



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PERSPETIVAS ATUAIS SOBRE O CANCRO ORAL**

Trabalho submetido por  
**J. Antonio Alexis Gomes Rodrigues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PERSPETIVAS ATUAIS SOBRE O CANCRO ORAL**

Trabalho submetido por  
**J. Antonio Alexis Gomes Rodrigues**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof.<sup>a</sup> Dra. Júlia Maria Guilherme Ribeiro Antunes**

**outubro de 2022**



*“Segue o teu destino*

*Rega as tuas plantas,*

*Ama as tuas rosas.*

*O resto é a sombra*

*De árvores alheias”*

***Ricardo Reis (Heterónimo de Fernando Pessoa)***



## **Agradecimentos**

Agradeço á minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Júlia Ribeiro Antunes pela disponibilidade.

Agradeço a Universidade Egas Moniz e ao corpo de docentes pela oportunidade oferecida.

Agradeço à minha família por todo o apoio e compreensão. Em especial, aos meus pais, obrigado por serem os promotores de meus sonhos, por confiarem e acreditarem em mim; obrigado por sempre desejarem e ansiarem pelo melhor da minha vida; obrigado por todos os conselhos e educação que me guiaram no percurso do meu caminho.



## Resumo

O cancro de lábios e cavidade oral ocupa a 16ª posição dos cancros mais observados a nível mundial, sendo o carcinoma pavimento-celular da cavidade oral a entidade maligna mais frequente. Os principais fatores de risco promotores da carcinogénese são o tabaco, álcool, infeções virais, entre outros. Estes agentes, também estão associados com o desenvolvimento dum conjunto de alterações epiteliais com tendência estatística de transformação maligna denominados como *Distúrbios orais potencialmente malignos*.

Os distúrbios mais observados na prática clínica incluem a leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroplasia, líquen plano oral e reações liquenóides orais. Cada um apresenta um risco intrínseco de transformação maligna, de acordo com os fatores preditores presentes.

A maioria dos cancros orais são identificados em estadios iniciais pelo paciente que comparece na consulta à procura de aconselhamento, mas alguns podem ter um curso silencioso, derivando em diagnósticos tardios que levam a aumento da mortalidade e diminuem a taxa de sobrevivência aos 5 anos.

A biópsia e o exame visual constituem a principal e mais efetiva modalidade diagnóstica, podem ser adicionados métodos adjuvantes para orientar os clínicos na tomada de decisões nas lesões duvidosas.

As futuras direções no diagnóstico precoce estão orientadas no desenvolvimento de métodos não invasivos, como os baseados na deteção de biomarcadores tumorais presentes na saliva a partir de biópsia líquida com recurso a dispositivos *point-of-care testing*, de forma a ultrapassar as limitações dos métodos convencionais.

Geralmente, a remoção cirúrgica do cancro oral com margens livres de tumor é suficiente, mas pode ser necessário o uso de terapias adjuvantes radioterapia ou quimioterapia, dependendo do caso.

Pretende-se com este trabalho sintetizar os conhecimentos sobre epidemiologia, distúrbios orais potencialmente malignos mais frequentes, técnicas diagnósticas e adjuvantes; bem como das futuras orientações no diagnóstico precoce a partir da saliva.

**PALAVRA-CHAVE:** cancro oral; epidemiologia; distúrbios orais potencialmente malignos; diagnóstico precoce



## Abstract

Lip and oral cavity cancer ranks 16th among the most common cancers worldwide, with oral cavity squamous cell carcinoma being the most frequent malignant entity. The main risk factors promoting carcinogenesis are tobacco, alcohol, viral infections, among others; also associated with the development of a set of epithelial changes with a statistical tendency of malignant transformation called Oral potentially malignant disorders.

The disorders most seen in clinical practice include leukoplakia, proliferative verrucous leukoplakia, erythroplasia, oral lichen planus, and oral lichen reactions. Each of these presents an intrinsic risk of malignant transformation, according to the predictors present.

Most oral cancers are identified at initial stages by the patient who attends the consultation seeking counseling, but some may have an asymptomatic course, deriving from late diagnoses that significantly affect mortality and survival rate at 5 years

Biopsy and visual examination are the main and most effective diagnostic modality, adjuvant methods can be added to guide clinicians in making decisions in doubtful lesions.

