEGORIA	CRITÉRIOS
T	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor/igual a 2m com profundidade de invasão (PI) menor/igual a 5 mm
T2	Tumor menor/igual a 2cm com PI maior que 5mm e menor que 10mm ou tumor maior que 2cm e menor que 4cm com PI menor ou igual a 10mm
T3	Tumor maior que 4cm ou qualquer tumor com PI maior que 10mm
T4	Doença moderadamente avançada ou muito avançada
T4a	Doença moderadamente avançada: tumor (lábio) invade através do osso cortical ou envolve o nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele da face (ou seja, queixo ou nariz); tumor (cavidade oral) invade apenas estruturas adjacentes (por exemplo, através do osso cortical da mandíbula ou maxilar, ou envolve o maxilar ou pele da face)
T4b	Doença muito avançada; tumor invade o espaço mastigatório, placas pterigóides, ou base do crânio e/ou enclausura a artéria carótida interna.

Fonte: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)

Já a categoria *Node* (N) classifica o envolvimento dos linfonodos no quadro da doença atual, porque este envolvimento pode ser indicativo de uma possível metástase, no carcinoma oral de células escamosas são 40% dos casos, mas entre 5% e 34% desses casos costumam ser metástases cervicais nodais ocultas, que se referem a depósitos de tumor que não são visíveis mas que podem ser identificados por meio de uma análise histológica (Mupparapu *et al.*, 2017).

A disposição anatômica dos linfonodos da região de cabeça e pescoço está representada na figura 13, sendo classificados por níveis.

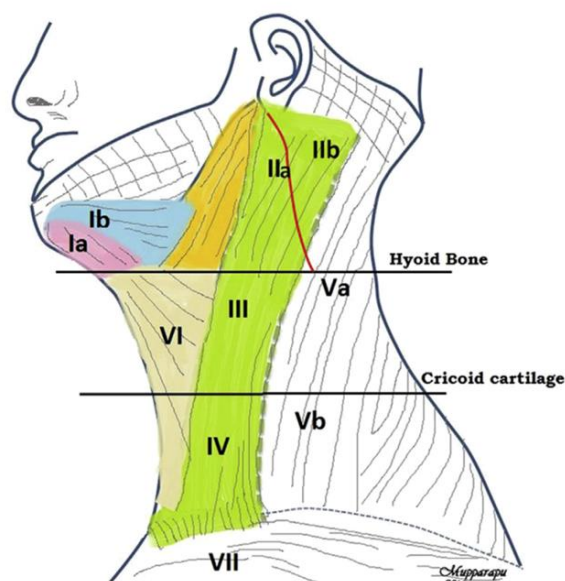


Figura 13 - Representação dos níveis dos linfonodos na região de cabeça e pescoço. Os níveis do osso hióide e da cartilagem cricóide são representados por linhas horizontais. Os linfonodos do nível I estão abaixo do músculo milo-hióideo e acima da margem inferior do osso hióide, bem como nas bordas anterior e posterior das glândulas submandibulares. Os linfonodos do nível II estão na veia jugular interna ou na cadeia cervical profunda, anteriormente ao músculo esternocleidomastóideo e posteriormente às glândulas submandibulares. O nível III está na veia jugular interna, anteriormente ao músculo esternocleidomastóideo e lateralmente à artéria carótida comum e artéria carótida interna. Os níveis IV e V estão na cadeia cervical profunda, abaixo da cartilagem cricóide e na parte posterior do pescoço, respectivamente. O nível VI engloba os linfonodos pré-traqueais e pré-laríngeos, enquanto o nível VII inclui os linfonodos mediastinais superiores. Os níveis I, II e III apresentam maior risco de metástase em cancro da cavidade oral, enquanto os níveis II, III e IV apresentam maior risco em carcinomas da orofaringe, hipofaringe e laringe. Fonte: Desenho reimpresso e legenda adaptada de Mupparapu *et al.* (2017)

A presença ou ausência de metástases linfonodais no CCE da cavidade oral é estadiada de acordo com os critérios apresentados na Tabela 3 e, a 8ª edição do manual de estadiamento incluirá a extensão extracapsular (ECE) na categoria N. A

ECE é definida como a invasão do tumor além da cápsula do linfonodo e nos tecidos perinodais, como demonstrado na figura 14 (Mupparapu *et al.*, 2017).

Tabela 3 - Categoria N e Suas Classificações

CATEGORIA	CRITÉRIOS
N	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem linfadenopatia regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral menor/igual a 3cm e ENE (extensão extranodal) negativa
N2	Metástases em um único linfonodo ipsilateral maior que 3cm, mas menor/igual a 6 cm e sem extensão extranodal; ou em múltiplos nódulos ipsilaterais menores/iguais a 6 cm e sem extensão extranodal; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais menores/iguais a 6 cm e sem extensão extranodal
N3	Metástase em um linfonodo maior que 6 cm e sem extensão extranodal ou em quaisquer linfonodos e extensão extranodal

Fonte: Amin *et al.*, 2017.

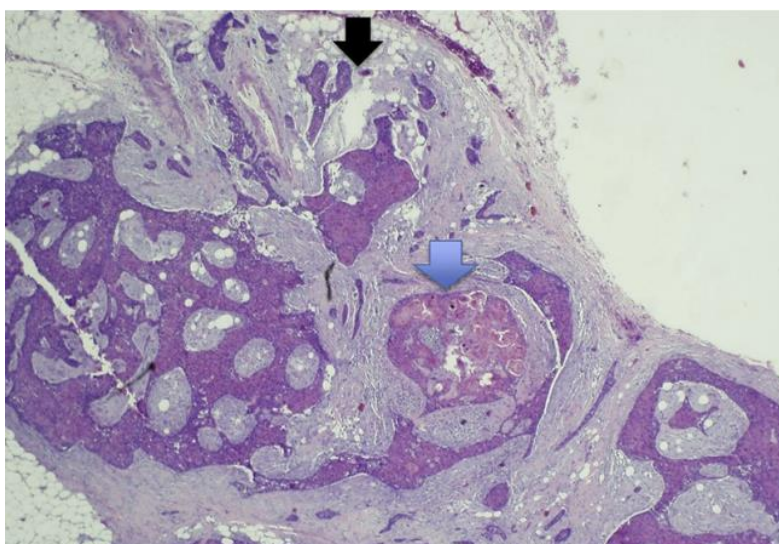


Figura 14 - Linfonodo a ser substituído pelo tumor com ECE na gordura adjacente e sem evidência de tecido linfático remanescente. A seta azul indica a área

onde o linfonodo foi substituído pelo tumor, enquanto a seta preta indica o tumor no tecido adiposo extranodal. Fonte: Foto reimpressa e legenda adaptada de Muppurapu *et al.* (2017)

Por último, é realizada a classificação de acordo com as metástases à distância (M), A classificação avançada de T e N é altamente preditiva para a presença de doença metastática à distância. Os estudos de imagem são a forma mais comum de identificação da doença metastática à distância, que estão correlacionadas com elevada mortalidade, levando ao óbito do paciente em até seis meses após o diagnóstico da doença. A incidência de metástase à distância no carcinoma de células escamosas da cavidade oral é reportada como ocorrendo em 10% a 18% dos pacientes no momento do diagnóstico inicial. Essa classificação é feita por M0, onde representa nenhuma metástase à distância e M1 que demonstra a presença da mesma (Amin *et al.*, 2017) (Mupparapu *et al.*, 2017)

Segundo o oitavo manual do estadiamento do cancro, lançado em 2017 pela AJCC (*American Joint Commission on Cancer*), o estágio clínico é feito a partir da análise das categorias T, N e M e é dividido entre estágio 0 até o estágio IV, conforme apresenta a Tabela 4.

Tabela 4

Estadiamento Clínico Utilizando Método TNM.

ESTÁDIO CLÍNICO	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio 1	T1	N0	M0
Estádio 2	T2	N0	M0
Estádio 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estádio 4a	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Qualquer T	N1	M0

Estádio 4b	Qualquer T T4B	N3 Qualquer N	M0 M0
Estádio 4c	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptado de Amin, M. B *et al.* (2017)

Em relação à classificação histopatológica, a edição atual da Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço da Organização Mundial de Saúde (OMS) suporta um sistema de classificação simples baseado nos critérios de Broders, que foi revisado em 1925, sendo um sistema que reconhece apenas variantes bem, moderadamente e pouco diferenciadas. De acordo com esta classificação, os carcinomas são classificados em quatro graus com base no grau de indiferenciação celular, onde os carcinomas de grau 1 apresentam até 25% de células indiferenciadas, enquanto aqueles de grau 2 possuem de 25% a 50% de indiferenciação. Carcinomas de grau 3 apresentam células indiferenciadas ocupando de 50% a 75% do tumor e, nos de grau 4, uma indiferenciação de 75% a 100% do tumor (Amangush *et al.*, 2020) (Lourenço *et al.*, 2007).

2.3 Tratamento do Carcinoma Oral

Cada paciente diagnosticado com o carcinoma oral de células escamosas deve ter seu acompanhamento integrado numa equipa multidisciplinar, de modo a ser oferecido um plano de tratamento adequado e personalizado para o seu caso, permitindo a participação de vários especialistas e clínicos na definição do plano terapêutico de cada paciente, o que possibilita uma tomada de decisão mais acertada, o cumprimento das melhores diretrizes de prática clínica e a minimização do impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes (Wong *et al.*, 2018).

A primeira decisão terapêutica no plano de tratamento é determinar se será oferecido um tratamento com intenção curativa ou paliativa. No contexto do cancro oral, a opção curativa é considerada quando a doença é passível de remoção cirúrgica e está limitada ao local primário e aos gânglios cervicais. O tratamento curativo potencial envolve intervenção cirúrgica com a possibilidade de terapia adjuvante. Contudo, quando ocorre disseminação para locais distantes ou quando não é possível a ressecção cirúrgica do local primário ou dos gânglios cervicais devido ao envolvimento de estruturas vitais, é oferecido um tratamento paliativo (Wong *et al.*, 2018).

A remoção cirúrgica é o tratamento preferencial para o carcinoma oral de células escamosas, porque a cirurgia permite uma avaliação precisa do tecido afetado, fornecendo assim informações diversas sobre as margens, disseminação do tumor e características histopatológicas, que são usadas para orientar o manejo subsequente com base na análise dos riscos e benefícios. A radioterapia adjuvante com ou sem quimioterapia também é aplicada em casos específicos de tumores localmente avançados (Montero *et al.*, 2015).

Os métodos cirúrgicos podem ser divididos em duas partes principais: a cirurgia de ressecção e a de reconstrução. A primeira envolve a remoção do tumor primário, o tratamento dos gânglios cervicais. Já a cirurgia de reconstrução tem como objetivo minimizar os efeitos adversos da ressecção, como a substituição de tecidos e a redução do impacto na fala, deglutição e mastigação (Wong *et al.*, 2018).

