



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Unidade Curricular “Monografia de Investigação/Relatório de Actividade  
Clínica”

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**CARCINOMA DA CAVIDADE ORAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E  
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO**

Ana Isabel Henriques Montezinho

Orientador

**Professor Doutor Filipe Poças de Almeida Coimbra**

Co-Orientador

**Dr. André Santos Luís**

Porto, 2012



Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**CARCINOMA DA CAVIDADE ORAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E  
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO**

Ana Isabel Henriques Montezinho

Porto, 2012

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**CARCINOMA DA CAVIDADE ORAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E  
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO**

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da  
Universidade do Porto como parte integrante dos requisitos para a  
obtenção do grau de Mestrado Integrado em Medicina Dentária

## **Resumo**

O cancro oral é uma neoplasia maligna relativamente frequente em todo o mundo, sendo responsável por uma taxa de mortalidade elevada. Cerca de 90% dos cancros orais, são carcinomas de células escamosas. Os doentes com cancro oral têm, geralmente, hábitos tabágicos e etílicos acentuados, maus hábitos de higiene oral e baixo poder económico.

O objectivo deste trabalho é a revisão bibliográfica sobre o carcinoma de células escamosas da cavidade oral, nomeadamente do bordo da língua, os factores etiológicos, as lesões pré-malignas, e o tratamento para os estadios mais avançados da doença.

Para a realização deste trabalho foram usados artigos da base de dados pubMed, entre 2002 e 2012.

O tratamento usado para carcinomas de células escamosas em fase mais avançada é a cirurgia ressectiva e o tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia. É importante salientar a relevância do diagnóstico precoce para aumentar a taxa de sobrevivência dos pacientes, assim como a prevenção de lesões através da mudança de hábitos comportamentais.

Palavras-chave: Carcinoma da língua em fase avançada, Carcinoma de células escamosas, Lesões pré-malignas, Factores de risco, Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia.

## **Abstract**

The oral cancer is a relatively frequent malignant neoplasia in whole world, being responsible for a high mortality rate. About 90% of the oral cancers are squamous cell carcinoma. Patients with oral cancer generally have smoking and ethyl habits, bad oral hygiene and low economic power.

The aim of this study is to review the literature on squamous cell carcinoma of the oral cavity, including the edge of the tongue, etiological factors, the pre-malignant lesions, and treatment for advanced stages of disease.

To perform this study I used articles from the PubMed database between 2002 and 2012.

The treatment used for squamous cell carcinoma in advanced stage is the resection surgery and adjuvant radiotherapy and chemotherapy. It is relevant to underline the importance of early diagnosis to increase the survival rate of patients, as well as injury prevention through changing behavioral habits.

Key-words: Advanced carcinoma of the tongue, Squamous cell carcinoma, Pre-malignant lesions, Risk factors, Surgery, Radiotherapy, Chemotherapy.

Dedico esta Monografia às pessoas que mais admiro:

aos meus pais, José e Isabel,

à minha irmã Sara

e ao meu avô Joaquim,

de quem tenho muitas saudades.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Filipe Coimbra, pela sábia orientação, por toda a disponibilidade, motivação inculcada e simpatia ao longo deste trabalho, assim como agradeço e valorizo todos os ensinamentos ao longo do curso académico.

Ao Dr. André Santos Luís, agradeço a disponibilidade concedida, a simpatia e todo o conhecimento que me transmitiu durante as minhas idas ao Centro Hospitalar do Porto.

Às minhas colegas e amigas Sofia Oliveira, Tatiana Freitas e Rita Silva que me acompanharam neste percurso académico, que estiveram presentes nos bons e nos maus momentos, sempre prontas a ajudar.

Aos meus pais, José e Isabel, por fazerem de mim quem sou e por me proporcionarem a oportunidade de estudar o que desejei.

À minha irmã Sara, por toda a amizade, por estar sempre pronta a ajudar e pela paciência que tem tido ao longo destes anos.

# Índice

<b>I. Introdução .....</b>	<b>1</b>
Material e Métodos .....	3
<b>II. Desenvolvimento .....</b>	<b>4</b>
1. Carcinoma da Cavidade Oral .....	4
i. Epidemiologia .....	4
ii. Etiologia .....	5
iii. Lesões pré-malignas .....	9
iv. Classificação TNM .....	16
2. Caso Clínico – Carcinoma do Bordo da Língua .....	19
i. Introdução .....	19
ii. Descrição do Caso clínico .....	22
<b>III. Discussão .....</b>	<b>26</b>
Princípios da cirurgia em pacientes com T4 .....	28
<b>IV. Conclusão .....</b>	<b>32</b>
<b>V. Bibliografia .....</b>	<b>33</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>37</b>

## **I. Introdução**

O carcinoma de células escamosas localizado na mucosa oral é definido como uma neoplasia maligna com origem no epitélio escamoso estratificado. É o tumor maligno mais comum da cavidade oral, correspondendo a cerca de 95% de todos os cânceros orais, e clinicamente mostra capacidade de progressão local, regional e sistêmica.<sup>1</sup>

O carcinoma da língua é claramente mais prevalente em pessoas entre os 60 e os 80 anos de idade, mas esta patologia também pode ser detectada em pacientes mais jovens. Até agora não existe uma causa específica para o carcinoma da língua, mas vários factores estão relacionados com a sua etiologia, incluindo o tabaco (fumado), o consumo de álcool, as deficiências nutricionais, a imunossupressão, e alguns vírus. No entanto, o álcool e o tabaco são, hoje em dia, considerados os factores mais importantes para o desenvolvimento deste tipo de carcinoma.<sup>1</sup>

O estadiamento dos tumores é importante para o prognóstico das neoplasias malignas pois permite ao médico ter uma informação clínica do tamanho do tumor e da existência ou não de cadeias ganglionares aumentadas. Esta informação prévia à adulteração da lesão pela biópsia de diagnóstico, ajuda no planeamento do tratamento, dá algumas indicações do prognóstico, auxilia na avaliação dos resultados do tratamento, facilita a troca de informação entre os centros de tratamento e contribui para a contínua pesquisa e estudo do cancro humano.<sup>2</sup>

No presente, a classificação dos tumores malignos (TNM) é a classificação mais usada para descrever as neoplasias malignas, o seu envolvimento regional e as metástases à distância, e constitui o sistema universal de classificação da neoplasia maligna.<sup>2</sup>

A terapia inicial dos carcinomas inclui a cirurgia de recessão. A cavidade oral, especialmente a língua é um local anatómico complexo e a sua forma e função são cruciais para a deglutição eficiente, fala, apreciação do sabor e mastigação. A cirurgia ablativa de recessão pode comprometer as funções orais e interfere na qualidade de vida do paciente. A cirurgia de ablação deve ser realizada com amplas margens cirúrgicas livres. Apesar da recessão com margens de segurança, têm sido relatadas taxas de recorrência do tumor de 25% a 48%. No estadiamento com N0, o tratamento passa pela dissecação profiláctica dos nódulos linfáticos já que o risco de desenvolvimento de doença oculta no pescoço é maior do que 15%. Em paciente com estadiamento T2, T3 e T4, é necessária dissecação do gânglio sentinela. Nos pacientes que

após a dissecação obtiveram resultados negativos, normalmente não é necessária a terapia adjuvante (quimioterapia e radioterapia). Por outro lado, o crescimento extra-capsular dos nódulos linfáticos na região cervical aumenta o risco de fracasso, de metástases à distância e de morte. Woolgar *et al* examinaram microscopicamente o efeito do crescimento extra-capsular (menor do que 3 cm) no prognóstico e determinaram que os pacientes com metástases intra-nodais tinham uma taxa de sobrevida de 64% contra os 21% nos pacientes com micro metástase de crescimento extra-nodal. As metástases à distância a partir do tumor primário são encontradas em 2 a 9% dos pacientes. A zona mais comumente afectada pelas metástases à distância são os pulmões, em consequência, os pacientes com metástases nos pulmões têm um tempo de sobrevida de cerca de 8,9 anos.<sup>3,4</sup>

A recorrência do cancro oral tende a aparecer no local do tumor primário talvez pela persistência de células malignas nos vasos linfáticos locais, ou nas margens da recessão cirúrgica. Slootweg *et al* examinaram as margens de recessão cirúrgica de 394 pacientes submetidos à recessão do tumor e observou uma incidência muito menor de recorrência local em pacientes com margens negativas (3,9%) do que com margens positivas (21,9%). A radioterapia causa hipoxia, hipocelularidade e fibrose, que pode promover a retenção de células malignas persistentes, que tornam a sua detecção difícil, promovendo a recorrência no local.<sup>3</sup>

O tratamento dos tumores malignos orais em estadio avançado normalmente engloba modalidades combinadas de tratamento. São tratados com cirurgia ressectiva seguida de radiação pós-operatória, sendo o tratamento estandardizado para o carcinoma escamoso da região oral e maxilo-facial. O tratamento foca-se na lesão regional para prevenir e controlar o crescimento e as metástases, especialmente metástases nos nódulos linfáticos da região cervical. O principal objectivo do tratamento dos tumores malignos é a cura da doença, preservar e restaurar a função, minimizando as sequelas do tratamento. Os tratamentos utilizados são a cirurgia (tratamento principal para a maioria dos tumores), radioterapia, quimioterapia e a combinação de modalidades de tratamento como a utilização de estratégias de prevenção primária e secundária que incluem a mudança de estilo de vida, a quimioprevenção e terapias combinadas de quimioterapia e radioterapia, a fim de reduzir as complicações e melhorar o resultado.<sup>5</sup>

O objectivo deste trabalho é uma revisão bibliográfica sobre o carcinoma da cavidade oral, nomeadamente o do bordo da língua, os factores etiológicos, as lesões pré-malignas e o tratamento no estadio avançado da doença.

## Material e Métodos

Neste trabalho de revisão bibliográfica foram utilizados artigos indexados ao PubMed, entre 2002 e 2012. Foram utilizados artigos fora deste período, nomeadamente os artigos referentes às séries de Pindborg, importantes estudos de incidência das lesões pré-malignas, que enriquecem este trabalho. Outros recursos utilizados foram alguns livros na área da Medicina Oral disponíveis na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. As guidelines utilizadas pelo Centro Hospitalar do Porto para o tratamento das Neoplasias Malignas também foram usadas para a realização deste trabalho.

Os limites utilizados da pesquisa, para além da data foi a língua, inglesa ou portuguesa e apenas escolhidos artigos com texto livre. Os termos utilizados na pesquisa foram Squamous Cell Carcinoma [MeSH Terms] Or Cancer of the tongue [Mesh Terms] Or Advanced Cancer of the tongue [MeSH Terms] AND Diagnosis, Surgery, Radiotherapy, Elective Neck Treatment.