Future directions in early diagnosis are oriented towards the development of noninvasive methods, such as those based on the detection of tumor biomarkers present in saliva from liquid biopsy using point-of-care testing devices, to overcome the limitations of conventional methods.

In most cases, surgical removal of oral cancer with tumor-free margins is sufficient, but it may be necessary to use adjuvant therapies radiotherapy or chemotherapy depending on the case.

The aim of this work is to synthesize the knowledge about epidemiology, more frequent potentially malignant oral disorders, diagnostic techniques, and adjuvants; as well as future guidance on early saliva-based diagnosis.

**KEYWORD:** oral cancer; epidemiology; potentially malignant oral disorders; early diagnosis



# Índice geral

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Resumo .....                                           | 1  |
| Abstract.....                                          | 3  |
| Índice geral .....                                     | 5  |
| Índice de figuras .....                                | 7  |
| Índice de tabelas .....                                | 9  |
| Lista de siglas .....                                  | 11 |
| I. Introdução .....                                    | 13 |
| II. Desenvolvimento.....                               | 15 |
| 1. Cancro oral.....                                    | 15 |
| 1.1. Epidemiologia.....                                | 15 |
| 1.1.1. Principais fatores de risco .....               | 17 |
| 1.1.1.1. Álcool.....                                   | 18 |
| 1.1.1.2. Tabaco.....                                   | 19 |
| 1.1.1.2.1. Efeito sinérgico tabagismo e álcool .....   | 20 |
| 1.1.1.2.2. Sistemas de libertação de nicotina .....    | 20 |
| 1.1.1.3. Vírus.....                                    | 21 |
| 1.2. Alterações genómicas .....                        | 22 |
| 2. Distúrbios orais potencialmente malignos.....       | 23 |
| 2.1. Leucoplasia .....                                 | 25 |
| 2.2. Leucoplasia verrucosa proliferativa.....          | 27 |
| 2.3. Eritroplasia.....                                 | 28 |
| 2.4. Liquen plano oral .....                           | 30 |
| 2.5. Reações liquenóides orais.....                    | 31 |
| 3. Diagnóstico precoce.....                            | 33 |
| 3.1. Técnica diagnóstico de cancro oral.....           | 34 |
| 3.1.1. Exame oral convencional.....                    | 34 |
| 3.1.2. Biópsia e estudo histopatológico .....          | 35 |
| 3.2. Técnicas adjuvantes de deteção não invasiva ..... | 36 |
| 3.2.1. Coloração vital.....                            | 36 |
| 3.2.2. Técnica de citologia .....                      | 37 |
| 3.2.3. Sistemas de deteção baseados na luz .....       | 38 |

|          |                                                              |    |
|----------|--------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.3.1. | Quimiluminescência .....                                     | 38 |
| 3.2.3.2. | Autofluorescência .....                                      | 39 |
| 4.       | Nova perspectiva no diagnóstico precoce de cancro oral ..... | 41 |
| 4.1.     | Diagnóstico baseado na saliva .....                          | 41 |
| 4.2.1.   | Biópsia líquida .....                                        | 43 |
| 4.2.1.1. | Biópsia líquida através de POCT .....                        | 43 |
| 5.       | Sistema internacional de classificação TMN .....             | 45 |
| 6.       | Princípios gerais de tratamento .....                        | 47 |
| 6.1.     | Radioterapia .....                                           | 48 |
| 6.2.     | Quimioterapia .....                                          | 49 |
| III.     | Conclusão .....                                              | 51 |
| IV.      | Bibliografia .....                                           | 53 |

## Índice de figuras

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Anatomia da cavidade oral .....                | 15 |
| <b>Figura 2.</b> Taxas de incidência padronizada por sexo ..... | 16 |
| <b>Figura 3.</b> Leucoplasia homogénea .....                    | 25 |
| <b>Figura 4.</b> Leucoplasia não homogénea .....                | 26 |
| <b>Figura 5.</b> Leucoplasia verrucosa proliferativa .....      | 28 |
| <b>Figura 6.</b> Eritroplasia .....                             | 29 |
| <b>Figura 7.</b> Líquen plano .....                             | 30 |
| <b>Figura 8.</b> Reação liquenóide .....                        | 32 |