A abordagem cirúrgica via oral é usualmente utilizada para lesões pré-malignas e tumores pequenos e superficiais no assoalho da boca, alvéolo e língua. É necessário adotar um procedimento mais invasivo para tumores localizados posteriormente ou quando há limitações devido a trismo ou exposição cirúrgica inadequada. A ressecção mandibular com divisão dos lábios é utilizada para tumores maiores localizados posteriormente na língua, e as técnicas de retalho superior da bochecha e *degloving* da região média do rosto são úteis para obter acesso à maxila (Shah *et al.*, 2012).

A penetração na mandíbula pode ocorrer precedentemente em tumores localizados no assoalho da boca, superfície inferior da língua e sulco gengival. Os tumores penetram na estrutura mandibular ao atravessar tanto nas cavidades onde os dentes estão inseridos quanto nos orifícios existentes no processo alveolar na mandíbula sem dentes (Montero *et al.*, 2015).

Mais da metade dos pacientes com cancro oral em estágio inicial não apresentam metástase clínica no pescoço. Após a realização da dissecação de pescoço eletiva, cerca de 20-30% desses pacientes apresentam metástases nodais microscópicas. A presença de metástases nos linfonodos cervicais é um fator prognóstico importante no cancro oral, reduzindo a probabilidade de sobrevivência em 50% em contraste com os pacientes sem metástases localizadas no pescoço (Robbins *et al.*, 2013).

Quando o tumor está localizado na região da língua e do assoalho da boca tem maior probabilidade de se disseminar para o pescoço, tornando a dissecação recomendada mesmo para tumores em estágio inicial, em particular se tiverem mais de aproximadamente 4 *mm* de espessura. Por outro lado, o palato duro e a gengiva da arcada superior apresentam uma menor probabilidade de apresentar metástases nodais ocultas, o que pode evitar a necessidade de cirurgia de pescoço (Robbins *et al.*, 2013).

A grande parte dos pacientes com carcinoma de células escamosas na cavidade oral será submetida a uma dissecação cervical, uma vez que qualquer cancro na cavidade oral classificado como T2, T3 e T4, bem como qualquer CCE oral T1 com espessura superior a 3 *mm*, é recomendado realizar uma dissecação cervical, como representado por Wong *et al* (2018) na figura 15.

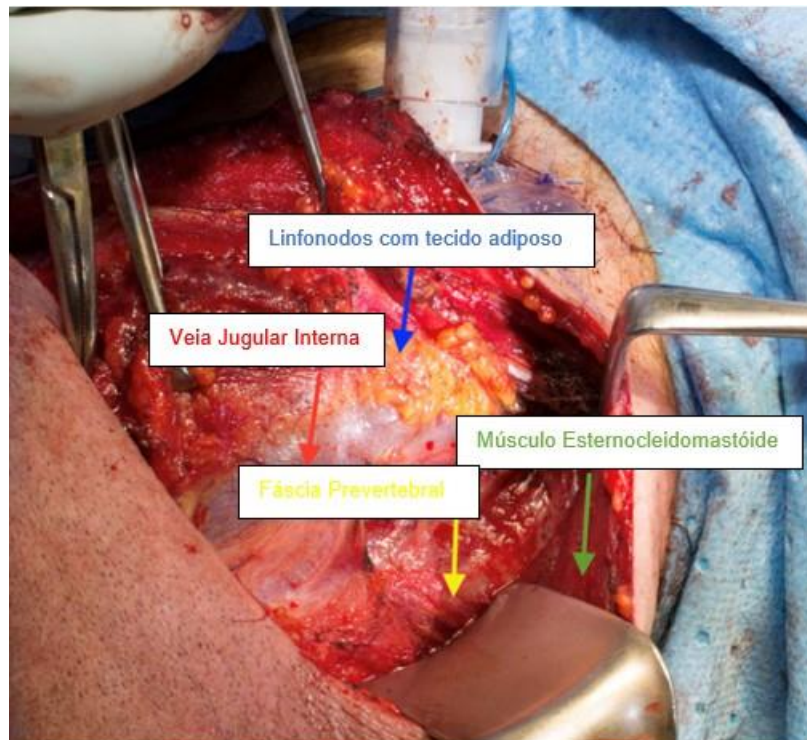


Figura 15 - Cirurgia de dissecação de pescoço. Fonte: Legenda e imagem adaptadas de Wong *et al.* (2018)

As orientações clínicas em vigor da *National Comprehensive Cancer Network* em 2015, recomendam que o cirurgião de ressecção estabeleça uma margem microscópica de 5 mm de tecido normal ao redor do tumor. Para garantir uma margem microscópica superior a 5 mm, é estabelecida uma margem macroscópica radial de 10-15 mm ao redor do tumor durante a cirurgia, enquanto a margem profunda é determinada por exames pré-operatórios e palpação durante a intervenção. A redução do tamanho do tumor após a ressecção e durante o processo de preparação patológica varia conforme a localização e pode atingir até 50%.

O objetivo final do tratamento do cancro ablativo é restaurar a forma e função. Após a remoção de tumores em estágio inicial, os defeitos cirúrgicos podem ser reconstruídos com o fechamento direto ou utilizando enxertos de pele, por exemplo. Para defeitos maiores e mais complexos como os resultantes da remoção de tumores avançados, é necessário o envolvimento de um cirurgião especializado em processos reconstrutivos. A transferência microvascular de retalho livre é a técnica

preferida. Além de fornecer cobertura de tecido mole, os retalhos livres também são uma opção confiável para a reconstrução óssea (Montero *et al*, 2015).

Caso tenha sido realizado tratamento de radioterapia ou quimioterapia para combater o cancro oral, é necessário registar as condições do tratamento, incluindo a dose de radiação, o método de irradiação, os tipos, doses e métodos de administração dos medicamentos utilizados, e o intervalo de tempo entre o último tratamento e a ressecção da lesão. Ao examinar os pacientes após o tratamento pré-operatório, o estado do tumor remanescente deve ser avaliado histologicamente (Izumo, 2012).

A presente tabela (Tabela 5) apresenta os fármacos atualmente aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) em 2021 para o tratamento do cancro que surge na região da cabeça ou do pescoço (na cavidade nasal, seios nasais, lábios, boca, glândulas salivares, garganta ou laringe) e quais deles também foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Tabela 5
Medicamentos Quimioterápicos Aprovados Pela FDA e Pela EMA.

MEDICAMENTOS APROVADAS PELA FDA	MEDICAMENTOS APROVADAS PELA EMA
Sulfato de Bleomicina	Seu uso não é aprovado na UE (União Europeia).
Cetumixab	Uso aprovado na UE.
Docetaxel	Uso aprovado na UE.
Hidroxiureia	Seu uso não é aprovado na UE
Pembrolizumab	Uso aprovado na UE.
Metotrexato de Sódio	Seu uso não é aprovado na UE
Nivolumab	Uso aprovado na UE.

Fonte: American National Cancer Institute e European Medicines Agency. Acedido em maio de 2023.

A radioterapia adjuvante após a cirurgia é frequentemente usada no tratamento do cancro na cavidade oral, utiliza radiação ionizante para destruir ou danificar as células cancerígenas. A quimioterapia é comumente adicionada à radioterapia, principalmente se houver extensão extracapsular da doença nos gânglios. O desenvolvimento de novos medicamentos e protocolos está em curso e requer estudos extensivos para determinar a eficácia antes de serem introduzidos (Wong *et al*, 2018). Exemplos de protocolos já utilizados encontram-se na Figura 16.

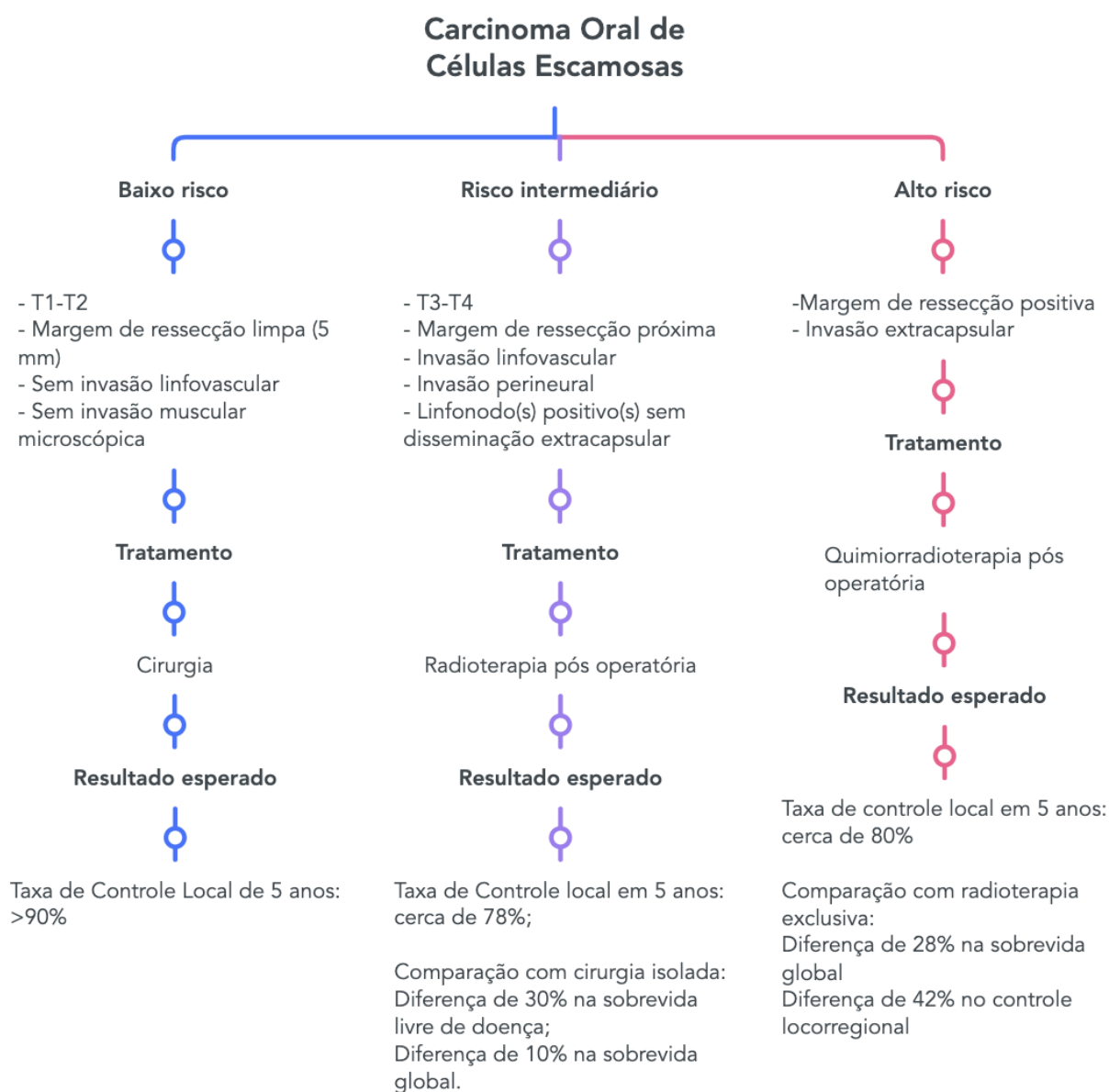


Figura 16 - Classificação por grupo de risco e o papel da radioterapia pós-operatória com ou sem quimioterapia. Fonte: Adaptado de Huang *et al*. (2013)

O tratamento complementar após a cirurgia é recomendado para pacientes com alto risco de recorrência local ou regional. Isso inclui aqueles com tumores primários grandes, doença nodal avançada, metástases nos gânglios linfáticos e invasão perineural. A radioterapia externa tem sido amplamente utilizada como tratamento complementar pós-operatório, resultando em bom controle local e regional. Estudo demonstra que a administração de quimioterapia em conjunto com a radioterapia pós-operatória diminui as chances de metástase e aumenta a sobrevida em comparação com o uso exclusivo da radioterapia. No entanto, a quimiorradioterapia simultânea pode acarretar em morbidade significativa e é mais indicada em centros com profissionais e infraestrutura adequados (Montero *et al*, 2015).