O caso clínico presente neste artigo foi cedido pelo Serviço de Estomatologia e Cirurgia Maxilo Facial do Centro Hospitalar do Porto.

## II. Desenvolvimento

### 1. Carcinoma da Cavidade Oral

#### i. Epidemiologia

O número de casos de cancro tem aumentado nos últimos anos, sendo considerado um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. 5% destes tumores ocorrem na cabeça e pescoço, e metade destes ocorrem na cavidade oral. O carcinoma de células escamosas representa cerca de 90 a 95% de todos os tumores malignos da cavidade oral, e representa cerca de 2 a 3% de todos os tumores malignos. Aproximadamente cerca de 2000 casos de carcinoma intra-oral e do lábio são diagnosticados todos os anos em Inglaterra.<sup>6,7</sup> A sua incidência é muito variável, variando de acordo com as zonas geográficas. Assim, nos Estados Unidos, o carcinoma de células escamosas representa cerca de 2-4% de todos os tumores malignos do organismo, enquanto na Ásia, a percentagem de tumores orais representa cerca de 30 a 40% de todos os tumores.<sup>8</sup> A maior taxa de incidência de carcinoma de células escamosas é encontrada no sul da Ásia e no centro e sul da Europa.<sup>9</sup> O risco de cancro intra-oral aumenta com o aumento da idade, principalmente em mulheres.<sup>10</sup>

O carcinoma de células escamosas afecta preferencialmente homens, num período compreendido entre os 50 e os 70 anos de idade.<sup>8</sup> Num estudo realizado por Kreppel *et al*, em 300 pacientes com carcinoma de células escamosas, a idade média de diagnóstico era de 59,8 anos, sendo 69,3% dos pacientes homens.<sup>11</sup> Outro estudo realizado no Egipto, por Attar *et al*, revelou uma maior incidência entre homens do que mulheres e uma maior incidência entre a população urbana em comparação com a população rural. As maiores diferenças entre a população rural e urbana verificaram-se no grupo com idades entre os 40-49 anos nos homens e entre os 30-39 anos de idade nas mulheres.<sup>9</sup> Tem vindo a aumentar a incidência de cancro em pessoas mais jovens (menos de 40 anos de idade) e em mulheres sem factores de risco. O rácio passou de 10:1 para 2:1 ou 3:1. Este aumento poderá ser devido a uma mudança de comportamento e hábitos das mulheres. Tem também aumentado a incidência de carcinoma de células escamosas em indivíduos com menos de 45 anos de idade, nestes casos, o comportamento do tumor é diferente, os pacientes tem pior prognóstico em comparação com os tumores malignos em pacientes mais velhos. Por outro lado, os negros têm maior risco de desenvolver este tipo de carcinoma, principalmente os homens, sendo que os negros têm menor

sobrevida, aproximadamente 35%, tem maior taxa de incidência de carcinoma de células escamosas (35%) e tem cerca de 100% de taxa de mortalidade.<sup>3,6</sup>

Os locais mais afectados pelo carcinoma de células escamosas são a língua e o pavimento da boca. Num estudo realizado por Kreppel *et al*, em 300 pacientes na Colónia, com carcinoma, os locais mais afectados eram o pavimento da boca (40%) e a língua (21%). Em países como Portugal, estas percentagens podem não se aplicar, uma vez que, estes países têm hábitos tabágicos diferentes da população ocidental.<sup>11</sup> Outros autores referem que o local mais afectado é a língua, seguido do pavimento da boca e da orofaringe. Locais como a gengiva, os lábios, a face dorsal da língua e o palato são locais menos comuns.<sup>6,12</sup>

## ii. Etiologia

O cancro é o resultado de mutações de DNA que surgem espontaneamente e das acções de vários mutagénicos, especialmente no álcool e no tabaco. A sequência de alterações genéticas leva eventualmente à perda de controlo do crescimento e da autonomia celular.<sup>13</sup>

A carcinogénese é a transformação de uma célula normal, saudável numa célula pré-maligna ou potencialmente maligna, caracterizada por uma capacidade de proliferação autónoma.<sup>13</sup>

O mecanismo genético do cancro é a sobre expressão dos oncogenes e silenciamento dos genes supressores tumorais (TSG). O controlo do ciclo celular é perturbado particularmente pela sobre expressão ou sobre actividade dos oncogenes, sendo os oncogenes que guiam a proliferação celular.<sup>13</sup>

Os factores de risco que estão na etiologia do carcinoma de células escamosas são o tabaco, o álcool, o uso crónico de betel, as deficiências em ferro, casos de imunossupressão e alimentos a temperaturas extremas.

- Tabaco

Existe uma forte associação entre o tabaco e os carcinomas da cavidade oral. Segundo Lewis *et al*, o risco de desenvolver carcinoma é de 5 a 9 vezes maior nos doentes fumadores

comparativamente com os não-fumadores, podendo ser 17 vezes superior quando estamos na presença de um doente com elevado consumo tabágico diário (mais do que 80 cigarros por dia). Doentes tratados por neoplasia oral apresentam um risco 2 a 6 vezes maior de desenvolver um tumor secundário quando há persistência do hábito.<sup>14,15</sup> 80% dos pacientes com carcinoma fumaram ou usaram produtos de tabaco. Estudos controlados têm demonstrado que o cachimbo e o charuto são mais agressivos no processo carcinogénico comparativamente com os vulgares cigarros, e que o risco relativo de desenvolvimento de carcinoma oral é dependente da quantidade de cigarros que o indivíduo consuma.<sup>3,14</sup> Num estudo realizado por Kruse *et al*, em 278 pacientes diagnosticados com carcinoma, sendo que 67 pacientes não tinham hábitos tabágicos nem alcoólicos, verificou que o grupo dos não fumadores nem consumidores de álcool tinham uma maior proporção de mulheres, uma maior percentagem de pacientes com mais de 70 anos e um maior número de casos de carcinoma de células escamosas na maxila.<sup>16</sup>

Todas as formas de tabaco são carcinogénicas e capazes de causar cancro na cavidade oral e na faringe. O tabaco gera substâncias cancerígenas (libertadas durante a queima do tabaco), como as nitrosaminas específicas do tabaco (NNN, NNK, NAT e NAB), e os radicais livres que podem impedir as enzimas antioxidantes (glutathione-S-transferase, glutathione reductase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase). O tabaco pode causar um aumento da ocorrência de cancro noutra parte do organismo, provavelmente pela absorção e circulação das substâncias cancerígenas no sangue que se vão depositar noutros órgãos.<sup>13</sup>

- Álcool

O consumo excessivo de álcool tem sido considerado um dos mais potenciais factores de risco no processo carcinogénico. O álcool pode ser cancerígeno por via de vários mecanismos, mas um dos mais importantes é pela oxidação para acetaldeído (substância cancerígena) através da enzima desidrogenase alcoólica (ADH). O acetaldeído é então degradado para acetato pela desidrogenase aldeído (ALDH). As variações genéticas na actividade destas enzimas (ADH e ALDH) podem influenciar o resultado da exposição ao álcool e a sua carcinogenicidade.<sup>13</sup>

A combinação do álcool e do tabaco resulta num efeito sinérgico, os dois aumentam a permeabilidade da mucosa às nitrosaminas cancerígenas. O risco depende da quantidade ingerida.<sup>12,14</sup>

- Betel

O betel é responsável pela alta incidência de carcinoma de células escamosas nos países como a Índia e o Sudoeste da Ásia, culturas que ingerem alimentos muito condimentados, e por este motivo, a população, especialmente as mulheres, mascam as folhas de betel que contém propriedades cancerígenas, com o objectivo de obterem uma sensação de “boca fresca”. O acto de mascar resulta frequentemente na progressão de uma lesão pré-maligna na cavidade oral conhecida por fibrose da submucosa. Esta condição tem grande potencial de transformação maligna se não for diagnosticada atempadamente. O trismo resultante da fibrose submucosa pode tornar muito difícil o diagnóstico e o tratamento do carcinoma oral.<sup>14,17</sup>

- Infecções Víricas

As infecções constituem uma das mais importantes causas preveníveis das neoplasias, sobretudo o Vírus Papiloma Humano (HPV). HPV subtipos 16, 18, 31, 33 são os mais relacionados com os casos de displasia e consequentemente de carcinoma de células escamosas.<sup>14</sup>

- Deficiência em ferro

O ferro é essencial ao normal funcionamento das células epiteliais. Assim, a falta do mesmo vai provocar um “turn-over” de células epiteliais muito mais rápido, o que vai induzir a produção de uma mucosa atrofica, ou imatura, mais vulnerável à acção de agentes carcinogénicos.<sup>14</sup>

- Imunossupressão

Indivíduos submetidos a terapia imunossupressora para tumores ou transplantes ou com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), apresentam maior susceptibilidade de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas. No caso da SIDA, devido à sua deficiência imunológica, o seu estado de imunossupressão altera o sistema de “vigilância” que destrói as células com mutação maligna daí a imunossupressão ter uma influência carcinogénica evidente. Quanto à terapêutica imunossupressora, o que se verifica é que após a realização de um transplante, é necessária a administração de esquemas de imunossupressão medicamentosa com o objectivo de evitar a rejeição do órgão ou do tecido transplantado. No entanto, este estado de imunossupressão influencia os mecanismos de defesa do indivíduo, tornando-o mais susceptível

a infecções oportunistas quer sejam de origem bacteriana, fúngica ou vírica, daí a maior predisponibilidade para o aparecimento de neoplasia oral.<sup>14</sup>

- Exposição Solar

A radiação ultravioleta é um factor de risco para a ocorrência de carcinoma no lábio. É muito comum em pescadores e agricultores, que passam muitas horas expostos ao sol. É mais comum em países quentes como a Austrália e Estados Unidos da América com grande número de imigrantes, de pele clara, oriundos de países da Europa. As lesões no lábio podem ser detectadas clinicamente por perda de elasticidade e epitélio atrófico. As lesões provocadas pela exposição solar podem ser evitadas e cabe ao médico encorajar os seus pacientes a protegerem-se da radiação ultravioleta.<sup>17</sup>

- Oncogenes

A sobre expressão dos oncogenes, como o gene receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), pode promover o crescimento, sobrevivência, disseminação de células, conduzindo ao desenvolvimento do cancro.<sup>13</sup>