## Índice de tabelas

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Classificação dos DOPM .....                       | 23 |
| <b>Tabela 2.</b> Biomarcadores salivares .....                      | 42 |
| <b>Tabela 3.</b> Classificação dos tumores malignos UAJCC/TNM ..... | 46 |



## **Lista de siglas**

CO: Cancro oral

CID-O: Classificação Internacional de Doenças Oncológicas

CGD: Carga Global da Doença

HPV: Vírus do Papiloma humano

VEB: Vírus de Epstein-Barr

ADH: Desidrogenase alcoólica

ALDH: Aldeído desidrogenase

AIPC: Agência Internacional de Pesquisa em Cancro

HAP: Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

NNK: Nitrosamina

NNN: N-nitrosornicotina

ENDS: Sistemas de libertação de nicotina

VHS: Vírus de herpes simples

EGF: Fator de crescimento epidérmico

DOPM: Distúrbios orais potencialmente malignos

pRb: Proteína do retinoblastoma

CDKN2A: Gene quinase dependente de ciclina

LO: Leucoplasia oral

LVP: Leucoplasia verrucosa proliferativa

EO: Eritroplasia oral

LPO: Líquen plano oral

RLO: Reações liquenóides orais

OMS: Organização Mundial da Saúde

EOC: Exame visual convencional

AT: Azul de toluidina

SL: Solução de Lugol

CE: Conformidade Europeia

IFN- $\gamma$ : Interferon gama

IL: Interleucina

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral-alfa

TGF- $\beta$ : Fator de transformação do crescimento-beta

LOH: Perda de heterozigose

CTC: Células tumorais circulante  
ctADN: ADN tumoral circulante  
ctARN: ARN tumoral circulante  
POCT: Point-of-care testing  
UICC: Union for International Cancer Control  
AJCC: American Joint Committe on Cancer  
NL: Nódulos linfáticos  
PI: Profundidade de invasão  
ENE: Extensão extraganglionar  
RT: Radioterapia  
QT: Quimioterapia

## I. Introdução

O cancro oral (CO) pode ser definido como uma neoplasia maligna da cavidade oral. As regiões anatómicas frequentemente afetadas incluem a mucosa vestibular, a língua, entre outras. O Carcinoma pavimento-celular da cavidade oral é a neoplasia maligna mais comum observada em 90% dos casos (Johnson et al., 2020), embora outras entidades malignas possam ser observadas (Dhanuthai et al., 2018).

Os fatores de risco etiológicos associados à progressão de cancro englobam os fumadores pesados de tabaco incluindo o fumo passivo, consumo de álcool, entre outros (Abati et al., 2020). Estes fatores estão também implicados com a formação de lesões prévias de cancro designadas com o nome de *Distúrbios orais potencialmente malignos* (DOPM), termo que engloba um conjunto de lesões mucosas heterogêneas associadas à alto risco de transformação maligna (Iocca et al., 2020).

Nas últimas décadas, em todo o mundo, a tendência de incidência de cancro labial e cavidade oral aumentou consideravelmente em ambos os sexos em faixas etárias jovens, em particular para o sexo feminino (Du et al., 2020). Portugal não escapa desta tendência, os dados do Observatório Global de Cancro sobre a mortalidade e incidência no ano 2020 registou 1103 casos e 382 óbitos, respetivamente. (Global Cancer Observatory, 2020b).

Atualmente, a biópsia e o exame visual convencional continuam a ser o *Gold Standard* para o diagnóstico de lesões orais suspeitas. No entanto, outras técnicas de rastreio adjuvantes foram estudadas, tais como: citologia, técnicas baseadas na luz e a coloração vital; com o intuito de orientar os Médicos Dentistas a decidir sobre a necessidade de biópsia quando as lesões são clinicamente indistinguíveis (Lorini et al., 2021).