2.4 Prognóstico Pós Intervenções

Os cuidados prestados ao paciente logo após o procedimento cirúrgico são de maior complexidade e têm como principal objetivo melhorar a alimentação, mobilidade, tratamento de feridas e retalhos, reabilitação da fala e deglutição, além de prevenir complicações como tromboembolismo venoso e infecção da ferida. É importante a presença da equipa multidisciplinar nos cuidados pós-operatórios, pois ao fornecer cuidados de qualidade, a probabilidade de alcançar bons resultados é maior (Wong *et al.*, 2018).

Na fase pós-operatória do tratamento, o paciente pode sentir que a sua imagem corporal, e em alguns casos, que até a sua identidade, foram alteradas. Podem acreditar que uma evidente deformação facial, como a remoção da língua ou mandíbula, irá causar rejeição nos seus círculos sociais. Após a cirurgia, estes pacientes podem experimentar isolamento social, depressão, raiva e impotência, podendo até regredir para comportamentos infantis (Howren *et al.*, 2013).

Todos os doentes que passaram por um tratamento oncológico necessitam de ser acompanhados a longo prazo. É importante realizar vigilância clínica e radiológica para avaliar a presença de novos tumores e/ou recidivas. Para além disso, existe uma morbilidade significativa resultante do tratamento, que requer reabilitação adicional e cuidados e e, adicionalmente a isso, é comum que haja complicações decorrentes do tratamento, que exigem reabilitação e cuidados, abrangendo áreas como reabilitação da fala e deglutição, preservação dos dentes restantes, reposição dos dentes ausentes e tratamento da xerostomia (Wong *et al.*, 2018).

O controlo de fatores de risco relacionados com o estilo de vida, como o consumo de tabaco e álcool, é uma prioridade nestes doentes devido ao maior risco de falha no tratamento e surgimento de novos cancros primários. Realizam-se frequentemente estudos de imagem de referência cerca de 3-6 meses após a conclusão do tratamento e, posteriormente, conforme necessário com base em suspeitas clínicas. Outras medidas complementares são a monitorização dos níveis de hormona estimulante da tireóide se o pescoço tiver sido tratado com radioterapia e avaliação odontológica regular (Montero *et al.*, 2015).

Alguns resultados considerados adversos podem ser observados nestes pacientes em pós-operatório. A toxicidade tardia, por exemplo, costuma ocorrer aproximadamente 90 dias após a radioterapia concomitante. Os efeitos secundários têm sido descritos até 2 anos após o tratamento, evidenciando a redução das toxicidades e a melhoria na qualidade de vida ao longo desse período. No entanto, este estudo foca na toxicidade muito tardia, que é observada devido às taxas de sobrevida relativamente baixas. Foram identificadas a evolução da disfagia muito tardia, xerostomia e fibrose no pescoço como as principais toxicidades que afetam significativamente a qualidade de vida (Baudelet *et al.*, 2019).

Ainda conforme o estudo de Baudelet *et al* (2019), foi formulada a hipótese de que a presença e gravidade da dificuldade de deglutição, xerostomia e fibrose no pescoço poderiam ser mais altas do que o esperado em pacientes que recebem radioterapia concomitante para cancro de cabeça e pescoço e espera-se que a gravidade da dificuldade de deglutição, causada pela radioterapia para este carcinoma, diminui nos primeiros 5 anos de acompanhamento, mas possa aumentar posteriormente.

A monitorização regular de pacientes submetidos a tratamento para o carcinoma de células escamosas, tem como objetivo detetar precocemente possíveis recidivas. O autor Rafael Nagler, em 2019 discute sobre como a utilização de análises salivares, uma opção não invasiva em comparação com análises sanguíneas, mostra-se eficaz não só no diagnóstico, mas também prognóstico do cancro oral, assim como no acompanhamento pós-terapêutico dos pacientes.

Foi analisada a saliva de pacientes com CCE na língua, investigando seis marcadores tumorais circulantes, que são substâncias produzidas pelas células tumorais ou pelo próprio organismo como resposta ao cancro: *Cyfra 21-1*, *TPS* (*Tissue polypeptide specific antigen*), *CA125* (glicoproteína). Foram submetidos à análise através do método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e foi observado um aumento significativo de 400% nas concentrações salivares de *Cyfra 21-1*, *TPS* e *CA125*. Ao realizar uma análise conjunta desses três marcadores significativamente elevados, foram obtidas sensibilidade e especificidade. Esses resultados sustentam o uso de marcadores tumorais salivares como uma

ferramenta diagnóstica, especialmente quando se realiza uma análise conjunta dos marcadores significativamente elevados. Os achados foram comparados com outros parâmetros tradicionalmente utilizados para o diagnóstico e avaliação da gravidade da doença, confirmando o potencial de revolucionar a área do diagnóstico e acompanhamento do cancro oral, através da utilização de novas ferramentas extremamente sensíveis, possibilitando aos médicos e aos próprios pacientes monitorar a sua saliva para o diagnóstico e prognóstico relacionados a este carcinoma. (Nagler *et al*, 2006).

Considerando que a qualidade de vida desses pacientes pode ser afetada, é importante encontrar novas estratégias para minimizar e prevenir essas toxicidades tardias. Assim, uma reabilitação abrangente, que inclui cirurgia plástica, próteses dentárias, psicoterapia e terapia ocupacional e física, pode ajudar o paciente a superar os efeitos negativos do tratamento do cancro. Isso envolve reconstruir a autoestima, melhorar a funcionalidade física e restabelecer o suporte social perdido. O tratamento psicológico deve ser incorporado à prática padrão de cuidados para pacientes, encaminhar o paciente a um psicoterapeuta é importante para garantir uma abordagem de cuidado mais inclusivo (Mehanna *et al.*, 2008).

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa constitui-se de uma revisão abrangente da literatura, sendo esta definida como um método ordenado e claro que permite identificar, avaliar criticamente e sintetizar estudos desenvolvidos na esfera acadêmica de variadas áreas de conhecimento.

Para o desenvolvimento desta metodologia, realizou-se a definição das questões de pesquisa, eleição das bases de dados, descritores e estratégias de busca correspondentes, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, realização das buscas, análise inicial dos textos pelo pesquisador, enquadramento dos artigos selecionados nos critérios de inclusão e justificativa das exclusões, e por fim, análise crítica dos estudos designados para esta revisão.

Para a elaboração do referencial teórico foram utilizados um total de 98 estudos, sendo escolhidos através do uso dos descritores específicos para a dissertação.

As bases de dados definidas para o presente estudo foram PubMed®/MEDLINE®, Web of Science e Scielo, utilizando-se para cada base uma estratégia de busca específica. Quanto aos descritores, os termos foram selecionados através da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e suas respectivas traduções em português, sendo estes “Oral Neoplasms”, “Neoplasias orais”, “Orofacial Carcinomas”, “Carcinomas Orofaciais”, “Orofacial Anatomy”, “Anatomia orofacial”, “Head and Neck Anatomy”, “Anatomia de cabeça e pescoço”, “Oral Histopathology”, “Histopatologia oral”, “Orofacial Histopathology”, “Histopatologia orofacial”.

Para a base de dados PubMed®/MEDLINE® foram utilizados todos os descritores supracitados associados da seguinte maneira: (Oral Neoplasms OR Orofacial Carcinomas) AND (Orofacial Anatomy OR Head and Neck Anatomy) AND

(Oral Histopathology OR Orofacial Histopathology) assim também foi aplicado na base de dados Scielo.

Quanto a base de dados Web of Science, foram aplicados os descritores “Oral Neoplasms”, “Orofacial Anatomy”, “Oral Histopathology” e a estratégia traçada

estabeleceu-se das seguintes maneiras: T=(“Oral Neoplasms” AND “Orofacial Anatomy” AND “Oral Histopathology”); T=(“Oral Neoplasms” AND “Orofacial Anatomy”); T=(“Oral Neoplasms” AND “Oral Histopathology”).

Como critérios de inclusão para a seleção dos artigos, foram designados os textos em inglês, português e francês, que apresentavam em seu título e/ou resumo algum dos descritores selecionados e que foram publicados entre 2003 e 2023. Foram excluídas as pesquisas que não apresentaram nas suas conclusões aspectos clínicos, histológicos e patológicos do carcinoma orofacial, com baixo número de citações, além dos estudos de revisão sistemática da literatura, capítulo de livros, monografias, dissertação, teses e os que não estavam disponíveis na íntegra para consulta.

Os estudos foram levantados nas bases selecionadas de forma independente pela pesquisadora, a fim de avaliar títulos e resumos, por meio do programa gratuito Mendeley, encontrado no link <<https://www.mendeley.com/guides/desktop/>>.

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora, na sequência descrita no Fluxograma de classificação e seleção abaixo (Figura 17). Classificou-se o Nível de Evidência dos artigos de acordo com o instrumento proposto pela Oxford Center for Evidence-Based Medicine (2001), e seleção e a inclusão dos estudos a partir das recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses – PRISMA (MOHER *et al.*, 2009).

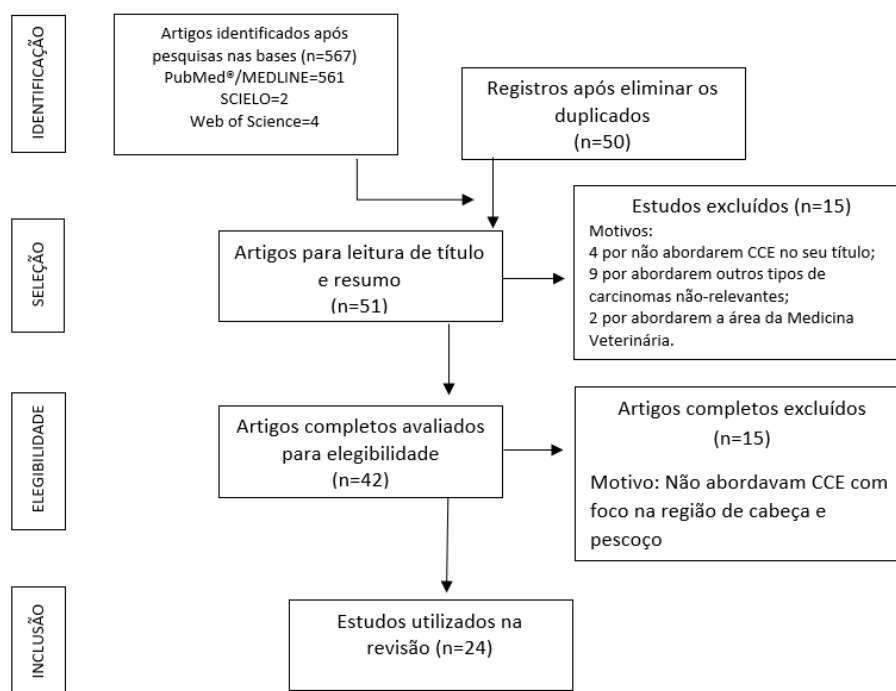


Figura 17 – Fluxograma de classificação e seleção dos estudos. Fonte: Page *et al.*, 2021.