- Gene supressor tumoral p53

A mutação no gene p53, gene supressor tumoral, é a alteração genética mais comum nos cancros humanos. A função fisiológica deste gene é prevenir a acumulação de danos genéticos nas células através da reparação antes da divisão celular ou a indução da morte celular por apoptose. O gene p53 tem um papel fundamental na reparação do DNA e na regulação do ciclo celular depois da indução da carcinogénese, do DNA do epitélio oral. A proteína é activada pela fosforilação dos resíduos de serina em resposta ao stress induzido à célula pelo carcinogénico, de tal maneira que o nível da proteína dentro da célula determina a resposta a ser dada ao carcinogénico que desencadeou o stress celular.<sup>18</sup>

O gene p53 normal tem um tempo de semivida curto e normalmente está presente nos queratinócitos epidérmicos, em pequenas quantidades que não são detectados por exames imuno-histoquímicos. Por outro lado, o gene mutado p53 tem um tempo de semivida maior, e pode ficar acumulado nas células epidérmicas, permitindo-lhes serem visualizados por imuno-histoquímica. O exame imuno-histoquímico não permite a diferenciação entre o gene p53 normal e o mutado, sendo necessária a combinação com a análise molecular.<sup>18</sup>

A mutação do gene p53 é observada em 50% das neoplasias da cabeça e pescoço e foi também identificado em lesões pré-malignas. Segundo um estudo de Brachman *et al* concluiu que os tumores com mutação do gene p53 têm maior probabilidade de insucesso no tratamento do que os tumores com a expressão da p53 normal. A perda de informação genética no cromossoma 9p pode ser um evento prematuro do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço.<sup>3</sup>

- Trauma

A irritação crónica provocada por uma prótese mal adaptada, fractura de restaurações e outros factores erosivos podem provocar alterações nas mucosas, que, juntamente com outros factores, como o álcool e o tabaco, podem levar ao aparecimento de carcinoma.<sup>1</sup> O trauma por si só não é carcinogénico.

### iii. Lesões pré-malignas

- Leucoplasia

A leucoplasia oral é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma mancha ou placa branca, não removível por raspagem e que não pode ser classificado clínica ou histologicamente como nenhuma outra doença. A leucoplasia é a lesão pré-maligna mais conhecida da mucosa oral e não está associada a nenhum diagnóstico histológico específico. O epitélio displásico ou o carcinoma invasivo é encontrado em cerca de 5 a 25% das biópsias das leucoplasias.<sup>10,19,20</sup> Um estudo realizado na Índia, em 1967, estudou a prevalência da leucoplasia oral em 10000 indivíduos, o valor obtido foi de 3,28%. O mesmo estudo refere que 65% dos indivíduos presentes no estudo eram homens, e que 92% dos indivíduos com leucoplasia eram homens. Dos 328 pacientes com leucoplasia, 130 tinham mais do que uma lesão. Este estudo refere ainda que 33% da população estudada era fumadora (estando englobados nesta definição fumadores de tabaco e utilizadores de tabaco de mascar). No grupo dos fumadores, 80% eram homens. A leucoplasia foi encontrada em 9,9% dos pacientes fumadores, e em 0,03% dos pacientes não fumadores. Dos pacientes fumadores, 75% tinham apenas um hábito tabágico, e 25% tinham dois ou mais hábitos tabágicos (fumar tabaco e tabaco de mascar). Este estudo conclui que a frequência de leucoplasia oral é mais frequente em fumadores de tabaco do que

nos utilizadores de tabaco de mascar, sendo a diferença de cerca de 1%. A probabilidade de ter leucoplasia é maior entre pacientes que têm vários hábitos tabágicos do que aqueles que só tem um. Em relação à localização das lesões, o estudo refere que 47,1% das lesões localizam-se nas comissuras labiais, 40,9% na mucosa jugal, 4,5% no lábio, 3,3% na crista alveolar, 2,8% na língua, 1,0% na gengiva e 0,4% no palato.<sup>21</sup> Estes valores podem ser diferentes da população europeia uma vez que a população indiana tem hábitos tabágicos diferentes da população europeia, isto é, tem hábitos tabágicos mais fortes. Outro estudo, sobre o cancro oral e as lesões pré-malignas, realizado numa população rural da Índia, estudou a prevalência da leucoplasia oral numa população de 12000 indivíduos em 2 distritos. Todos os indivíduos eram fumadores com mais de 15 anos, num dos estados, Bhavnagar, não foram seleccionadas mulheres porque estas raramente usavam tabaco. A prevalência da leucoplasia é 2,9% no estado de Ernakulam e 5% em Bhavnagar.<sup>22</sup>

Segundo um estudo realizado em 54 pacientes diagnosticados com leucoplasia, na Universidade de Santiago de Compostela, Espanha, a leucoplasia ocorre mais frequentemente em homens (59,3%) e tem maior prevalência entre os consumidores de álcool e tabaco. Esta diferença entre o sexo feminino e masculino tem diminuído principalmente devido ao aumento do consumo de tabaco entre as mulheres. O mesmo estudo refere que dois terços dos pacientes (63%) viviam em ambientes urbanos, contrastando com 37% que viviam em ambientes rurais. Este mesmo estudo refere que os locais mais comuns do aparecimento da leucoplasia são a face lateral da língua (25,9%), gengiva (18,5%), mucosa oral (16,7%), pavimento da boca (9,3%), palato e face ventral da língua (7,4%) e face dorsal da língua (3,7%).<sup>19</sup> Estudos mais recentes referem que o potencial de transformação maligna é de 4 %, mas este valor pode ser muito superior dependendo do tipo e da fase em que se encontra a leucoplasia. Muitas lesões são removidas no início do seguimento, o que faz com que os números da transformação maligna possam ser artificialmente baixos.<sup>10</sup> Outro artigo refere que a taxa de transformação maligna é de 1,36%, variando de acordo com a população e a área geográfica. Histologicamente, a displasia do epitélio oral é o indicador mais importante para a determinação do risco de transformação maligna. Tradicionalmente a leucoplasia é classificada em não displásica (hiperplasia) e em displásica (leve, moderada ou grave), sendo a displasia grave um indicador importante na transformação maligna.<sup>20</sup>

Outra classificação da leucoplasia divide a leucoplasia em homogénea e não homogénea. Esta classificação é baseada na apresentação clínica das lesões, isto é, características como a cor e a morfologia, e tem influência sobre o resultado e o prognóstico. As lesões homogéneas são

planas, lisas e apresentam fendas rasas na superfície de queratina. O risco de transformação maligna é relativamente baixo. As lesões não homogêneas têm um risco superior de transformação maligna. Os tipos de lesões não homogêneas incluem: salpicado (mista, branca e vermelha mas mantém predominantemente a característica branca), nodular (pequenos pólipos, arredondados, vermelhos ou brancos) e verrucoso (superfície com aparência enrugada ou ondulada).<sup>23,24</sup>

A leucoplasia é a lesão pré-maligna mais comum, representando cerca de 85% de todas as lesões. Estudos referem que atinge cerca de 3% da população adulta branca, sendo relativamente comum. Os factores etiológicos da leucoplasia são os mesmos que para o carcinoma da cavidade oral, já referidos anteriormente.<sup>10,24</sup> Um estudo realizado numa população da Pomerania, em 123 pacientes, tinha como objectivo a pesquisa da associação da diabetes como factor de risco para a leucoplasia, concluiu que a diabetes constitui um factor de risco para a leucoplasia principalmente em pacientes não fumadores. O metabolismo da doença diabetes leva a uma profunda deterioração na cavidade oral que predispõe à leucoplasia. A associação da leucoplasia com um aumento da taxa de LDL-C/HDL-C podem explicar o distúrbio do metabolismo lipídico que frequentemente é visto nos pacientes diabéticos.<sup>25</sup>

Ainda em relação à patogénia, anormalidades moleculares foram observadas nos carcinomas e nas leucoplasias. As anormalidades citogenéticas têm sido observadas nas leucoplasias sem displasia. Estas anormalidades são a perda de heterozigozidade e a instabilidade microssatélite e a aneuploidia. Em relação à perda de heterozigozidade, ela representa a perda de uma função normal de um alelo do gene cujo homólogo foi previamente inactivado. Esta desactivação prévia ocorre nas células germinativas parentais e é transmitida aos seus descendentes para as células gerais que são heterozigóticas para o gene em questão. O desenvolvimento deste fenómeno, em determinada região do cromossoma com o gene supressor tumoral, poderá estar relacionado com o processo de transformação maligna. As lesões com perda de cromossomas limitada aos cromossomas 3q e/ou 9q são consideradas as leucoplasias de risco intermédio, com aumento de 3,8 vezes a possibilidade de ocorrer transformação maligna, enquanto que, as lesões com perda dos cromossomas 3q e/ou 9q e perda de um ou mais do cromossoma 4q, 11q, 13q e 17q são consideradas leucoplasias de alto risco, com aumento de 33 vezes a possibilidade de transformação maligna. As leucoplasias de baixo risco são as que não apresentam nenhuma perda de heterozigozidade. O estudo de alterações moleculares em margens ressecadas complementa a informação histológica e pode demonstrar a presença de anormalidades moleculares em margens que estavam histologicamente livres de doença.<sup>18</sup>

A ploidia do DNA fornece informação sobre o grau de instabilidade genética e de alterações na sequência do código genético. No caso das neoplasias, as células diplóides geneticamente estáveis são substituídas por células aneuplóides instáveis. Esta anormalidade tem sido estudada através de técnicas de citometria de fluxo. A presença de aneuploidia em leucoplasias é um sinal de transformação para carcinoma, independentemente das margens ressecadas estarem livres de doença.<sup>18</sup>

Microscopicamente, a leucoplasia é caracterizada por uma camada espessa de queratina na superfície do epitélio (hiperqueratose), com ou sem espessamento da camada espinhosa (acantose). A camada de queratina consiste em paraqueratina (paraqueratose) ou ortoqueratina (ortoqueratose) ou uma combinação das duas. Com a paraqueratina, não existe uma camada de células granulosas e os núcleos epiteliais são retidos na camada de queratina. Com a ortoqueratina, o epitélio demonstra uma camada de células granulares e os núcleos estão desordenados/perdidos na camada de queratina.<sup>10</sup>

A leucoplasia representa apenas um termo clínico, daí o primeiro passo é o diagnóstico histopatológico definitivo.<sup>10,23</sup>

As desordens que necessitam de exclusão de diagnóstico com a leucoplasia na tabela 5.<sup>23</sup>

- Leucoplasia proliferativa verrucosa

A leucoplasia proliferativa verrucosa é um tipo distinto e mais agressivo de leucoplasia oral. É caracterizado por múltiplas placas queratóticas com projecções vegetantes rugosas na superfície. As lesões são de crescimento lento mas persistente, bem como irreversível e resistem a todas as formas de tratamento. Têm uma taxa de recorrência elevada.<sup>10</sup>