Geralmente, os cancros em estadios iniciais são assintomáticos, a presença de sintomas não é indicativa de carcinoma *per se*, conduzindo a diagnósticos tardios, como consequência de uma interpretação errónea por parte do Médico Dentista (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015). Por isso, com o objetivo de intervir em fases iniciais do cancro de uma forma precisa e não invasiva, estão a ser desenvolvidas e aperfeiçoadas tecnologias para permitir o diagnóstico oportuno, por exemplo, técnicas de diagnóstico baseadas na deteção de biomarcadores tumorais presentes na saliva a partir de biópsia líquida com recurso a dispositivos *point-of-care testing* (POCT).

As investigações sobre a biologia e patologia do processo carcinogénico são fundamentais para o entendimento dos mecanismos implicados, de modo a identificar as moléculas biológicas de interesse para o diagnóstico precoce, como preditor de risco ou para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas dirigidas (Ribeiro et al., 2016).

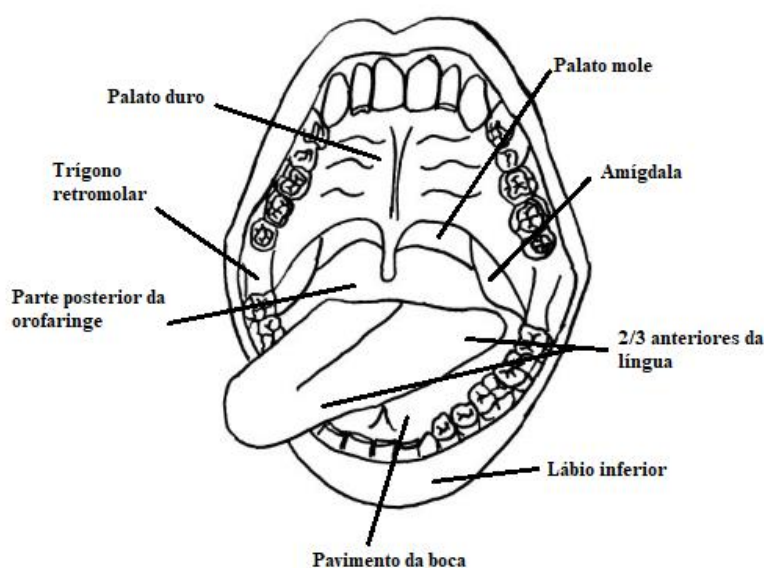
No que diz respeito ao tratamento dos cancros da cavidade oral, a ressecção cirúrgica pode ser suficiente. No entanto, dependendo do caso, podem ser utilizadas terapias adjuvantes: radiação e/ou quimioterapia. A escolha entre uma ou outra depende do estadio da doença (Johnson et al., 2020).

Pretende-se com este trabalho sintetizar os conhecimentos sobre epidemiologia, distúrbios potencialmente malignos mais frequentes, técnicas diagnósticas e adjuvantes, bem como futuras direções na deteção precoce de cancro através da saliva. Será utilizado o termo cancro oral como sinónimo de carcinoma pavimento-celular da cavidade oral, uma vez que é a neoplasia mais frequente.

## II. Desenvolvimento

### 1. Cancro oral

O CO é uma neoplasia maligna originada na cavidade oral e os lábios estão incluídos na categoria de tumores de cabeça e pescoço, ocupa a décima sexta posição a nível mundial dos cancros mais observados (Global Cancer Observatory, 2020a). As regiões anatómicas, geralmente afetadas, incluem: parte móvel da língua, pavimento da boca, rebordo alveolar, trígono retromolar e palato duro (figura 1) (Johnson et al., 2020).