A avaliação metodológica dos artigos selecionados ocorreu de acordo com os instrumentos de avaliação do Instituto Joanna Briggs (JBI, 2021) e do Medical Education Research Study Quality Instrument (MERSQI) (Reed *et al.*, 2008). Por possuírem critérios avaliativos distintos, a adoção de ambos propiciou um cenário amplo acerca da qualidade do método de cada estudo.

O instrumento do Instituto Joanna Briggs possui nove itens de avaliação metodológica voltados a estudos quasi-experimentais considerando se estão presentes, ausentes, se há clareza ou não se aplicam (JBI, 2021). Já o MERSQI é constituído por seis domínios, compostos por critérios que avaliam e pontuam os seguintes aspectos: desenho do estudo (apenas um grupo ou um pós-teste, 1 ponto; pré-teste e pós-teste de um grupo único, 1,5 ponto; dois grupos não randomizados, 2 pontos; e estudo randomizado, 3 pontos); amostra (uma instituição estudada, 0,5 ponto; duas instituições, 1 ponto; três instituições estudadas, 1,5 ponto; e a taxa de resposta da amostra <50%, 0,5 ponto; 50% a 74%, 1 ponto; e >75%, 1,5 ponto); tipo de dados (avaliação feita pelos participantes, 1 ponto; e avaliação objetiva, 3 pontos); validade do instrumento de avaliação (estrutura

interna não relatada, zero ponto; relatada, 1 ponto; conteúdo não relatado, zero ponto; conteúdo relatado, 1 ponto; relações com outras variáveis não relatadas, zero ponto; e relações relatadas, 1 ponto); análise de dados (inadequada para o desenho do estudo ou tipo de dados, zero ponto; apropriada para o desenho do estudo, 1 ponto; apenas análise descritiva, 1 ponto; além da análise descritiva, 2 pontos); e resultados (obtenção de conhecimentos e habilidades, 1,5 ponto; satisfação, atitudes, percepções, opiniões, fatos gerais e confiança, 1 ponto; comportamento, 2 pontos; paciente ou cuidado de saúde, 3 pontos). A pontuação máxima é 18 (Reed *et al.*, 2008). Estudos são avaliados segundo os seguintes escores: ≤ 10 são considerados de baixa qualidade; de >10 a <15 são de qualidade moderada; e ≥ 15 , alta qualidade (Fontaine *et al.*, 2019).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados para a elaboração dos resultados e discussão 24 artigos de um universo de 567 estudos. A maioria dos artigos estava alocada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), correspondendo a 60% dos achados. Quanto ao período de publicação, observou-se um maior número de textos no ano de 2022 (50%) seguido dos anos de 2019 e 2021, que apresentaram 3 artigos cada (15%), e 2023 com apenas 2 estudos (10%).

Em relação à metodologia dos artigos, 65% utilizaram o recorte transversal e retrospectivo coletando dados de bases secundárias compostas por prontuários e arquivos médicos de clínicas e hospitais. Ainda neste campo, avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos quasi-experimentais, de acordo com o instrumento de avaliação do Instituto Joanna Briggs, apontou para uma satisfatória qualidade dos desenhos de pesquisa aplicados, atendendo à maioria dos requisitos avaliados. Esta tabela descritiva está localizada no apêndice 1.

Após análise dos artigos, descrita no apêndice 2, observou-se que a população masculina representa uma maior prevalência nos quadros do carcinoma oral mas em contrapartida apesar da maior parte das amostras dos estudos serem masculinas, artigos como o autor Jain *et al* (2019) utilizou uma quantidade igual entre homens e mulheres e ainda assim a prevalência foi maior nos homens.

Os artigos de Jain *et al* (2019), Janiak-Kiszka *et al* (2022), Louredo *et al* (2022), Panda *et al* (2023) e Yasin *et al* (2022) apontam para um maior número de internamentos para tratamento de cancro oral em homens entre 40 a 70 anos, e os mesmos estão frequentemente relacionados com pacientes em que os fatores de risco estão presentes, como o tabagismo, consumo de álcool e infecção por HPV.

De acordo com Panda *et al* (2023), a região gengivobucal foi a localização mais comum deste tipo de carcinoma, mas em contrapartida, de acordo com Contrera *et al* (2022), carcinomas localizados nesta zona têm menores chances de recidivas.

Segundo o artigo Contrera *et al* (2022), é imprescindível o acompanhamento pós cirúrgico no que toca não só recidivas, mas às metástases de longa distância, analisando a importância do procedimento de dissecação do pescoço.

Como referido por Speight *et al* (2018), apesar de ainda ser utilizado o esquema de diferenciação criado por Broders (1920), é considerado uma escala subjetiva visto que a maior parte dos carcinomas são de caráter moderadamente diferenciados, sendo necessárias identificação de mais características histológicas específicas, como colorações imunohistoquímicas para um diagnóstico mais preciso.

Consoante escreveram Abdul-Razak *et al* (2022), Jain *et al*, (2021), Krishnan *et al* (2022), Panda *et al* (2023) e Yasin *et al*(2022), os métodos diagnósticos mais utilizados são a radiografia, fluorescência de tecidos e biópsia incisional e excisional seguidos de uma análise patológica para confirmação e um dos critérios que estão a ser utilizados recentemente para um diagnóstico precoce é a realização de exames para identificar biomarcadores genéticos específicos para o Carcinoma Oral de Células Escamosas.

O estudo de Pandya JA *et al* (2023) e de Voss *et al* (2022) expõe que o estadiamento atual da doença é feito através do sistema TNM, mas que é necessário sempre o complemento dos exames histopatológicos realizados para fazer uma análise segura da gravidade e estado da mesma.

Torabi *et al* (2021) fez uma investigação sobre a prevalência dos carcinomas de células escamosas dentre as principais doenças orais potencialmente malignas e o seu resultado comprova uma consistência de quase 70% de diagnóstico do CCE entre todos os casos de doenças potencialmente malignas da cavidade oral.

Aoun *et al* (2022) e Contrera *et al* (2022) relatam que os tumores de células escamosas são frequentemente assintomáticos e devido ao seu diagnóstico muitas vezes tardio, pode resultar em um pior prognóstico para o paciente. Assim, o uso de medidas preventivas, a implementação de métodos de tratamento adequados e acompanhamento regular são indispensáveis, pois melhoram os resultados do tratamento e auxiliam a prevenir a recorrência da doença.

O trabalho de Deneuve *et al* (2022) expõe a relação dos carcinomas de células escamosas e os fatores de risco conhecidos (como tabagismo e alcoolismo), sendo defendido que os pacientes sem fatores de risco associados possuem uma maior taxa de sobrevida.

No que toca à Portugal, a inclusão da vacinação contra o HPV no Programa Nacional de Vacinação representou um avanço significativo na prevenção de doenças associadas ao vírus, contribuindo com possível eficácia na redução da prevalência de certos tipos de cancro, como o cervical, e sua implementação tem sido uma estratégia crucial para limitar a disseminação do vírus. A abordagem unificada no rastreamento do cancro cervical desde 2017, com a priorização do teste de HPV como método principal, representa um passo significativo na prevenção e pode também impactar positivamente outras complicações relacionadas ao HPV, incluindo o cancro oral, dentro do contexto da saúde pública no país (Sousa *et al*, 2019).

O artigo de Wong *et al* (2018) descreve que uma das ferramentas de rastreio atuais para realizar o diagnóstico diferencial do Carcinoma Escamocelular é a imagiologia, mas a pesquisa de Wang *et al* (2022), demonstra que o método apresenta lacunas, o que reforça a necessidade da implementação de novos métodos mais precisos, como a utilização dos marcadores moleculares.

De acordo com o estudo realizado por Van Keulen *et al* (2019), a remoção cirúrgica continua a ser o tratamento principal para a maioria dos tumores com características sólidas, e que para realizar uma análise das margens cirúrgicas, pode se fazer a utilização de mapeamento ótico dos espécimes tumorais ressecados logo após a sua remoção enquanto Krishnan *et al* (2022) defende a análise dos espécimes através de um sistema de imagem óptica de infravermelho, tendo resultados mais precisos das margens do que a avaliação realizada pelo cirurgião.

6 CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Na presente dissertação, foi explorado o Carcinoma de Células Escamosas na região de cabeça e pescoço, tendo como objetivo principal caracterizar esta doença de um ponto de vista geral, abordando anatomia, histologia e biologia molecular e celular. Ao longo desta pesquisa, foram identificados diversos métodos de diagnóstico e tratamento para a doença, sendo cruciais para demonstrar que é possível diminuir a taxa de mortalidade e melhorar os procedimentos para evitar um diagnóstico tardio. Os resultados têm implicações significativas para confirmar fatores de risco, doenças associadas, métodos diagnósticos e tratamentos mais indicados, como a compreensão abrangente das características moleculares nos carcinomas espinocelulares ora viabiliza obter informações sobre seu comportamento e também fornece dados para possíveis terapias. No contexto do diagnóstico, a análise de amostras biológicas não tumorais, com ênfase no sangue e na saliva é uma ferramenta útil para a detecção precoce e a monitorização do cancro oral. Nessas amostras biológicas facilmente acessíveis, diversos componentes valiosos, como células tumorais circulantes, material genético tumoral, proteínas específicas podem ser avaliadas. Adicionalmente, para os pacientes com diagnóstico confirmado de CCE, a identificação de pequenas áreas tumorais remanescentes nas margens cirúrgicas e a previsão da resposta ao tratamento podem significativamente melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. É importante ressaltar que a pesquisa se concentrou em um tipo específico de cancro, os dados podem variar de acordo com o local e classificação do cancro. Em resumo, a dissertação fornece uma visão mais aprofundada sobre as principais características do Carcinoma Oral de Células Escamosas, considerando que no futuro é primordial continuar a investigar sobre novos métodos diagnósticos, tratamentos mais conservadores e acompanhamento a longo prazo dos pacientes, trazendo a responsabilidade de conscientizar a sociedade, conduzir o tratamento com fundamentos científicos atuais e melhorar o prognóstico desta doença que tem atualmente elevadas taxas de mortalidade.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdul-Razak M, Mwagiru D, Veness M, Wong E, Pang T, Morgan G. Does Sentinel Lymph Node Biopsy Accurately Stage the Clinically Negative Neck in Early Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 Jun;80(6):1134-1142. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.006. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35304106.