Estas lesões são mais agressivas do que as outras formas de leucoplasia, com tendência a serem multifocais, com alto risco de transformação maligna, que pode variar entre 40 e 100%. As mulheres são mais afectadas do que os homens e a idade média do diagnóstico é 60 anos. O tabaco parece não ter influência significativa, pois a leucoplasia proliferativa verrucosa ocorre tanto em fumadores como não fumadores. A etiologia destas lesões ainda não é conhecida até aos dias de hoje.<sup>10, 26, 27</sup>

- Eritroplasia

A eritroplasia é uma lesão oral macular, bem demarcada, situada 0,1 a 0,2 mm abaixo da mucosa adjacente, de coloração vermelha, para a qual não pode ser estabelecido um diagnóstico clínico específico.<sup>10,24,28,29</sup> A maioria das eritroplasias evidenciam displasia epitelial grave, carcinoma in situ ou carcinoma escamoso invasivo. A prevalência é de 1 para 2500 adultos.<sup>10</sup> Outro estudo, realizado em Espanha por Mallo-Pérez *et al*, referem uma prevalência de 0,4%.<sup>28</sup> Pode existir a associação de áreas vermelhas e brancas ou pontos granulares esbranquiçados sobrepostos à região vermelha, sendo esta lesão designada por eritroleucoplasia, segundo a OMS designada por leucoplasia salpicada.<sup>10,24</sup> A eritroleucoplasia tem sido encontrada numa grande proporção de carcinomas orais invasivos em estado inicial. A eritroplasia é menos comum do que a leucoplasia mas por outro lado, tem maior probabilidade de apresentar displasia grave no momento da biópsia ou para desenvolver um carcinoma invasivo mais tarde.<sup>10,23,29</sup> É uma lesão predominantemente de homens idosos, sendo o pico de prevalência entre os 65 e 74 anos.<sup>10</sup> Os locais mais afectados são o pavimento da boca, a língua e o palato mole e múltiplas lesões podem estar presentes. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com as lesões vermelhas de origem inflamatória tais como a mucosite não específica, candidíase, psoríase ou lesões vasculares que clinicamente mimetizam a eritroplasia.<sup>10,28</sup>

Histologicamente, o epitélio mostra uma baixa produção de queratina e frequentemente é atrófica, mas pode ser hiperplásica.<sup>10,28</sup>

Uma das classificações da eritroplasia, publicada em 1972 por Shear, divide a eritroplasia em alterações clínicas e alterações microscópicas. As alterações clínicas dividem-se em eritroplasia homogénea, eritroplasia interposta com placas de leucoplasia e eritroplasia granular ou salpicada (englobando a lesão descrita como leucoplasia salpicada). As alterações microscópicas dividem-se em neoplásicas e inflamatórias. Nas alterações neoplásicas englobam-se o carcinoma de células escamosas e carcinoma in situ (carcinoma intra-epitelial). As alterações inflamatórias, dividem-se em infecção por *Candida Albicans* (incluindo a estomatite por prótese dentária), tuberculose, histoplasmose e “miscellaneous” específico, não específico e lesões não diagnosticadas. Os locais mais afectados são o pavimento da boca, mucosa oral e palato mole. Nos homens, as lesões aparecem mais frequentemente no pavimento da boca, mas nas mulheres, aparecem mais na mucosa alveolar e gengiva mandibular. A língua raramente é afectada. O diâmetro típico das lesões é de 1,5 cm e metade tem menos de 1cm.<sup>29</sup>

O diagnóstico diferencial da eritroplasia está descrito na tabela 6.<sup>23</sup>

Os factores etiológicos são o álcool, tabaco, dietas pobres em antioxidantes como as vitaminas C, E e betacarotenos, exposição ocupacional a carcinogéneos, infecções virais, além de factores genéticos e hereditários.<sup>28,30</sup> As lesões vermelhas da mucosa oral devem ser vistas com suspeita e a biópsia deve ser realizada. No caso de uma fonte de irritação for encontrada, esta deve ser removida e esperar cerca de duas semanas para que a lesão inflamatória, clinicamente semelhante à eritroplasia, regrida. Para o diagnóstico definitivo da eritroplasia realiza-se uma biópsia. As lesões que evidenciarem uma displasia moderada ou grave devem ser removidas totalmente.<sup>10</sup>

A taxa de transformação maligna é 14% a 50%, sendo a lesão pré-maligna com maior risco de transformação maligna.<sup>29</sup>

- Fibrose da submucosa oral

A fibrose da submucosa oral é um distúrbio crónico caracterizado pela fibrose na mucosa de revestimento do trato digestivo superior, pode envolver a cavidade oral, a orofaringe e o terço superior do esófago. Clinicamente, é caracterizada pela fibrose da lâmina própria e perda de alguma mobilidade dos tecidos da submucosa. Nas formas iniciais, as observações clínicas na cavidade oral caracterizam-se por sensação de queimadura exacerbada por alimentos picantes, vesiculação e mucosa esbranquiçada. Nos estadios tardios, aparecem bandas fibrosas dentro da mucosa, limitação de abertura de boca e estreitamento do orifício da orofaringe com distorção da úvula. É uma condição com capacidade de malignizar.<sup>23</sup>

- Queilite actínica

A queilite actínica é uma lesão pré-maligna do lábio, causada pela exposição prolongada à radiação ultravioleta. Observa-se na zona vermelha do lábio (que fica atrófica e com zonas vermelhas e brancas) exposta ao sol, principalmente em pessoas de pele clara. A radiação ultravioleta pode provocar uma mutação no gene supressor tumoral p53. Nas populações de alto risco, pelo menos 13% vão desenvolver carcinoma invasivo no local da inflamação actínica.<sup>10</sup>

Aparece em pessoas, com idade superior a 40 anos. Histologicamente, a queratose actínica caracteriza-se por hiperplasia, atrofia e maturação desordenada, vários graus de queratinização, atipia citológica e aumento da actividade mitótica no exame microscópico. O tecido conjuntivo adjacente normalmente mostra degeneração basofílica e elastose. O

diagnóstico provisório pode ser baseado nas observações clínicas, mas um diagnóstico definitivo requer a realização de uma biópsia.<sup>23,31</sup>

O tratamento recomendado para estas lesões é a destruição por crioterapia com nitrogénio líquido, ou a aplicação tópica de 5-fluorouracil, também pode ser feita a curetagem, a electrodissecação ou a excisão cirúrgica. A recorrência é rara, em todos os casos deve ser recomendada a protecção solar.<sup>10</sup>

- Líquen Plano

O líquen plano é uma lesão inflamatória crónica. É mediada pelo sistema imunológico e tem etiologia desconhecida, sabe-se que é mediada por células T que se acumulam por baixo de epitélio da mucosa oral e aumentam a taxa de diferenciação do epitélio escamoso estratificado, resultando em hiperqueratose e eritema com ou sem ulceração. Uma grande variedade de medicamentos pode induzir lesões que clinicamente se assemelham com a forma idiopática, contudo, o termo mucosite liquenóide é uma melhor designação para as alterações relacionadas com as drogas. A incidência é maior em doentes na meia-idade, sendo rara em crianças. As mulheres são mais afectadas do que os homens, na proporção de 3:1. A prevalência de líquen plano intra-oral varia entre 0,1-2,2%.<sup>10,23</sup>

A consideração de líquen plano como lesão pré-maligna é controversa, uma vez que não se sabe qual o seu potencial de transformação maligna.<sup>23</sup>

- Lesões no palato em fumadores

Estas lesões são específicas da população fumadora que fuma com a ponta acesa do cigarro ou charuto no interior da boca, resultando em lesões vermelhas, brancas ou uma mistura das duas no palato. Não existem dificuldades em definir/diagnosticar estas lesões em pacientes com este hábito em particular.<sup>23</sup>

#### iv. Classificação TNM

O sistema de classificação TNM (tamanho, nódulos linfáticos e metástases), foi descrito pela primeira vez por Pierre Denoix, em 1940. A International Union Against Cancer (UICC) adaptou esta classificação a 23 locais do corpo, em 1968. É importante perceber que esta classificação é simplesmente um sistema anatómico que descreve a extensão anatómica do tumor primário, bem como o envolvimento dos gânglios regionais e metástases à distância.<sup>35</sup> Os objectivos da classificação TNM vão ajudar o clínico no planeamento tratamento, para dar alguma indicação sobre o prognóstico, para auxiliar a avaliação dos resultados do tratamento e para facilitar o intercâmbio de informação entre o prestadores de cuidados.<sup>32</sup>

A classificação TNM é importante na determinação do prognóstico e do tratamento, uma vez que as lesões na língua e no pavimento da boca estão associadas com maior risco de desenvolvimento de estadios mais avançados do tumor assim como recorrência.<sup>33</sup>

O prognóstico dos tumores malignos depende largamente do estadiamento do tumor, mas também outros factores como o tabaco, o consumo de álcool e a morbilidade médica afectam o resultado.<sup>15</sup> Pacientes com estadios avançados (III e IV) de carcinoma de células escamosas, tem um prognóstico pior. Pacientes com metástases bilaterais com carcinoma têm pior prognóstico do que pacientes com metástases unilaterais.<sup>33</sup>

Cuffari *et al* refere que o conhecimento do estadio em que se encontra o tumor facilita o conhecimento do grau de dor em que o paciente se encontra. Este autor chama à atenção para a dor relacionada com o cancro, pois actualmente sabe-se que 30 a 40% dos tumores malignos surgem associados à dor e são comumente associados com patologia articular e Síndrome de boca ardente.<sup>34</sup>

A classificação dos tumores em T (tamanho), baseia-se na medida obtida em centímetros conferida à lesão. A tabela seguinte resume a classificação do tamanho do tumor. A tabela foi adaptada de Patel *et al*. No estadio T4 (tumores com tamanho superior a 4 cm), existe uma subcategoria, a e b, que está relacionado com o envolvimento de estruturas vitais e assim, a sua adequação para a recessão cirúrgica. No T4a, implica tumor localmente avançado mas ressecável, e o T4b, implica tumor que não é tecnicamente ressecável mas é adequado para as opções não cirúrgicas, tal como a quimioterapia.<sup>35</sup>

Tamanho do tumor (T)	
Tx	Não há informação sobre as características do tumor
T0	Não há evidência do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ no sitio primário
T1	Tumor com tamanho $\leq 2$ cm
T2	Tumor com $> 2$ cm e $\leq 4$ cm
T3	Tumor com $> 4$ cm
T4a	Lábio: cortical óssea, nervo alveolar inferior, pavimento da boca ou pele da face Cavidade Oral: cortical óssea, músculos extrínsecos da língua, seio maxilar ou pele da face.
T4b	Tumor envolve espaço mastigatório, lâmina da apófise pterigóide ou base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna

Tabela 1: Estadiamento do tumor segundo o parâmetro T (adaptado de Patel *et al*)

A classificação dos gânglios linfáticos (N), está representada na Tabela 2.