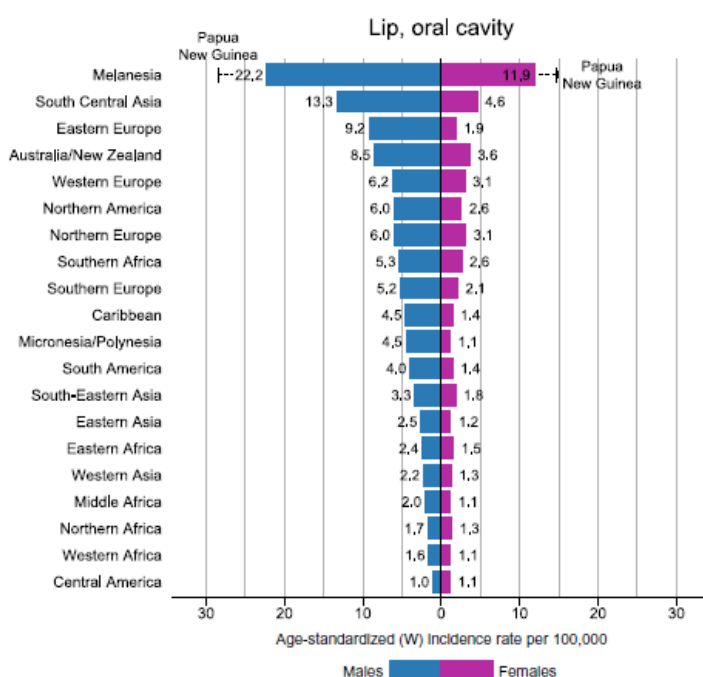
**Figura 1.** Anatomia da cavidade oral. Nota. Na ilustração pode-se observar as localizações anatómicas afetadas por CO (desenho próprio).

#### 1.1. Epidemiologia

A Classificação Internacional de Doenças Oncológicas (CID-O) é usada para o registo de tumores ou cancro, codifica a topografia (isto é, localização do tumor) e a morfologia (isto é, padrão histológico) obtida a partir de relatórios histopatológicos. Os cancros de cabeça e pescoço estão codificados com a numeração C00-C14, especificamente: lábios, cavidade oral C00-06; glândulas salivares C07-08; orofaringe C09-10; nasofaringe C11; hipofaringe C12-13 e faringe C14 (World Health Organization,

2013). Os dados epidemiológicos incluídos nesta secção corresponderão aos cancros de lábios e cavidade oral (C00-C06) de acordo com a CID-O, se excluirá as neoplasias das glândulas salivares e faringe (faringe, orofaringe e hipofaringe).

Em 2020, em todo o mundo, o CO teve uma incidência de 377 713 casos e uma mortalidade de 177 757 considerando ambos os sexos (Global Cancer Observatory, 2020a). É frequente no Sudeste Central Asiático (Índia, Sri Lanka e Paquistão) e Melanésia (Papua-Nova Guiné, tendo as taxas de incidência mais elevadas em ambos os sexos); seguido pela Europa (ocidental e oriental), Austrália e a Nova Zelândia (Sung et al., 2021). Na figura 2 pode-se observar as taxas de incidência padronizada por idade (por 100 000 habitantes) a nível mundial.



**Figura 2.** Taxas de incidência padronizada por sexo. Nota. Gráfico sobre a taxa de incidência a nível mundial de cancro de cavidade oral e lábio no 2020 (Adaptado de Sung et al., 2021).

De acordo com um estudo de Carga Global da Doença (CGD), durante os anos de 1990 e 2017 no panorama mundial sobre as tendências de incidência de cancro da cavidade oral, lábios e faringe, reportou um incremento de 109% para cancro de lábio e cavidade oral, especialmente em grupos etários mais jovens. O estudo de CGD registou uma variação percentual anual de 0.92%, 0.03% e 0.50% nas faixas etárias: 15 a 49, 50 a 69 e +70 anos, respetivamente. Os homens foram os mais afetados. Contudo, as mulheres apresentaram incrementos consideráveis em grupos etários jovens 57,1%. Em relação à

tendência de incidência, a nível mundial, observou-se um aumento em todas as categorias do Índice Sócio Demográfico, exceto nas regiões de alto nível (Du et al., 2020).

Num estudo epidemiológico sobre a tendência de incidência de cancro de lábio, cavidade oral e orofaringe durante os anos 1998 - 2007 na população portuguesa, observou-se uma crescente incidência de CO, em particular no sexo feminino, apresentado um aumento significativo de 4,3% por ano ( $P < 0,05$ ). Relativamente ao sexo masculino reportou-se um aumento na incidência dos cancros orofaríngeos, com um aumento significativo de 3,49% por ano ( $P < 0,05$ ). No que diz respeito ao cancro de lábio registou uma diminuição na incidência (Monteiro et al., 2013).