Acha, A., Ruesga, M. T., Rodríguez, M. J., Martínez de Pancorbo, M. A., & Aguirre, J. M. (2005). Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 10(2), 95-102. PMID: 15735540.

Almangush, A., Mäkitie, A. A., Triantafyllou, A., de Bree, R., Strojan, P., Rinaldo, A., Hernandez-Prera, J. C., Suárez, C., Kowalski, L. P., Ferlito, A., & Leivo, I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology*, 107, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799>

American National Cancer Institute. (2021). Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/head-neck#1>. Acedido em maio de 2023.

Amin, M. B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., *et al.* (Eds.). (2017). *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer.

Angadi, Punnya V. *et al.* - Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2012 16:2. . ISSN 1865-1569. 16:2 (2012) 171–180. doi: 10.1007/S10006-012-0317-X.

Aoun, G., El-Toum, S., Chammas, C., & Nabbout, F. (2022). Advanced Case of Squamous Cell Carcinoma of the Posterior-Lateral Border of the Tongue Invading the Floor of the Mouth. *Medical Archives*, 76(4), 305-307. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.305-307>

Asare, E. A., Grubbs, E. G., Gershenwald, J. E., Greene, F. L., & Aloia, T. A. (2019). Setting the "stage" for Surgical Oncology fellows: Pierre Denoix and TNM staging. *J Surg Oncol*, 119(7), 823. doi: 10.1002/jso.25404.

Badwelan, M., Muaddi, H., Ahmed, A., Lee, K. T., & Tran, S. D. (2023). Oral Squamous Cell Carcinoma and Concomitant Primary Tumors, What Do We Know? A Review of the Literature. *Current Oncology*, 30(4), 3721–3734. <https://doi.org/10.3390/curroncol30040283>

Baudelet, Margot *et al.* - Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head & Neck*. . ISSN 1097-0347. 41:10 (2019) 3594–3603. doi: 10.1002/HED.25880.

British Columbia Oral Cancer Prevention Program, BC Cancer Agency; College of Dental Surgeons of British Columbia. (2008). Guideline for the early detection of oral cancer in British Columbia 2008. *J Can Dent Assoc*, 74(3), 245. PMID: 18401902.

Chamoli, A., Gosavi, A. S., Shirwadkar, U. P., Wangdale, K. V., Behera, S. K., Kurrey, N. K., Kalia, K., & Mandoli, A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*, 121, 105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451.

Chen, S.-H., Hsiao, S.-Y., Chang, K.-Y., & Chang, J.-Y. (2021). New Insights Into Oral Squamous Cell Carcinoma: From Clinical Aspects to Molecular Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2252. <https://doi.org/10.3390/ijms22052252>

Contrera KJ, Huang AT, Shenson JA, Tang C, Roberts D, Myers JN, Weber RS, Lai SY, Williams M, El-Hallal M, Jacob D, Zafereo M. Primary and recurrent regional metastases for lateralized oral cavity squamous cell carcinoma. *Surg Oncol*. 2022 Sep;44:101804. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101804. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35932620.

Contrera, K. J., Zafereo, M. E., Yaniv, D., Roberts, D. B., Gillenwater, A. M., Hanna, E. Y., Weber, R. S., Myers, J. N., Chang, E. I., Garvey, P. B., Hanasono, M. M., Yu, P., Hutcheson, K. A., Fuller, C. D., Tyler, M. A., & Neskey, D. M. (2022). Outcomes for recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 134, 106127. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106127>

Coppe, J. P., Boysen, M., Sun, C. H., Wong, B. J., Kang, M. K., Park, N. H., Desprez, P. Y., Campisi, J., & Krtolica, A. (2008). A role for fibroblasts in mediating the effects of tobacco-induced epithelial cell growth and invasion. *Mol Cancer Res*, 6(7), 1085-1098. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0062>

Dai, Y. L.; King, A. D. - State of the art MRI in head and neck cancer. *Clinical Radiology*. ISSN 0009-9260. 73:1 (2018) 45–59. doi: 10.1016/J.CRAD.2017.05.020.

Deneuve S, Dentand L, Pannard M, Dupret-Bories A, Roux Pierre E, Nokovitch L, Renno T, Perol O, Virard F, Fervers B, Marie P. Oral cavity squamous cell carcinomas in patients with no identified risk factors: Feeling like an outsider. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022 Mar;31(2):e13558. doi: 10.1111/ecc.13558. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170126.

Duprez, Frédéric *et al.* - Distant metastases in head and neck cancer. *Head & Neck*. . ISSN 1097-0347. 39:9 (2017) 1733–1743. doi: 10.1002/HED.24687.

Edirisinghe, S. T., Weerasekera, M., De Silva, D. K., Liyanage, I., Niluka, M., Madushika, K., Deegodagamage, S., Wijesundara, C., Rich, A. M., De Silva, H., Hussaini, H. M., De Silva, K., & Yasawardene, S. (2022). The Risk of Oral Cancer among Different Categories of Exposure to Tobacco Smoking in Sri Lanka. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(9), 2929-2935. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.9.2929>

European Medicines Agency. (2022). *Therapeutic Areas* Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news-events/therapeutic-areas-latest-updates/cancer>

Eurostat. (2020). *Cancer Statistics. Death From Cancer*. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics#Deaths_from_cancer

Fontaine, Guillaume *et al.* Behavior change counseling training programs for nurses and nursing students: a systematic descriptive review. *Nurse Education Today*, [S.L.], v. 82, p. 37-50, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2019.08.007>.

Fontes, K. B., Cunha, K. S., Rodrigues, F. R., Silva, L. E., & Dias, E. P. (2013). Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral

squamous cell carcinoma. *Brazilian Oral Research*, 27(2), 122-127. doi: 10.1590/s1806-83242013000100018. PMID: 23538424.

Gillison, M. L., Akagi, K., Xiao, W., Jiang, B., Pickard, R. K. L., Li, J., Swanson, B. J., Agrawal, A. D., Zucker, M., Stache-Crain, B., Emde, A. K., Geiger, H. M., Robine, N., Coombes, K. R., & Symer, D. E. (2019). Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome Research*, 29(1), 1-17. doi: 10.1101/gr.241141.118.

Giorgadze, T. A., Scognamiglio, T., & Yang, G. C. (2015). Fine-needle aspiration cytology of the solid variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 13 cases with clinical, histologic, and ultrasound correlations. *Cancer Cytopathology*, 123(2), 71-81. <https://doi.org/10.1002/cncy.21504>

Grewal, P., & Viswanathen, V. A. (2012). Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*, 16(4), 839-850. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.011>

Hamauchi, S., Yokota, T., Mizumachi, T., Onozawa, Y., Ogawa, H., Onoe, T., Kamijo, T., Iida, Y., Nishimura, T., Onitsuka, T., Yasui, H., & Homma, A. (2019). Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(5), 468-475. doi:10.1007/s10147-018-01392-9.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hardefeldt, H. A., Cox, M. R., & Eslick, G. D. (2014). Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*, 142, 1119-1137. doi: 10.1017/S0950268814000016

Hartner, Lee - Chemotherapy for Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*. . ISSN 0011-8532. 62:1 (2018) 87–97. doi: 10.1016/J.CDEN.2017.08.006.

Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., ... Boffetta, P. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*, 99(10), 777-789. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>

Howren, M. B., Christensen, A. J., Karnell, L. H., & Funk, G. F. (2013). Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(2), 299-317. doi: 10.1037/a0029940. PMID: 22963591; PMCID: PMC3587038.

Hübbers, C. U., & Akgül, B. (2015). HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*, 6(3), 244-8. doi: 10.1080/21505594.2014.999570. PMID: 25654476; PMCID: PMC4601238.

International Agency for Research on Cancer. (2020). *Online Analysis Map*. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map> acessado em 20 de março de 2023 as 23:00

Irfan, M., Delgado, R. Z. R., & Frias-Lopez, J. (2020). The Oral Microbiome and Cancer. *Frontiers in immunology*, 11, 591088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591088>

Izumo, Toshiyuki *et al.* - General Rules for Clinical and Pathological Studies on Oral Cancer: A Synopsis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. . ISSN 0368-2811. 42:11 (2012) 1099–1109. doi: 10.1093/JJCO/HYS141. [j.oraloncology.2015.11.013](https://doi.org/10.1093/JJCO/HYS141)

Jain A, Kotimoole CN, Ghoshal S, Bakshi J, Chatterjee A, Prasad TSK, Pal A. Identification of potential salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2021 Feb 9;11(1):3365. doi: 10.1038/s41598-021-82635-0. PMID: 33564003; PMCID: PMC7873065.

Jakhetiya, Ashish *et al.* - Distribution and determinants of submandibular gland involvement in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. ISSN 1368-8375. 118:2021) 105316. doi: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2021.105316.

Janiak-Kiszka J, Nowaczewska M, Kaźmierczak W. Oral squamous cell carcinoma - clinical characteristics, treatment, and outcomes in a single institution retrospective cohort study. *Otolaryngol Pol*. 2022 Feb 22;76(3):12-17. doi: 10.5604/01.3001.0015.7567. PMID: 35796395.

Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>

Jung, K., Narwal, M., Min, S. Y., Keam, B., & Kang, H. (2020). Squamous cell carcinoma of head and neck: what internists should know. *Korean Journal of Internal Medicine*, 35(5), 1031-1044. doi: 10.3904/kjim.2020.078.

Karmakar, S., Kar, A., Thakur, S., & Rao, V. U. S. (2020). Periodontitis and oral Cancer-A striking link. *Oral Oncology*, 106, 104630. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104630

Keshavarzi, Maryam *et al.* - Molecular Imaging and Oral Cancer Diagnosis and Therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*. . ISSN 1097-4644. 118:10 (2017) 3055–3060. doi: 10.1002/JCB.26042.

Khurshid, Zohaib *et al.* - Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Advances in Clinical Chemistry*. . ISSN 0065-2423. 86:2018) 23–70. doi: 10.1016/BS.ACC.2018.05.002.

Krishnan, G., van den Berg, N. S., Nishio, N., Kapoor, S., Pei, J., Freeman, L., Lee, Y. J., Zhou, Q., van Keulen, S., Farkurnejad, S., Condon, J., Baik, F. M., Martin, B. A., & Rosenthal, E. L. (2022). Fluorescent Molecular Imaging Can Improve Intraoperative Sentinel Margin Detection in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med*, 63(8), 1162-1168. doi:10.2967/jnumed.121.262235.

Lazzarotto, B., Garcia, C., Martinelli-Klay, C., & Lombardi, T. (2022). Biopsy of the oral mucosa: Does size matter? *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(5), e385-e389. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.02.005>

Leon X, Garcia J, Lopez M, Rodriguez C, Gutierrez A, Quer M. (2020). Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumour. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 71(1), 9-15. doi: 10.1016/j.otorri.2018.11.003.

Li, X., Fang, Q., Du, W., Zhang, X., Dai, L., & Qiao, Y. (2021). Induction chemotherapy combined with immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 21(1), 622. doi: 10.1186/s12885-021-08373-8. PMID: 34044810; PMCID: PMC8157730.