Classificação do estadio N (envolvimento gânglio regional)	
Nx	Gânglios não podem ser avaliados
N0	Nenhuma metástase nos gânglios regionais
N1	Metástase num único gânglio ipsilateral com tamanho $\leq 3$ cm
N2	Gânglios $> 3$ cm ou $< 6$ cm num ou mais gânglios ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais
N2a	Gânglio ipsilateral com $> 3$ cm e $< 6$ cm
N2b	Vários gânglios ipsilaterais nenhum $> 6$ cm
N2c	Vários gânglios bilaterais ou contralaterais $> 6$ cm
N3	Gânglio $> 6$ cm

Tabela 2: Estadiamento do tumor segundo o parâmetro N (adaptado de Patel *et al*)

A classificação do parâmetro M, metástases à distância, está descrita na Tabela 3.

Classificação do estadiamento M (envolvimento por metástases à distância)	
MX	Metástases à distância não avaliadas
M0	Sem evidência de metástases à distância
M1	Metástases à distância presentes

Tabela 3: Estadiamento do tumor segundo o parâmetro M (adaptado de Patel *et al*)

Os tumores devem ser classificados antes do tratamento (estadiamento clínico, cTNM) e depois da recesso (estadiamento patológico, pTNM). A cTNM é baseada no exame clínico assim como nas imagens dadas por exames complementares de diagnóstico (tomografia computadorizada e ressonância magnética). Em contraste a pTNM é baseada no exame histopatológico do tumor.<sup>11</sup>

Após a determinação destes três parâmetros, eles são colocados em conjunto para determinar a fase adequada. Quanto mais elevado é o estadiamento, pior é o prognóstico. As fases estão descritas na tabela seguinte, adaptada de Neville *et al*.<sup>10</sup>

Estadio	Classificação TNM	Taxa de sobrevivência a 5 anos
Estadio I	T1 N0 M0	85%
Estadio II	T2 N0 M0	66%
Estadio III	T3 N0 Mo ou T1, T2, ou T3, N1 M0	41%
Estadio IV	Qualquer lesão T4, ou N2 e N3 ou qualquer lesão M1	9%

Tabela 4: Estádios clínicos da classificação TNM do carcinoma de células escamosas (Neville *et al*)

## 2. Caso Clínico – Carcinoma do Bordo da Língua

### i. Introdução

O carcinoma escamoso da língua é um dos carcinomas mais comuns da cavidade oral. Em Portugal, a incidência de carcinoma da cabeça e pescoço representa cerca de 10% de todos os tumores malignos, sendo o carcinoma da cavidade oral o mais comum, e em particular, a língua a localização mais frequentemente afectada. Afecta preferencialmente homens entre os 60 e 80 anos.<sup>36,37</sup>

A apresentação clínica mais comum da lesão é uma úlcera com 2 cm ou mais de diâmetro. Aproximadamente 60% dos pacientes com lesões localizadas e com menos de 2 cm de diâmetro sobrevivem 5 anos ou mais após o tratamento. Nos estadios mais avançados, a lesão é uma úlcera com vários centímetros de diâmetro, tipicamente maligna, com consistência dura, bordos irregulares e sangrante, que pode infectar o pavimento da boca. As lesões também podem aparecer como lesões exofíticas (lesão endurecida que cresce para fora da mucosa oral, vegetante, com uma base sésil, podendo apresentar-se como uma lesão ulcerovegetante), lesões infiltrativas (evolução silenciosa que se manifesta por diminuição da mobilidade da língua) e ainda lesões brancas ou vermelhas.<sup>17,38</sup>

Um estudo realizado por Pulte *et al*, observou que no carcinoma da língua, a taxa de sobrevida aos 5 anos é de 74,3% em pacientes entre os 15-34 anos de idade e de 52,7% nos pacientes com mais de 75 anos de idade. A taxa de sobrevida aos 5 anos diminui nos pacientes com metástases, em que a taxa de sobrevida é de 32,5%. A quimioterapia e a radioterapia é o tratamento mais escolhido para a maioria dos carcinomas, que tem contribuído para um aumento da taxa de sobrevida.<sup>37</sup>

Albuquerque *et al* realizou um estudo no Instituto Português de Oncologia de Lisboa – Francisco Gentil, onde avaliou a relação do carcinoma escamoso nos dois terços anteriores da língua e o uso de próteses removíveis. Observou que a percentagem de pacientes com carcinoma nos dois terços anteriores da língua que usavam prótese removível era de 37,7%. O local mais comum de aparecimento de carcinoma é o bordo lateral da língua, sendo esta área considerada a área com maior risco anatómico de aparecimento deste tipo de neoplasia, no entanto, os autores não observaram relação estatística entre o uso de prótese removível e o carcinoma de células escamosas.<sup>39</sup>

O esvaziamento cervical é um procedimento padronizado, sendo indicado para o estadiamento e tratamento das metástases regionais nos tumores malignos das vias aérodigestivas superiores. A presença de nódulos linfáticos metastáticos é um dos aspectos relevantes no tratamento, caracterizando um estadio clínico avançado (estádios III e IV) e é associada à redução de 50% da sobrevida. Adicionalmente, o número de nódulos linfáticos removidos também pode ser um indicador da radicalidade do esvaziamento como método de estadiamento. Estima-se que aproximadamente 7% dos casos pN0 tenham micrometástases não identificadas nos cortes rotineiros. Amar *et al* concluiu que o maior número de nódulos linfáticos observados esteve relacionado com o melhor controlo loco-regional, porém, sem significância estatística para melhor sobrevida.<sup>40</sup>

As metástases não detectáveis clinicamente são a causa mais comum do insucesso do tratamento. A incidência de metástases cervicais no carcinoma de células escamosas é relatada em 34 a 50%. Segundo Nithya *et al*, as metástases nível II são o local mais envolvido (63,6%) e o envolvimento nível IV é encontrado em 15,2% dos pacientes. Segundo Takashina *et al*, a punção aspirativa guiada por ultra-sons demonstrou 93,7% de precisão no diagnóstico. A avaliação através da Tomografia Computorizada (TAC) também é importante para a detecção precoce de metástases cervicais.<sup>4</sup>

Segundo Ong *et al*, as margens cirúrgicas para o carcinoma da língua devem ser de 1,5 cm a 2 cm. Cerca de 35% dos pacientes apresentam metástases, e 5% destes pacientes tem envolvimento bilateral dos nódulos linfáticos. Os primeiros nódulos a serem envolvidos são os submandibulares e os jugulodigástricos, mas os nódulos submentonianos também podem estar envolvidos, menos frequentemente, mas principalmente no carcinoma da ponta da língua.<sup>2,41</sup>

Pacientes que apresentam um estadio mais avançado da doença, normalmente recebem tratamento multimodal com cirurgia e quimioterapia. Na cirurgia, raramente é utilizada a glossectomia total, uma vez que está associada a uma severa disfunção na fala e na deglutição, sendo pouco tolerada. A glossectomia parcial preserva parte da habilidade para falar e deglutir, não causando tanta morbidade.<sup>2,5</sup>

A quimioterapia é mais utilizada em pacientes com recorrência loco-regional ou metástases à distância. É usada no tratamento pré-operatório juntamente com a radioterapia para promover/melhorar a ressecção do tumor em pacientes com estadio avançado. No pós-operatório a quimioterapia continua a ser utilizada.<sup>3</sup>

A radioterapia também é utilizada no tratamento do carcinoma da língua. A radioterapia pode ser utilizada em pacientes com condições clínicas de morbidade ou em tumores irresssecáveis e em pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia. Este tratamento não é utilizado em pacientes em estadio inicial da doença, uma vez que está associada a morbidade, que inclui necrose da gengiva e do osso (osteonecrose) causado pelas elevadas doses de radiação necessárias para o tratamento curativo. Contudo, a radiação pós-operatória é indicada na presença de alto grau histológico, margens positivas, múltiplos nódulos com metástases, invasão extra-capsular e invasão perineural ou angiolinfática no estadio III e IV da doença. As doses de radioterapia variam entre 60 e 66Gy.<sup>3</sup>

ii. Descrição do Caso clínico

Paciente do sexo masculino, caucasiano, recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto, no dia 9 de Março de 2012, por indicação do seu médico de família. Apresenta uma lesão extensa, ulcerada no bordo da língua. O doente foi encaminhado para o Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial, onde foi observado no dia 13 de Março de 2012.

Paciente com 51 anos de idade, sem antecedentes de relevo. Não toma medicação e não tem conhecimento de ter alergias. É fumador de cerca de 20 cigarros por dia desde os 15 anos de idade, e é consumidor de álcool. Apresenta uma lesão ulcero-vegetante com cerca de 5 cm de maior dimensão no bordo esquerdo da língua, segundo o próprio com cerca de 3 semanas de evolução. Sem adenopatias cervicais palpáveis.



Fig.1: Fotografia extra-oral frontal



Fig.2 e 3: Fotografia intra-oral da lesão

Biópsia da lesão.

 <p>centro hospitalar do Porto</p> <p>Serviço de Anatomia Patológica</p>		<p><b>Processo:</b> 1516209</p> <p><b>Utente:</b> [REDACTED]</p> <p><b>Nome:</b> [REDACTED]</p> <p><b>D. N.:</b> 09-09-1960      <b>Sexo:</b> Masculino</p> <p><b>Morada:</b> [REDACTED]</p> <p><b>C.P.:</b> 4435 RIO TINTO</p> <p><b>Pai:</b> [REDACTED]</p> <p><b>Mãe:</b> [REDACTED]</p>
<p><b>Exame Nr.:</b> H12/06143</p> <p><b>Versão:</b> 1</p>		<p><b>Datas - Entrada:</b> 14-03-2012      <b>Saída:</b> 21-03-2012</p> <p><b>Serviço:</b> INT ESTOM./C.M.FACIAL</p> <p><b>Cod.Barras:</b></p>
<p><b>Entidade:</b> HOSPITAL GERAL SANTO ANTÓNIO</p> <p><b>Médico requisitante:</b> Asdrubal Pinto</p>		
<p>EAP Nº H12/06143</p>	<p>Língua; Biopsia; 31016</p> <p>Relatório:</p> <p><b>PRODUTO</b></p> <p>Biopsia da língua</p> <p><b>MACROSCOPIA</b></p> <p>Retalho de mucosa com 1,8 x 1 x 0,8 cm, identificando-se lesão ulcerada, bordos elevados, com 1,3 cm de maior dimensão.</p> <p><b>HISTOLOGIA</b></p> <p>Ao exame histológico observa-se carcinoma epidermóide queratinizante, invasor, que desperta acentuada reacção inflamatória. A margem cirúrgica intersepta tecidos lesionais lateralmente.</p>	
<p><b>Classificação:</b></p>	<p>SNOMED: T-53005 - M-60788 -</p>	

Fig.4: Exame histológico à biópsia da lesão

Como é possível verificar no documento referente ao exame histológico, a lesão é um carcinoma epidermóide, invasor, com acentuada reacção inflamatória.