Lin, W. J., Jiang, R. S., Wu, S. H., Chen, F. J., & Liu, S. A. (2011). Smoking, alcohol, and betel quid and oral cancer: a prospective cohort study. *J Oncol*, 2011, 525976. <https://doi.org/10.1155/2011/525976>

Louredo, B. V., Vargas, P. A., Pérez-de-Oliveira, M. E., Lopes, M. A., Kowalski, L. P., & Curado, M. P. (2022). Epidemiology and survival outcomes of lip, oral cavity, and oropharyngeal squamous cell carcinoma in a southeast Brazilian population. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 27(3), e274-e284. doi: 10.4317/medoral.25147.

Lourenço, S. de Q. C. ., Schueler, A. F. ., Camisasca, D. R. ., Lindenblatt, R. de C. ., & Bernardo, V. G. . (2007). Classificações Histopatológicas para o Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral: Revisão de Sistemas Propostos. *Revista Brasileira De Cancerologia*, 53(3), 325–333. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2007v53n3.1800>

Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 122-137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>

Maymone, Mayra B. C. *et al.* - Benign oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. . ISSN 10976787. 81:1 (2019) 43–56. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.061.

Mazumder, Sayani *et al.* - Liquid biopsy: miRNA as a potential biomarker in oral cancer. *Cancer Epidemiology*. ISSN 1877783X. 58:2019) 137–145. doi: 10.1016/J.CANEP.2018.12.008.

Mehanna, H. M., De Boer, M. F., & Morton, R. P. (2008). The association of psycho-social factors and survival in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol*, 33(2), 83-89. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01666.x. PMID: 18429854.

Moher, David *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the prisma statement. *Plos Medicine*, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 1-6, 21 jul. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

Montero, Pablo H.; PATEL, Snehal G. - CANCER OF THE ORAL CAVITY. *Surgical oncology clinics of North America*. . ISSN 15585042. 24:3 (2015) 491. doi: 10.1016/J.SOC.2015.03.006.

Morelato, R. A., Herrera, M. C., Fernández, E. N., Corball, A. G., & López de Blanc, S. A. (2007). Diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma in two diagnosis centers in Córdoba Argentina. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(7), 405-408. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00547.x. PMID: 17617833.

Mupparapu, M., & Shanti, R. M. (2018). Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*, 62(1), 47-58. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.003.

Nagler, R. M. (2009). Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncology*, 45(12), 1006-1010. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.07.005. PMID: 19828359.

Nagler, R., Bahar, G., Shpitzer, T., & Feinmesser, R. (2006). Concomitant analysis of salivary tumor markers--a new diagnostic tool for oral cancer. *Clinical Cancer Research*, 12(13), 3979-3984. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2412

National Comprehensive Cancer Network. (2015). Diretrizes Clínicas da NCCN em Oncologia: Cânceres de Cabeça e Pescoço (Vol. 1). Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Acedido em maio de 2023.

Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4), 195-215. doi: 10.3322/canjclin.52.4.195. PMID: 12139232.

Olivo, M., Bhuvanewari, R., & Keogh, I. (2011). Advances in bio-optical imaging for the diagnosis of early oral cancer. *Pharmaceutics*, 3(3), 354-378.

Panda S, Mohanty N, Giacomello M, Colletti L, Corradini C, Greco Lucchina A, Goker F, Mortellaro C, Del Fabbro M, Panda S. Clinical and histopathological profile of oral cancer: a quadrennial analysis of Regional Cancer Centre of Odisha, India. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Apr;27(3 Suppl):71-76. doi: 10.26355/eurrev_202304_31323. PMID: 37129337.

Pandya JA, Natarajan S. A study on histological grading systems of oral squamous cell carcinoma and comparison of their efficacy in determining the nature (clinical and histopathological) and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2023 Apr;19(Supplement): S198-S205. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1641_20. PMID: 37147997.

Peña-Oyarzún D, Reyes M, Hernández-Cáceres MP, Kretschmar C, Morselli E, Ramirez-Sarmiento CA, Lavandero S, Torres VA and Criollo A (2020) Role of Autophagy in the Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front. Oncol.* 10:602661. doi: 10.3389/fonc.2020.602661

Qaisi, M., Vorrasi, J., Lubek, J., & Ord, R. (2014). Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(8), 1511-1516. doi: 10.1016/j.joms.2014.03.012. PMID: 24813779.

Ramenzoni, L. L., Lehner, M. P., Kaufmann, M. E., Wiedemeier, D., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2021). Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. *Diagnostics (Basel)*, 11(3), 571. doi: 10.3390/diagnostics11030571. PMID: 33810094; PMCID: PMC8005070.

Reed, Darcy A. *et al.* Association Between Funding and Quality of Published Medical Education Research. *Jama*, [S.L.], v. 298, n. 9, p. 1002-1009, 5 set. 2007. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.9.1002>.

Regezi, J.A., Sciubba, J.J. & Jordan, R.C.K. (2007). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. (5th ed.). St. Louis: Saunders.

Rethman, M. P., Carpenter, W., Cohen, E. E., Epstein, J., Evans, C. A., Flaitz, C. M., ... Meyer, D. M. (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Journal of the American Dental Association*, 141(5), 509-520. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0223. PMID: 20436098.

Rivera, César - Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. . ISSN 19362625. 8:9 (2015) 11884.

Robbins, K.T., Ferlito, A., Shah, J.P., *et al.* (2013). The evolving role of selective neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*, 270(4), 1195–1202.

Romero-Reyes, Marcela; TERUEL, Antonia; YE, Yi - Cancer and Referred Facial Pain. *Current Pain and Headache Reports* 2015 19:8. . ISSN 1534-3081. 19:8 (2015) 1–9. doi: 10.1007/S11916-015-0512-1.

Seoane-Romero, J. M., Vázquez-Mahía, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Tomás, I., & López-Cedrún, J. L. (2012). Factors related to late stage diagnosis of

oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17(1), e35-40. doi: 10.4317/medoral.17399. PMID: 21743390; PMCID: PMC3448190.

Shah, J.P.; Patel, S.G.; Singh, B., *et al.* (2012). *Jatin Shah's head and neck surgery and oncology*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby.

Shanti, R. M., Tanaka, T., & Stanton, D. C. (2020). Oral biopsy techniques. *Dermatologic clinics*, 38(4), 421-427. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.003>

Sousa, H., Tavares, A., Campos, C., Marinho-Dias, J., Brito, M., Medeiros, R., Baldaque, I., Lobo, C., Leça, L., Monteiro, P., Tavares, F., & Henrique, R. (2019). High-Risk human papillomavirus genotype distribution in the Northern region of Portugal: Data from regional cervical cancer screening program. *Papillomavirus Research*, 8, 100179. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100179>

Speight, P., Farthing, P. The pathology of oral cancer. *Br Dent J* 225, 841–847 (2018). <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.926>

Sun, Jiwei *et al.* - Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. *Cancer Medicine*. ISSN 20457634. 9:17 (2020) 6306. doi: 10.1002/CAM4.3206.

Sun, R., Tang, X., Yang, Y., & Zhang, C. (2015). (18) FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncology*, 51(4), 314-320. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.004

Sun J, Tang Q, Zhang J, Chen G, Peng J, Chen L. Possible Immunotherapeutic Strategies Based on Carcinogen-Dependent Subgroup Classification for Oral Cancer. *Front Mol Biosci*. 2021 Aug 23;8:717038. doi: 10.3389/fmolb.2021.717038. PMID: 34497832; PMCID: PMC8419237.

Thomson, P. J. - Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention—proliferation, position, progression and prediction. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. . ISSN 1600-0714. 47:9 (2018) 803–807. doi: 10.1111/JOP.12733.

Tommola, E., Tommola, S., Porre, S., & Kholová, I. (2019). Salivary gland FNA diagnostics in a real-life setting: One-year-experiences of the implementation of the Milan System in a tertiary care center. *Cancers (Basel)*, 11(10), 1589. <https://doi.org/10.3390/cancers11101589>

Torabi, M., Afshar, M. K., Afshar, H. M., & Mohammazadeh, I. (2021). Correlation Between Clinical and Histopathologic Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorder and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria E Clínica Integrada*, 21, e0143. doi:<https://doi.org/10.1590/pboci.2021.068>.

Valdez, Jesus Amadeo; BRENNAN, Michael T. - Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dental Clinics of North America*. . ISSN 0011-8532. 62:1 (2018) 143–154. doi: 10.1016/J.CDEN.2017.09.001.

Van Keulen, S., van den Berg, N. S., Nishio, N., Birkeland, A., Zhou, Q., Lu, G., Wang, H. W., Middendorf, L., Forouzanfar, T., Martin, B. A., Colevas, A. D., & Rosenthal, E. L. (2019). Rapid, non-invasive fluorescence margin assessment: Optical specimen mapping in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 88, 58-65. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.012.

Venugopal R, Bavle RM, Konda P, Muniswamappa S, Makarla S. Familial Cancers of Head and Neck Region. *J Clin Diagn Res*. 2017 Jun;11(6):ZE01-ZE06. doi: 10.7860/JCDR/2017/25920.9967. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28764308; PMCID: PMC5535495.

Villa, A., Villa, C., & Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: An update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, 56(3), 253-256. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x>

Voss, J. O., Freund, L., Neumann, F., Mrosk, F., Rubarth, K., Kreutzer, K., Doll, C., Heiland, M., & Koerdt, S. (2022). Prognostic value of lymph node involvement in oral squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations*, 26(11), 6711-6720. doi: 10.1007/s00784-022-04630-7. PMID: 35895143; PMCID: PMC9643253.

Walsh, T., Liu, J. L. Y., Brocklehurst, P., Glenny, A. M., Lingen, M., Kerr, A. R., Ogden, G., Warnakulasuriya, S., & Scully, C. (2013). Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(11), CD010173. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010173.pub2>

Wang, Y., Zhang, X., Wang, S., Li, Z., Hu, X., Yang, X., Song, Y., Jing, Y., Hu, Q., & Ni, Y. (2022). Identification of Metabolism-Associated Biomarkers for Early

and Precise Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomolecules*, 12(3), 400. <https://doi.org/10.3390/biom12030400>

Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 36(10), 575-580. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x. PMID: 17944749

Wetzel, S.L., & Wollenberg, J. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*, 64(1), 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.004>

Wong, T. S. C.; WIESENFELD, D. - Oral Cancer. *Australian Dental Journal*. . ISSN 1834-7819. (2018) S91–S99. doi: 10.1111/ADJ.12594.

World Cancer Reseach Found. (2020). *Global Cancer Data by Country*. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country/>

Yap, Tami *et al.* - Molecular diagnostics in oral cancer and oral potentially malignant disorders—A clinician’s guide. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. ISSN 1600-0714. 49:1 (2020) 1–8. doi: 10.1111/JOP.12920.

Yasin MM, Abbas Z, Hafeez A. Correlation of histopathological patterns of OSCC patients with tumor site and habits. *BMC Oral Health*. 2022 Jul 23;22(1):305. doi: 10.1186/s12903-022-02336-6. PMID: 35870917; PMCID: PMC9308193.