Como exames complementares de diagnóstico, foram realizadas várias análises sanguíneas e foi pedida uma Tomografia Computorizada (TAC), para estadiamento da lesão.



Fig.5: Vista sagital da Tomografia Computorizada



Fig.6: Vista sagital da Tomografia Computorizada. Observação da lesão na língua, com 43,5mm de comprimento

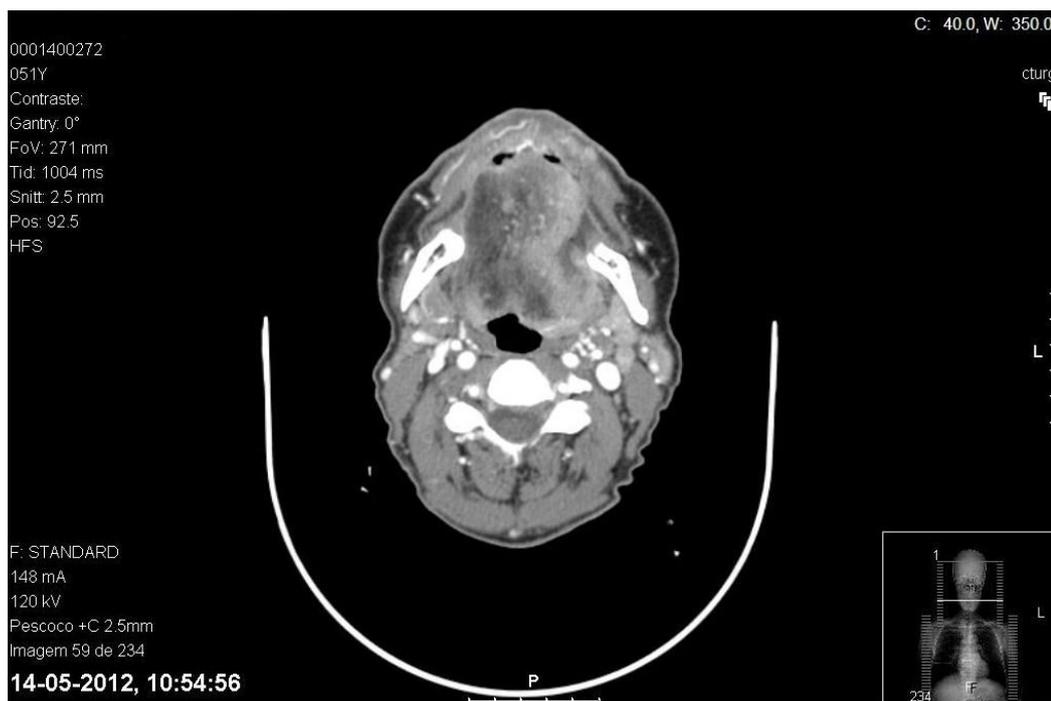


Fig.7: Vista Axial da Tomografia Computorizada. Observação da lesão na língua do lado esquerdo

O estadiamento da neoplasia maligna da língua é T4 N0 M0

O tratamento a realizar neste paciente é o tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia e posterior cirurgia ressectiva. Foi decidido realizar tratamento inicial com quimioterapia e radioterapia devido ao tamanho da lesão e à sua localização. Uma vez que a cirurgia ressectiva na língua é causadora de muita morbidade, e a língua é um órgão muito importante, nomeadamente na capacidade de falar, deglutir e no relacionamento social.

### III. Discussão

O local mais frequentemente afectado pelo carcinoma de células escamosas é o bordo lateral da língua. Albuquerque *et al*, um estudo realizado no Instituto Português de Oncologia Francisco-Gentil, observou que o carcinoma de células escamosas da face ventral da língua é mais frequente em homens (6,6%) do que em mulheres (1,6%), esta diferença pode ser explicada pelo maior consumo de tabaco pelo grupo masculino.<sup>1</sup>

Pulte *et al* observou que existe um aumento de casos de carcinoma entre os 45-54 anos de idade e uma diminuição entre os 65-74 anos de idade. Verificou que a taxa de sobrevivência ao final de 5 anos subiu de 52,7% para 65,9% nos carcinomas da cabeça e pescoço. Os carcinomas da cabeça e pescoço associados ao Vírus Papiloma Humano (HPV), são, na generalidade, mais sensíveis para a quimioterapia do que os carcinomas não associados ao HPV. No entanto, o carcinoma da língua é um carcinoma considerado não associado ao HPV.<sup>37</sup>

Os exames complementares de diagnóstico envolvem exames como a Ortopantomografia, Tomografia Computorizada, Ressonância Magnética, Telerradiografia do tórax, exames endoscópicos e exame histológico realizado à lesão. A ortopantomografia é um exame radiológico simples, que permite avaliar não só a parte dentária, mas também o envolvimento das estruturas ósseas adjacentes. A radiografia ao tórax permite a pesquisa de eventual disseminação pulmonar da neoplasia e neoplasias pulmonares primárias síncronas. Os exames endoscópicos como a esofagoscopia, broncoscopia e laringofaringoscopia, são realizados nos pacientes com suspeita de lesões no trato aerodigestivo superior, pulmão e esófago uma vez que 10 a 15% dos pacientes com cancro oral podem ter um segundo tumor primário nestes locais. A tomografia Axial Computorizada (TAC) possibilita a avaliação detalhada da cavidade oral, laringe, pescoço, ideal para a avaliação da dimensão da neoplasia, o envolvimento de estruturas adjacentes e o envolvimento ganglionar. Aumenta a acuidade do exame clínico da região cervical. A Ressonância Magnética nuclear (RM), permite discriminar áreas de fibrose, identificar áreas de invasão pela neoplasia de estruturas limítrofes. A Ressonância Magnética demonstrou possibilitar um notável contraste entre os tecidos moles na avaliação das estruturas da cavidade oral, além da sua capacidade multiplanar de obter imagens coronais, sagitas e axiais, facilitando o planeamento cirúrgico e a identificação da extensão intracraniana dos tumores, especialmente nos buracos oval e láceros. A utilização de contraste na RM permite, em ponderação T1, a observação do padrão vascular e, em T2, a hidratação dos tecidos, aspectos

que permitem o diagnóstico de neoplasias malignas; porém este exame sobrestima a extensão tumoral, devido a artefactos. É muito útil para tumores com localização próxima da base do crânio.<sup>47</sup> Nithya *et al*, referem que a imagem da Ressonância Magnética tem poucas vantagens em relação ao exame clínico, uma vez que a resolução do contraste dos tecidos moles é inadequado para a detecção de pequenas modificações morfológicas nos nódulos linfáticos.<sup>37</sup> Por outro lado, Ong *et al*, refere que a imagem da Ressonância Magnética é a modalidade preferida para avaliação dos carcinomas da língua. Os sinais anormais visualizados na RM estão bem relacionados com os achados patológicos. O tumor da base da língua é particularmente bem observado nas imagens coronais. As imagens sagitais dão informação do envolvimento da base da língua e a extensão da infiltração parafaríngea que não pode ser vista na Tomografia Computorizada. Contudo, este autor refere também que o envolvimento da cortical óssea, principalmente da mandíbula, é diagnosticado com maior nível de certeza pela TAC.<sup>2</sup>

**Segundo as Guidelines do National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guidelines in Oncology<sup>42</sup>, seguidas pelo Serviço de Estomatologia e Cirurgia Maxilo-Facial do Centro Hospitalar do Porto:**

O tratamento do carcinoma da cabeça e pescoço é complexo. O local do carcinoma, a extensão da doença (dada pelo estadiamento) e os achados patológicos encontrados guiam o procedimento cirúrgico, e a necessidade de radioterapia e quimioterapia. A morbidade referente à presença da doença pode afectar o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico do paciente. Nos estadios avançados da doença, o tratamento recomendado é a terapia combinada de cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, para além da cirurgia.

A radioterapia é um tratamento adjuvante utilizado no carcinoma de células escamosas da cavidade oral quando se está na presença de uma lesão em estadio avançado ou quando não é possível realizar a cirurgia devido à motilidade que representaria para o paciente. O tratamento posterior com radioterapia é necessário quando o tamanho do tumor é considerável, quando o tumor tem grande profundidade e na presença de múltiplos nódulos linfáticos positivos. A selecção da dose total de radioterapia depende do tumor primário e do tamanho dos nódulos linfáticos da região cervical. A dose de radiação normalmente utilizada varia de 66-74Gy. No caso de radioterapia pós-cirúrgica, ausência de gânglios cervicais envolvidos, a dose de radiação é mais baixa, cerca de 44-64Gy. Elevadas doses de radiação (sozinha) ou juntamente com quimioterapia, são recomendadas para situações de elevado risco de nódulos com crescimento extra-capsular ou com margens positivas. Na quimioterapia pós-cirúrgica, quando realizada em

conjunto com a radioterapia, é recomendado o uso de Cisplatina 100mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (mas existem mais fármacos, como Cetuximab, Carboplatina/infusional 5-FU, cisplatina/paclitaxel que poderão ser usados).

#### Princípios da cirurgia em pacientes com T4

Todos os pacientes devem ser avaliados por um oncologista antes de serem submetidos à cirurgia, para analisar a adequação do material da biópsia, o estadiamento do tumor e os exames complementares de imagem (TAC), para determinar a extensão da doença. Deve promover um tratamento multidisciplinar, com a discussão do plano de tratamento, para maximizar a taxa de sobrevivência do paciente, preservando a forma e a função. Deve-se desenvolver e promover uma vigilância contínua ao paciente, no que se refere à avaliação e intervenção dentária, nutricional e promover um comportamento saudável.

Em relação à ressecabilidade do tumor, os tumores relacionados com determinadas estruturas estão associadas com pior prognóstico ou função. Estas estruturas são o envolvimento dos músculos pterigóideos, a extensão do tumor para a base do crânio, a extensão directa para a nasofaringe, invasão para a artéria carótida interna comum, a extensão directa do tumor envolvendo a pele externa, a extensão directa da doença para as estruturas mediastínicas, fáscia pré-vertebral ou vertebrae cervicais e a presença de metástases sub-dérmicas.