Yost, S., Stashenko, P., Choi, Y., Kukuruzinska, M., Genco, C. A., Salama, A., & Han, Y. W. (2018). Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses. *International Journal of Oral Science*, 10, 32. doi: 10.1038/s41368-018-0037-7.

8 APÊNDICE

1- Tabela Joanna Briggs

Artigos	Perguntas								
	Está claro no estudo qual a 'causa' e o 'efeito'?	Os participantes foram incluídos em comparações semelhantes ?	Os participantes em quaisquer comparações que receberam tratamento/cuidado semelhante, além da exposição ou intervenção de interesse?	Havia um grupo de controle?	Houve múltiplas medições do resultado antes e após a intervenção/exposição?	O seguimento foi completo e foram as diferenças entre os grupos em termos de seu acompanhamento adequadamente descritos e analisados?	Os resultados dos participantes foram incluídos em quaisquer comparações medidas da mesma forma?	Os resultados foram medidos de forma confiável?	A análise estatística apropriada foi usada?
Edirisinghe et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Contrera et al, 2022	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Aoun et al, 2022	Sim	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	Sim
Contrera et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Yasin et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Janiak-Kiszka et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Voss et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim

Louredo et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Deneuve et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Pandya JA et al, 2023	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Panda et al, 2023	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Gillison et al, 2019	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Hamachi et al, 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Li et al, 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Krishnan et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Abdul-Razak et al, 2022	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Jain et al, 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Van Keulen et al, 2019	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Torabi et al, 2021.	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Speight et al, 2018	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Peña-Oyarzún et al, 2020	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Wang et al, 2022	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Apêndice 2 - Caracterização Dos Estudos Que Compuseram a Amostra Da Presente Revisão Sistemática. Porto, Portugal, 2023.

Autor, ano, país	Objetivo	Método	Resultado/conclusão
Abdul-Razak et al (2022)	A biópsia do linfonodo sentinela tem se tornado uma alternativa cada vez mais popular em âmbito global para o estadiamento do pescoço sem a presença de linfonodos clinicamente afetados (N0) em pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral (CCE) em estágios iniciais.	É uma investigação prospectiva, intervencionista e não randomizada em indivíduos diagnosticados com carcinomas de células escamosas de cavidade oral em estágio inicial (T1-T2) e que apresentavam pescoço clinicamente negativo. Todos os participantes foram submetidos a uma técnica de imagem chamada linfocintigrafia antes da cirurgia. A biópsia do linfonodo sentinela foi realizada imediatamente após a linfocintigrafia, seguida pela remoção completa dos linfonodos do pescoço, onde cada paciente serviu como seu próprio grupo de controle.	Entre os 60 pacientes avaliados, a detecção do linfonodo sentinela foi bem-sucedida em 59 casos, havendo apenas um paciente em que a linfocintigrafia não conseguiu localizar o linfonodo sentinela. Dos 59 pacientes restantes, todos os linfonodos sentinela foram recuperados em 58 deles, resultando em uma taxa de recuperação de 96,4%. No total, foram identificados 24 linfonodos sentinela com resultado positivo, havendo um único falso negativo.
Aoun et al, 2022	Indivíduos com idade acima de 50 anos, sendo a proporção de homens para mulheres de 2:1, são mais frequentemente afetados pelo carcinoma de células escamosas oral. A maioria dos casos de CCE oral está associada ao consumo de tabaco e álcool.	Neste relato, apresenta-se o caso de um indivíduo do sexo masculino, com 67 anos de idade, que apresentava uma anomalia na margem posterior-lateral da língua. Após uma avaliação detalhada por meio de exames clínicos, histopatológicos e de imagem, foi confirmado um carcinoma de células escamosas pouco diferenciado em estágio III (T3, N1, M0).	Os tumores de células escamosas na língua muitas vezes não apresentam sintomas visíveis e são diagnosticados em estágios avançados, o que resulta em um prognóstico desfavorável. Por essa razão, é essencial realizar um diagnóstico precoce, implementar medidas preventivas, seguir um manejo adequado e realizar acompanhamento regular após a cirurgia. Essas medidas são fundamentais para melhorar os resultados do tratamento e prevenir a ocorrência de recidivas.
Contrera et al, 2022	O objetivo do estudo foi determinar a taxa de sobrevivência global, os fatores prognósticos, os custos e os resultados funcionais após cirurgia para o carcinoma de células escamosas oral recorrente.	Foi realizada uma análise retrospectiva de 399 casos de recorrência local de OSCC no período de 1997 a 2011, nos quais 259 pacientes foram submetidos a cirurgia de resgate. Avaliamos a sobrevida e os fatores prognósticos utilizando análise de regressão de Cox univariada e	A taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes submetidos a cirurgia de resgate foi de 44,2%, enquanto para aqueles que receberam terapia não cirúrgica ou cuidados de suporte foi significativamente menor. Pacientes submetidos a

		multivariada, o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank.	cirurgia de resgate apresentaram uma taxa de segunda recorrência de 51% em uma média de 17 meses.
Contrera et al, 2022	Analisar as metástases dos gânglios linfáticos regionais em casos de carcinoma de células escamosas da cavidade oral lateralizada e investigar os fatores relacionados a essas metástases regionais e à recorrência da doença.	Estudo de coorte retrospectivo envolvendo 715 pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas lateralizado na cavidade oral (OCSCC) e submetidos a tratamento cirúrgico no período de 1997 a 2011. A análise foi conduzida utilizando métodos estatísticos como log-rank, Kaplan-Meier e regressão logística e de Cox multivariada.	Metástases regionais foram encontradas em diferentes níveis do pescoço, principalmente do mesmo lado do tumor oral. Fatores como invasão linfovascular e o estágio do tumor foram associados a metástases regionais. A maioria das recorrências metastáticas ocorreu em níveis não dissecados do pescoço. Tumores localizados no palato duro e alvéolo superior, assim como aqueles com invasão linfovascular, apresentaram maior chance de recorrência regional. Em casos específicos, a dissecação do pescoço pode ser considerada, levando em conta a profundidade de invasão do tumor.
Deneuve et al, 2022	Os carcinomas de células escamosas na cabeça e no pescoço afetam principalmente fumadores e consumidores de álcool. No entanto, os carcinomas de células escamosas na cavidade oral estão cada vez mais a afetar pacientes sem fatores de risco identificados (FRI). Este estudo teve como objetivo caracterizar a experiência desses pacientes com a doença.	Estudo qualitativo realizado por meio de entrevistas semiestruturadas com 20 sobreviventes de cancro de células escamosas de cavidade oral sem fatores de risco identificados. Foi aplicada uma abordagem de teoria fundamentada para análise dos dados.	Os pacientes sem fatores de risco identificados tiveram uma experiência semelhante aos pacientes com fatores de risco em relação aos tratamentos. A falta de causas identificadas levou ao estigma e à distância em relação à identidade de paciente com cancro. Além disso, a ausência de fatores de risco identificados reforçou o medo de recorrência. Este estudo aborda lacunas importantes no conhecimento sobre pacientes que sobreviveram ao cancro de células escamosas de cavidade oral sem fatores de risco identificados.
Gillison et al, 2019	O estudo tem como objetivo identificar as alterações genéticas secundárias do carcinoma de células escamosas pois consideram que o papilomavírus humano é uma causa importante, porém insuficiente.	Foi feito um estudo populacional, onde foram utilizados métodos genômicos abrangentes para comparar 149 pares de tumores/normais de CCE positivos para HPV e 335 pares de CCE negativos para HPV.	Os resultados indicam que as oncoproteínas do HPV e as alterações genômicas do hospedeiro trabalham em conjunto para desregular a estabilidade genômica, a diferenciação epitelial, a apoptose, a regulação transcricional e a resposta imune antiviral, além de induzir a proliferação celular.

Hamachi et al, 2019	Este estudo comparou a segurança e eficácia do carboplatina em combinação com cetuximab e radioterapia (RT) em pacientes que não são elegíveis para o tratamento com cisplatina.	Foi realizado uma análise retrospectiva de pacientes com CCE de cabeça e pescoço em estágio avançado que receberam CBDCA mais RT (n = 29) ou Cmab mais RT (n = 18) devido à não elegibilidade para o tratamento com CDDP em duas instituições japonesas entre agosto de 2006 e dezembro de 2015.	O uso de CBDCA ou Cmab como terapia sistêmica concomitante com RT é uma opção de tratamento possível para pacientes com CCE não elegíveis para o tratamento com CDDP, embora atenção deva ser dada à toxicidade hematológica.
Jain et al, 2021	O estudo tem como objetivo mostrar que a descoberta de um biomarcador de diagnóstico precoce ajudará a diminuir os efeitos negativos e a mortalidade associados à doença.	Foi conduzido um estudo de caso-controle prospectivo. Os participantes do estudo foram pacientes que passaram por cirurgia e/ou receberam tratamento padrão de radioterapia/quimioterapia com o objetivo de cura, de acordo com o estágio da doença e o protocolo clínico aprovado no instituto.	Apenas 44 casos puderam ser acompanhados para registrar o estado, enquanto 6 foram perdidos no acompanhamento. Dez casos não apresentaram evidências de doença após o tratamento, enquanto 34 apresentaram doença progressiva. Foram observados níveis significativamente diferentes de proteínas de acordo com os hábitos de consumo de tabaco.
Janiak-Kiszka et al, 2022	O objetivo deste estudo foi analisar os dados de pacientes tratados por tumores malignos da cavidade oral no Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncologia Laringológica do Collegium Medicum Ludwik Rydygier em Bydgoszcz, no período de 2003 a 2011, a fim de avaliar a influência dos fatores de risco na sobrevida de pacientes com carcinoma de células escamosas da cavidade oral.	Foram recolhidas amostras de material de 62 pacientes tratados para carcinoma de células escamosas oral entre 2003 e 2011. Destes, 43 eram homens (69,35%) com uma idade média de 56,33 anos. Os registros médicos foram analisados, com especial atenção para o histórico, relatórios cirúrgicos, relatórios histopatológicos, sobrevivência, tratamento adjuvante e recorrência.	Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia (33,87% com remoção parcial da mandíbula inferior, 67,74% receberam radioterapia adjuvante e 11,29% receberam radioterapia e quimioterapia). A maioria procurou atendimento médico entre 6 e 15 semanas após o surgimento dos sintomas.
Krishnan et al, 2022	Este estudo tem como objetivo examinar prospectivamente o valor clínico da imagem molecular fluorescente para identificar com precisão "a margem sentinela", que é o ponto em que o tumor se encontra mais próximo da margem ressecada em tempo real durante a análise da secção congelada.	Foi realizado um estudo prospectivo com a participação de 18 pacientes que receberam uma dose intravenosa de 50 mg de panitumumab, um medicamento aprovado na União Europeia, entre 1 a 5 dias antes da cirurgia. Após a ressecção das amostras, elas foram analisadas em um sistema de imagem óptica de infravermelho próximo em tempo quase real, utilizando um software especializado para identificar as áreas de maior fluorescência nas margens profundas e periféricas.	Durante o procedimento cirúrgico, as amostras retiradas foram submetidas a um processo de imagem no ambiente operatório. Os resultados obtidos mostraram que a fluorescência apresentou uma maior concordância com a análise patológica em comparação com a avaliação feita pelo cirurgião para determinar a localização da margem mais próxima.