A extensão da recessão do tumor primário da cavidade oral depende das estruturas envolvidas. O tumor primário deve ser considerado cirurgicamente curável recorrendo a uma recessão adequada, usando meios adequados para a excisão, dependendo da região envolvida. A recessão em bloco do tumor primário deve ser realizada sempre que possível. Durante a cirurgia, se for observada uma extensão directa do tumor para a região do pescoço, deve ser realizada também a dissecação do pescoço. A recessão deve ser realizada de acordo com a extensão do tumor primário. Na cavidade oral, o aumento da espessura da lesão provoca um aumento do risco de metástases regionais e a necessidade de tratamento adjuvante e a dissecação da área cervical aumenta. A invasão perineural deve ser suspeitada quando o tumor está adjacente a nervos motores ou sensitivos. Quando se suspeitar desta invasão deve ser realizada uma dissecação proximal e distal às margens do nervo envolvido. Se a mandíbula estiver envolvida, poderá ser necessária a sua dissecação parcial ou segmentada para permitir que existam margens livres do tumor.

Durante a cirurgia de ressecção completa do tumor, as margens do mesmo são avaliadas para verificar se estão livres de doença. Esta avaliação histológica deve ser realizada em tempo real, e deve ser feita recorrendo ao método de cortes de congelação ou através da avaliação de tecidos fixados em formol. A presença de margens livres de tumor são a estratégia essencial para diminuir o risco de recorrência do tumor. Reciprocamente, margens do tumor positivas aumentam o risco de recidiva e são uma indicação para a utilização de terapia adjuvante. Quando o corte inicial do tumor mostra células tumorais invasivas nas margens tumorais, e ao mesmo tempo é decidido aumentar as margens do tumor, pode estar associada a um maior risco de recidiva local. As margens devem ter 1,5 a 2 cm de mucosa normal visível e palpável. Uma margem limpa é definida como a distância desde o tumor invasivo até à margem livre de tumor é igual ou superior a 5 mm. Uma margem positiva é definida quando está presente um carcinoma in situ ou carcinoma invasivo na margem da ressecção. Uma margem estreita é definida como a distância entre o carcinoma e a margem do tumor ser inferior a 5 mm. O tumor primário ao ser totalmente removido, deve ser enviado para o patologista, devidamente identificado, com informação sobre a profundidade e a distância das margens à zona do tumor invasivo. Depois de removido e confirmado pelo anatomopatologista, a ferida cirúrgica deve ser tratada/reconstruída de acordo com a opinião do cirurgião que está a realizar a cirurgia. Podem ser usados retalhos locais ou regionais, enxertos de tecidos livres, ou enxertos de espessura parcial da pele com ou sem reconstrução da mandíbula.

Durante a cirurgia, deve ser tido em conta a existência de nervos na proximidade da cirurgia, neste caso, o modo como se vai actuar deve estar dependente da função do nervo antes da cirurgia. Isto é, se o nervo estiver funcional antes da cirurgia, todos os esforços devem ser tidos em conta para preservar a estrutura e função do nervo. Se se suspeitar que existe, nas imediações de um nervo, uma porção residual microscópica, deve ser realizado tratamento adjuvante de radioterapia e quimioterapia. Se existe uma invasão do nervo ou se existe uma paralisia do nervo antes da cirurgia, a porção do nervo envolvida deve ser seccionada e removida.

O tratamento cirúrgico dos nódulos linfáticos regionais é realizado de acordo com o estadiamento da lesão inicial. Estas guidelines sugerem que o esvaziamento dos gânglios cervicais deve ser considerado como parte do tratamento do tumor primário. Em geral, os pacientes que são submetidos à cirurgia de ressecção do tumor, também lhes é realizado o esvaziamento dos nódulos linfáticos cervicais ipsilaterais, uma vez que são estes que tem maior

risco de metástases. Pacientes que tenham lesões em estadio avançado, que envolvam a zona anterior da língua ou o pavimento da boca, que se aproximem ou ultrapassem a linha média, devem realizar o esvaziamento ganglionar submandibular do lado contralateral. No carcinoma de células escamosas da cavidade oral, a profundidade do tumor deve ser usado como guia para a tomada de decisão do esvaziamento ganglionar, uma vez que é o melhor meio de previsão de metástases ocultas. Para os tumores com mais de 4 mm de profundidade, o esvaziamento electivo deve ser considerado se a radioterapia não tiver sido planeada. Em tumores com profundidade inferior a 2 mm, o esvaziamento electivo só deve ser realizado em casos muito especiais. Para profundidades de 2 a 4 mm, é o clínico que decide se esvaziamento electivo ou não.

A vigilância dos pacientes deve ser realizada de forma regular, para avaliar possíveis sintomas e recorrência do tumor, promover comportamentos saudáveis, nutrição, saúde dentária, capacidade de falar e função de deglutição.

As recomendações para o follow up são a avaliação no primeiro ano a cada 1-3 meses, no segundo ano a cada 2-6 meses, entre os 3-5 anos, avaliação 4-8 meses e mais de 5 anos após o tratamento, avaliação a cada 12 meses. Deve ser realizada uma radiografia ao tórax, para avaliar se existem metástases nos pulmões ou não. Deve ser administrada a hormona tiroideia TSH, caso o pescoço seja irradiado durante as sessões de radioterapia. Está clinicamente indicada a cessação tabágica e a evicção alcoólica.

Nilthya *et al* defende que se deve realizar esvaziamento ganglionar cervical em todos os pacientes com nódulos cervicais negativos, em pacientes com carcinoma de células escamosas da língua em fase avançada, para melhorar a taxa de sobrevida da doença.<sup>4</sup> Segundo as guidelines do National Comprehensive Cancer Network, o esvaziamento dos gânglios cervicais depende do estadiamento da lesão inicial, e normalmente procede-se ao esvaziamento dos gânglios cervicais ipsilaterais, uma vez que são os que tem maior risco de metástases.<sup>42</sup>

Doweck *et al* realizaram um estudo em que utilizaram o protocolo do RADPLAT no tratamento do carcinoma de células escamosas da cavidade oral, este protocolo incluía infusões rápidas, intra-arteriais de uma dose elevada de cisplatin (150mg/m<sup>2</sup>), administradas através de um pequeno catéter. Simultaneamente era administrado tiossulfato de sódio, que tem como objectivo a neutralização dos efeitos sistémicos das Cisplatin. A quimioterapia foi administrada

uma vez por semana, durante 3-4 semana. Ao mesmo tempo foi realizada a quimioterapia (2Gy/fracção) por dia, 5 tratamentos por semana, durante 7 semanas, numa dose total de 70Gy. Este autor concluiu que a percentagem de indivíduos que foi possível controlar a doença a nível local foi de 77%, a nível regional foi de 97,5%. A percentagem de casos em que apareceram metástases à distância foi de 9%.<sup>40</sup> Robbins *et al* refere que a dose máxima de Cispatin que pode ser administrada é de 150mg/m<sup>2</sup>/Kg durante 4 semanas.<sup>43</sup>

A cisplatin é o fármaco para realizar a quimioterapia mais usado. Fuwa *et al* refere que a quimioterapia sozinha não é eficiente para controlar as neoplasias malignas da cavidade oral, sendo necessário recorrer à cirurgia, considerada a terapia mais efectiva. Este autor refere também a necessidade de administração de tiosulfato de sódio para diminuir os efeitos sistémicos da quimioterapia, uma vez que ele é um neutralizador.<sup>46</sup> Uma das desvantagens da quimioterapia é a sua toxicidade quando utilizada como modalidade de tratamento primária, assim como a sua administração prolongada através de um catéter colocado na artéria temporal superficial pode provocar cerca de 2-4% de desordens dos nervos craneanos.<sup>44,46</sup>

Um estudo de Mohr *et al*, verificou que os pacientes que só realizam cirurgia tiveram cerca de 31% de recorrência loco-regional e 28% de taxa de mortalidade. No caso dos pacientes sujeitos a quimioterapia e radioterapia, a taxa de recorrência era de 15,6% e a taxa de mortalidade de 18,6%. Fuwa *et al* concluiu que a taxa de sobrevida ao fim de 5 anos era de 12-40% nos pacientes com estadio IV.<sup>45</sup>

O principal problema da cirurgia é a possibilidade da morbilidade e da perda da qualidade de vida para o paciente. No caso da radioterapia, Doweck *et al* concluíram que a mucosite foi a principal complicação, seguida de osteonecrose e xerostomia.<sup>44</sup>

#### **IV. Conclusão**

Actualmente, as margens para a recessão cirúrgica no carcinoma da língua são de 1,5 cm a 2 cm. Raramente é realizada a glossectomia total devido à grande morbilidade que provoca.

O esvaziamento dos nódulos linfáticos cervicais ipsilaterais é o primeiro a ser realizado, uma vez que são os que tem maior risco de metástases. Quando a neoplasia da língua ultrapassa a linha média, neste caso é realizado o esvaziamento dos nódulos cervicais contralaterais.

A radioterapia é realizada em pacientes com carcinoma em estadio avançado ou quando não é possível realizar a cirurgia devido à motilidade que representaria para o paciente. É também realizada quando o tumor tem um tamanho considerável, quando a lesão está muito profunda e na presença de múltiplos nódulos linfáticos positivos.

A quimioterapia é realizada em pacientes com recorrência loco-regional ou metástases à distância. Quando utilizada em conjunto com a radioterapia no pré-operatório, ajuda a melhorar a ressecção do tumor em pacientes com estadio avançado.

Neste caso clínico, vai ser realizado o tratamento pré-cirúrgico com quimioterapia e radioterapia com o objectivo de diminuir o tamanho do tumor, para que a cirurgia ressectiva não seja tão invasiva, nem causa tanta morbilidade.

A detecção precoce do cancro oral, na consulta de Medicina Dentária torna-se crucial para um melhor prognóstico da doença, assim como a mudança de hábitos por parte do paciente é fundamental para o sucesso do tratamento como para a prevenção do carcinoma da cavidade oral.