Li et al, 2021	Este estudo teve como objetivo explorar a eficácia e segurança da combinação de sintilimabe com quimioterapia de indução em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado.	Estudo prospectivo realizado com 163 pacientes onde 98 pacientes receberam apenas IC, e 65 pacientes receberam IC com sintilimabe. Após a terapia, os pacientes foram submetidos à cirurgia (31,9%) ou quimiorradioterapia (68,1%). A taxa de resposta objetiva, a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e as toxicidades entre os dois grupos foram comparadas.	A taxa de resposta objetiva no grupo de IC foi significativamente menor do que no grupo de IC com sintilimab. A toxicidade aguda de grau 3 ou superior ocorreu em 15 e 12 pacientes nos grupos de IC e IC com sintilimab, respectivamente. No entanto, essa diferença não foi significativa.
Louredo et al, 2022	A ocorrência de cancro oral e orofaríngeo na América Central e do Sul apresenta variações, sendo o Brasil o país com as taxas mais elevadas, A Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) é uma instituição brasileira responsável por coletar dados de todos os hospitais que realizam tratamento de cancro no estado de São Paulo, com atualizações trimestrais.	Estudo transversal retrospectivo que utilizou dados secundários. Neste estudo, foi realizado uma análise do perfil epidemiológico, clínico e dos resultados de sobrevida do carcinoma de células escamosas dos lábios, cavidade oral e orofaringe com base nos dados da FOSP, no estado de São Paulo, Brasil.	A maioria dos casos foi diagnosticada em estágios avançados (III-IV). Os fatores prognósticos independentes variaram de acordo com o local do tumor na análise multivariada, com exceção do estágio tumoral, que foi um determinante significativo da sobrevida nos três locais. Além disso, os carcinomas de células escamosas da cavidade oral e orofaringe apresentaram taxas de sobrevida de 5 anos mais baixas, enquanto o carcinoma de lábios teve uma alta taxa de sobrevida. No entanto, observou-se uma melhoria na sobrevida para os pacientes diagnosticados nos anos mais recentes do estudo (2013-2015).
Panda et al, 2023	Contribuir para a identificação do perfil clínico e histopatológico do carcinoma de células escamosas oral (CCEO) em uma amostra populacional, este estudo foi conduzido no Centro Regional de Cancro de Odisha (AHRCC), na Índia.	Este estudo retrospectivo incluiu todos os doentes diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral (CCEO) registados no AHRCC, Odisha, no período de 1 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2018. Foram recolhidos dados demográficos, clínicos e patológicos de cada doente a partir dos registos clínicos. Foram excluídos os doentes com registos incompletos. Não foram recolhidos detalhes sobre o tratamento pós-operatório.	O estudo incluiu 851 casos de Cancro de Células Escamosas Oral. A região gengivobucal foi a localização mais comum do CCEO. A maioria dos pacientes passou por biópsia por incisão, enquanto uma parte menor realizou biópsia por excisão.
Pandya JA et al, 2023	O estadiamento TNM tem sido amplamente utilizado para o planeamento do tratamento e prognóstico de cancros orais; no entanto, o sistema de estadiamento TNM por si só é insuficiente para um prognóstico	Secções de tecido de 24 casos comprovados de carcinoma de células escamosas oral (CCEO) foram coradas com um anticorpo anti-TP53. Foi feita a contagem e tabulação de cem células em cada caso. Os casos foram classificados	Foi observada uma correlação positiva entre a imunomarcagem do TP53 e os escores de estadiamento de cada sistema. O sistema de estadiamento de Jakobsson et al. apresentou a maior

	ótimo. Uma avaliação combinada do estadiamento clínico e da citomorfologia pode servir como uma medida mais específica para a prognóstico	utilizando três sistemas de graduação histopatológica. Os resultados foram comparados e correlacionados com a imunopositividade ao TP53 e os parâmetros clínicos.	associação. Resultados significativos foram encontrados ao comparar os graus dos diferentes sistemas de graduação com os casos imunopositivos para TP53. Não foram encontrados resultados significativos ao relacionar os sistemas de graduação com os parâmetros clínicos.
Peña-Oyarzún et al, 2020	Discutir a importância da autofagia na criação de um novo ambiente celular no carcinoma espinocelular oral, bem como o papel da autofagia na modificação do fenótipo das células do carcinoma espinocelular oral, fomentando a interação entre as células do carcinoma, os fibroblastos e as células imunitárias.	Este artigo de revisão oferece uma análise abrangente do papel da autofagia no contexto do carcinoma espinocelular oral (CECO). O carcinoma espinocelular oral é uma forma comum de cancro oral que afeta a mucosa oral e a cavidade bucal, sendo uma preocupação significativa de saúde pública.	O número de pacientes com CCE oral continua a aumentar, devido ao facto de os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do CCEO serem predominantemente de natureza ambiental e considerados "normais" pela sociedade contemporânea, como é o caso do tabagismo e do consumo de álcool. Embora o CCEO seja geralmente associado a alterações morfológicas nas células epiteliais orais, outras células presentes no tecido oral também ficam sujeitas a esses fatores.
Speight et al, 2018	Fornecer uma visão geral da patologia do cancro oral. Aumenta a consciencialização de como a patologia do cancro oral está subjacente à apresentação clínica.	Artigo de análise bibliográfica, onde analisa as principais características do cancro oral, realiza uma comparação com o orofaríngeo, macro e microscopicamente.	O carcinoma oral é geralmente detetável através de um exame clínico da cavidade oral, permitindo que os dentistas desempenhem um papel crucial na identificação e diagnóstico precoce. Por outro lado, o cancro da orofaringe manifesta-se na região da base da língua e nas amígdalas, sendo menos visível durante exames de rotina.
Torabi et al, 2021.	Estabelecer a incidência de transtornos orais potencialmente malignos e Carcinoma oral de Células Escamosas (CCE) e analisar a correspondência entre as características clínicas e patológicas associadas a eles.	Foi um estudo retrospectivo, onde foram analisados os registros contendo diagnósticos de diferentes condições orais, como leucoplasia oral, eritroplasia oral, eritroleucoplasia, queilite actínica, líquen plano e CCE, obtidos no Departamento de Patologia da Faculdade de Odontologia de Kerman, no período de setembro de 1997 a setembro de 2017. Os dados foram submetidos à análise estatística utilizando o software SPSS 21.	Em 69,03% dos registros analisados, as avaliações clínicas e histopatológicas apresentaram uma consistência. Observou-se uma maior concordância entre os achados clínicos e histopatológicos nos casos de CCE. É de extrema importância que os dentistas estejam atentos aos distúrbios orais potencialmente malignos, a fim de realizar um diagnóstico precoce e evitar sua progressão para malignidade.
Van Keulen et al, 2019	A remoção cirúrgica é o tratamento principal para a maioria dos tumores sólidos, é comum encontrar	Foi realizado um estudo piloto em seres humanos com a participação de 8 pacientes após a administração de um	A análise óptica do espécime mostrou uma elevada capacidade de detetar o cancro até 5 mm da superfície

	<p>margens cirúrgicas próximas ou positivas em pacientes com cancro da cabeça e do pescoço. Garantir margens negativas requer uma avaliação imediata e intraoperatória do estado das margens. Nesse sentido, propomos a utilização de mapeamento óptico dos espécimes tumorais ressecados logo após a sua remoção.</p>	<p>anticorpo marcado com fluorescência, denominado panitumumab, com o objetivo de possibilitar a identificação cirúrgica do espécime tumoral. Os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica padrão no tratamento do CCE oral. O mapeamento óptico do espécime tumoral foi realizado no tumor primário e os resultados foram comparados com as descobertas patológicas obtidas após o processamento do tecido.</p>	<p>de corte, com uma precisão de 95%. Para detetar o tumor até 2 mm da superfície do espécime, a análise óptica obteve uma precisão de 100%. A profundidade máxima de penetração do panitumumab através do tecido humano no nosso estudo foi de 6,3 mm. O mapeamento óptico do espécime é uma técnica sensível e precisa para avaliar as margens tumorais em espécimes de CCE oral, até uma distância de <5 mm. Esta tecnologia tem o potencial de ser amplamente utilizada para garantir uma remoção adequada do tumor e margens negativas em câncros de cabeça e pescoço.</p>
Wang et al, 2022	<p>A reprogramação metabólica, que engloba a modificação da captação e utilização de glucose, aminoácidos e lípidos, constitui um aspeto crucial do CCE oral e pode ser explorada para identificar biomarcadores que possibilitem um diagnóstico precoce e preciso.</p>	<p>Nesta revisão, são expostas recentes descobertas de redes metabólicas que facilitaram o diagnóstico precoce e preciso do Carcinoma de Células Escamosas.</p>	<p>A reconfiguração metabólica, abrangendo a alteração na captação e utilização de glicose, aminoácidos e lípidos, representa um traço significativo e pode ser empregue para detetar os seus biomarcadores com vista a um diagnóstico.</p>
Voss et al, 2022	<p>Foram encontrados diversos parâmetros em pacientes com carcinoma de células escamosas oral que têm um efeito significativo na sobrevida, incluindo a presença de tumor residual e a disseminação extracapsular. Além disso, outros fatores, como a taxa de linfonodos afetados (LNR) e a quantidade de linfonodos removidos (LNY), têm sido propostos como indicadores prognósticos.</p>	<p>Estudo retrospectivo que incluiu pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral e metástases em gânglios linfáticos cervicais no período de 2010 a 2020. Os registos dos pacientes foram avaliados quanto ao estado dos gânglios linfáticos, regime terapêutico final, recorrência do tumor, tempo até ao óbito, associação do tumor com o óbito, sobrevivência livre de doença (SLD) e sobrevivência global (SG).</p>	<p>Em um estudo retrospectivo com 242 pacientes, com idade média de $63,57 \pm 11,24$ anos, submetidos a diferentes tipos de cirurgia de remoção dos linfonodos cervicais, foi observado um total de 5772 linfonodos. A presença de linfonodos metastáticos e a quantidade de linfonodos detectados foram identificadas como fatores de risco independentes para a sobrevida geral e livre de doença.</p>

<p>Yasin et al, 2022</p>	<p>Explorar a relação entre o padrão histopatológico, o local do tumor e os hábitos como resultado do carcinoma oral de células escamosas.</p>	<p>Estudo transversal realizado em Karachi, Paquistão. Um total de 100 casos conhecidos de carcinoma de células escamosas oral foram diagnosticados com base em relatórios de biópsia e foram examinados quanto às características histopatológicas, local da lesão e hábitos de risco.</p>	<p>A média de idade no momento do diagnóstico foi de 48 anos, com 61% dos casos ocorrendo em homens e 39% em mulheres. A região mais frequentemente afetada foi a mucosa bucal, e os principais hábitos de risco foram o consumo de gutka, seguido pela mastigação de betel quid. Do ponto de vista histológico, observou-se que o carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado era o mais comum, e o padrão histopatológico predominante foi o carcinoma de células fusiformes.</p>
--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