## V. Bibliografia

- (1) Albuquerque RP, López JL, Salas EJ, Santos JR, Ibrahim C. A pioneering epidemiological study investigating the incidence of squamous cell carcinoma of tongue in a Portuguese population. *Med Oral Patol Orol Cir Bucal* 2011.
- (2) Ong CK, Chong VFH. Imaging of the tongue carcinoma. *Cancer Imaging* 2006; 6:186-193.
- (3) Kademani D. Oral Cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(7):878-887.
- (4) Nithya CS, Pandey M, Naik BR, Ahamed I. Patterns of cervical metastasis from carcinoma of the oral tongue. *World Journal of Surgical Oncology* 2003; 1(10):1-6.
- (5) Zheng J, Qiu W, Zhang Z. Combined and sequential treatment of oral and maxillofacial malignancies: an evolving and clinical protocol. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(19):1945-1952.
- (6) França DCC, Monti LM, Castro AL, Soubhia AMP, Volpato LER, Aguiar S, Goiato MC. Unusual Presentation of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Young Woman. *UNESP* 2011; 12:1-4.
- (7) Albuquerque R, López JL, Roig AM, Llabrés XR, Santos JR. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma (OTSCC): Alcohol and Tabacco Consumption versus Non-consumption. A study in a Portuguese Population. *Braz Dent J* 2011; 22(6):517-521.
- (8) Sebastián JVB, Salobrena AC, Fenoll AB, Urizar JMA, Diagio MP. *Medicina Oral. Masson* 1995; 18:186-199.
- (9) Attar E, Dey S, Hablas A, Seifeldin I, Ramadan M, Rozek L, Soliman A. Head and Neck Cancer in Developing Country: A Population Based Perspective Across 8 Years. *Oral Oncol* 2010; 46(8):591-596.
- (10) Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd Edition*; 2002; 10:317-369.
- (11) Kreppel M, Eich H, Kubler A, Zoller J, Scheer M. Prognostic Value of the Sixth Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102:443-449.
- (12) Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Burket's Oral Medicine. Diagnosis and Treatment. 9<sup>th</sup> Edition. Lippincott-raven* 1994; 6:203-234.
- (13) Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, presente and future aspects. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2011; 1(16):306-311.

- (14)Silva CC, Amaral B, Bulhosa JF. Carcinoma Espinocelular da Língua- Factores de risco e Importância do Reconhecimento de Lesões Pré-malignas. Rev Port de Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac 2010; 51:49-55.
- (15)Lewin et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. A population-based case-referent study in Sweden. Cancer 1998; 82:1367-1375.
- (16)Kruse A, Bredell M, Gratz K. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. Head & -neck Oncology 2010; 2:24.
- (17)Cawson RA, Odell EW, Porter S. Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 7th Edition. Churchill Livingstone 2002; 17:243-254.
- (18)Calatayud AM, Estrada RB, Sebastián JVB, Jiménez OS, Barona CG. Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:669-684.
- (19)Álvarez RV, González FF, Vila PG, López DR, García AG, Rey JMG. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010; 15(6):832-838.
- (20)Wei L, Yu-Feng W, Hai-Wei Z, Peng S, Zeng-Tong Z, Guo-Yao T. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese Patientes. BMC Cancer 2010; 10:685.
- (21)Pindborg JJ, Kiaer J, Gupta PC, Chawla TN. Studies in Oral Leukoplakias. Bull. Org. mond. Santé 1967; 37:109-116.
- (22)Mehta FS, Gupta MB, Pindborg JJ, Bhonsle RB. An intervention study of oral cancer and precancer in rural Indian populations: a preliminary report. Bulletin of the World Health Organization 1982; 60(3):441-446.
- (23)Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal IV. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007; 36:575-580.
- (24)Reibel J. Prognosis of Oral Pre-malignant Lesions: Significance of Clinical, Histopathological, and Molecular Biological Characteristics.Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14(1):47-62.
- (25)Meisel P, Dau M, Sumnig W, Holtfreter B, Houshmand M, Nauck M, Kocher T. Association Between Glycemia, Serum Lipoproteins, and the Risk of Oral Leucoplakia. Brief Report 2010; 33:1230-1232.

- (26) Gouvêa AF, Moreira ALB, Reis RRD, Almeida OP, Lopes MA. Proliferative verrucous leucoplakia, squamous cell carcinoma and axillary metastasis. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2010; 15(5):704-708.
- (27) Lapiedra RC, Martinez DB, López LA, Gómez GE, Bagán JV. Proliferative verrucous leucoplakia: A proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2010; 15(6):839-845.
- (28) Hosni E, Salum F, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MAZ. Oral Erythroplakia and Speckled analysis of 13 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75(2):295-299.
- (29) Shear M. Erythroplakia of the mouth. *Int Dent J* 1972; 22 (4):460-473.
- (30) Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmay GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract* 2005; 6(4):1-16.
- (31) Kwon NH, Kim SY, Kim GM. A case of Metastatic Squamous Cell Carcinoma Arising from Actinic Cheilitis. *Ann Dermatol* 2011, 23(2):101-103.
- (32) Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The Process for Continuous Improvement of the TNM Classification. *American Cancer Society* 2004; 100(1):1-5.
- (33) Júnior R, Barboza C, Clebis N, Moura S, Costa A. Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2008; 13(6):344-347.
- (34) Cuffari L, Siqueira T, Nemr K, Rapaport A. Pain complaint as the first symptom of oral cancer: A descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102:56-61.
- (35) Patel SG, Shah JP. TNM staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. *CA cancer J Clin* 2005; 55:242-258.
- (36) Park JO, Sun D, Cho K, Joo Y, Yoo H, Kim M. Clinical Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the tongue in Young Patients: A Stage-Matched Comparative Analysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2010; 3(3): 161-165.
- (37) Pulte D, Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *The Oncologist* 2010; 15:994-1001.
- (38) Santos LL, Teixeira LM. *Oncologia Oral*. Lidel 2011; 3:15-25.
- (39) Albuquerque R, López JL, Roig Am, Salas Ej, Kustner EC, Santos JR. Relationship Between Squamous Cell Carcinoma of the Anterior Two Thirds of the Tongue and

- Removable Denture Use – A Pioneer Study in a Portuguese Population. *Braz Dent J* 2011; 22(5):410-414.
- (40) Amar A, Chedid HM, Rapoport A, Cernea CR, Dedivitis RA, Curioni OA, Brandão LG. Prognostic significance of the number of lymph nodes in elective neck dissection for tongue and mouth floor cancers. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012; 78(2):22-26.
- (41) Calabrese L, Giugliano G, Bruschini R, Ansarin M, Navach V, Grosso E, Gibelli B, Ostuni A, Chiesa F. Compartmental surgery in tongue tumours: description of a new surgical technique. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2009; 29:259-264.
- (42) Guidelines of National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice Guidelines in Oncology in [www.nccn.com](http://www.nccn.com).
- (43) Robbins KT, Kumar P, Harris J, McCulloch T, Cmelak A, Sofferman R, Levine P, Weisman R, Wilson W, Weymuller E, Fu K. Supradose Intra-Arterial Cisplatin and Concurrent Radiation Therapy for the Treatment Is Feasible and Efficacious in a Multi-Institutional Setting: Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(7):1447-1454.
- (44) Doweck I, Robbins KT, Samant S, Vieira F. Intra-arterial chemoradiation for T3-4 oral cavity cancer: Treatment outcomes in comparison to oropharyngeal and hypopharyngeal carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6(2):1-6.
- (45) Balm AJ, Rasch CR, Schornagel JH, Hilgers FJ, Keus RB, Schultze-Kool L, Ackerstaff AH, Busschers W, Tan IB: High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2004; 26:485-493.
- (46) Fuwa N, Koraira T, Furutani K, Tatchibana H, Nakamura T, Nakahara R, Tomoda T, Inokuchi H, Daimon T. Intra-arterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: analysis of therapeutic results in 34 cases. *Br. J. Cancer* 2008; 98:1039-1045.

## Anexos

Tabela 5: As desordens que necessitam de exclusão de diagnóstico com a leucoplasia<sup>4</sup>

<i>Disorder</i>	<i>Diagnostic features</i>	<i>Biopsy</i>
White sponge nevus	Noted in early life, family history, large areas involved, genital mucosa may be affected	Biopsy not indicated
Frictional keratosis	History of trauma, mostly along the occlusal plane, an etiological cause apparent, mostly reversible on removing the cause	Biopsy if persistent after elimination of cause particularly in a tobacco user
Morsicatio buccarum	Habitual cheek – lip biting known, irregular whitish flakes with jagged out line	Biopsy not indicated
Chemical injury	Known history, site of lesion corresponds to chemical injury, painful, resolves rapidly	Not indicated
Acute pseudomembranous candidosis	The membrane can be scraped off leaving an erythematous raw surface	Swab for culture
Leukoedema	Bilateral on buccal mucosa, could be made to disappear on stretching (retracting), racial	Not indicated
Lichen planus (plaque type)	Other forms of lichen planus (reticular) found in association	Biopsy consistent with lichen planus
Lichenoid reaction	Drug history, e.g. close to an amalgam restoration	Biopsy consistent with lichen planus or lichenoid reaction
Discoid lupus erythematosus	Circumscribed lesion with central erythema, white lines radiating	Biopsy consistent with DLE supported by immunofluorescence and other investigations
Skin graft	Known history	Not indicated
Hairy leukoplakia	Bilateral tongue keratosis	Specific histopathology with koilocytosis; EBV demonstrable on ISH
Leukokeratosis nicotina palate	Smoking history, greyish white palate	Not indicated

Tabela 6: Diagnóstico diferencia da eritroplasia<sup>4</sup>

<i>Nature of condition</i>	<i>Diagnostic category</i>
Inflammatory/immune disorders	Desquamative gingivitis Erythematous lichen planus Discoid lupus erythematosus Pemphigoids Hypersensitivity reactions Reiter's disease
Infections	Erythematous candidiasis Histoplasmosis
Hamartomas/neoplasms	Haemangioma Kaposi's sarcoma

Autorização do Centro Hospitalar do Porto para a utilização do caso clínico.

centro hospitalar  
do Porto

Hospital Santo António | Hospital Maria Pia | Maternidade Joãozinho | Hospital Joaquim Urbano

Largo Prof. Abel Salazar  
4000-001 PORTO  
www.hgpa.pt

Exm.ª Aluna  
Ana Isabel Henriques Montezinho  
Estrada Nacional 327, 1009 – Soulo  
4520-706 SANTA MARIA FEIRA

**ASSUNTO:** Trabalho Académico – MMD - "Carcinoma da cavidade oral. Revisão bibliográfica com apresentação de um caso clínico" - N/ REF.ª 023/12(014-DEFW023-CES)

O Conselho de Administração do CHP **autoriza** a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço de Estomatologia e Cirurgia Maxilo-Facial, sendo Investigador Principal, a aluna de Mestrado integrado em Medicina Dentária, Ana Isabel Henriques Montezinho.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO  
28/3/2012  
Dr. SOUZA  
Dr.ª ELA GOMES  
Presidente  
Vice-Presidente  
Dr. PAULO BARBOSA  
Dr. PORTO GOMES  
Diretor Clínico  
Vice-Diretor  
Enf.ª ESTANÍSLAO ALVES  
Enfermeira Chefe

\* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.ª.