Dados epidemiológicos mais recentes (2020) sobre a mortalidade e incidência de cancro de lábios e cavidade oral no panorama nacional, registou 1103 novos casos, com uma mortalidade associada de 382 óbitos. (Global Cancer Observatory, 2020b).

O CO é a neoplasia mais comum observada num 90% dos casos (Johnson et al., 2020; Sung et al., 2021); outras entidades malignas podem ser observadas, embora incomuns. Num estudo epidemiológico multicêntrico sobre a prevalência de neoplasias na cavidade oral reportou outros cancros, tais como: neoplasias de glândulas salivares major 6,68%, hematológicos 4,47%, ósseos 1.19%, mesenquimatosas 1,19%, tumores de origem odontogénico 0,33% e melanoma 0,60% (Dhanuthai et al., 2018).

### **1.1.1. Principais fatores de risco**

Os fatores de risco etiológicos envolvidos no processo carcinogénico são: o hábito tabágico incluídos fumadores passivos, hábito de mascar bétela ou noz-de-areca, consumo de álcool, inflamação crónica, exposição à radiação ultravioleta (no cancro labial), infeções por Vírus do Papiloma humano (HPV) ou Vírus de Epstein-Barr (VEB), estado imunológico, poluentes ambientais, exposição ocupacional e condições hereditárias (Chi et al., 2015; Kumar et al., 2016; Abati et al., 2020).

Algumas suscetibilidades genéticas individuais, como incapacidade de metabolizar alguns carcinogénicos ou pró-carcinogénicos, juntamente com a deficiência na reparação do ADN, estão associados ao desenvolvimento de cancro da cavidade oral (Kumar et al., 2016).

O consumo frequente de frutas e legumes está relacionado com a proteção contra o aparecimento de cancros. O consumo de certos grupos de alimentos: carnes processadas, sobremesas, manteiga, ovos, sopa, carne vermelha, carne salgada, queijo,

massa, arroz e milho pode contribuir no desenvolvimento de carcinomas orais, embora não existam evidências significativas que associem a ingestão de um determinado alimento com o aparecimento de cancro (Kumar et al., 2016).

Estudos recentes sobre o microbioma oral sugerem a existência duma possível relação da doença periodontal com o desenvolvimento de diferentes neoplasias malignas (cancro de cabeça e pescoço, gastrointestinal, pulmões, mama, próstata e útero). No que diz respeito ao CO, esta associação pode ser explicada pelo aumento do número de bactérias periodontopatogénicas, em particular, das estirpes bacterianas *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola* capazes colonizar as superfícies tumorais, favorecendo o fenótipo agressivo e metastização do CO (Radaic et al., 2021).

Na seguinte secção, daremos uma breve descrição dos principais fatores de risco: álcool, tabaco e vírus associados.

#### **1.1.1.1. Álcool**

O uso excessivo de álcool atua como fator de risco chave para o desenvolvimento de cancros de cabeça e pescoço (Johnson et al., 2020). O consumo nocivo de álcool é definido como a ingestão superior a 60g de etanol ou mais de 4 bebidas por dia, ou da ingestão superior de 4 a 7 bebidas por semana (Chi et al., 2015; Kawakita & Matsuo, 2017).

Sabemos que o desenvolvimento de cancros de cabeça e pescoço é influenciado pelo tipo de bebida e frequência de consumo, sendo o vinho a bebida alcoólica com maior impacto em comparação com outras bebidas (cerveja ou licor destilado) (Kawakita & Matsuo, 2017).

O principal cancerígeno presente no álcool é o acetaldeído produzido pelo metabolismo humano ou pelos microrganismos que colonizam a cavidade oral. A enzima responsável pela transformação do etanol em acetaldeído é a desidrogenase alcoólica (ADH). O acetaldeído é subsequentemente oxidado formando acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) (Kumar et al., 2016; Kawakita & Matsuo, 2017).

O acetaldeído está relacionado com a produção de danos e mutações no ADN, nomeadamente, interferências na reparação e síntese, mutações em genes específicos ou troca de cromátides-irmãs (Kumar et al., 2016).

O álcool é altamente calórico, reduz a sensação de fome; por conseguinte, pode atuar indiretamente na carcinogénese como consequência da redução da ingestão de alimentos protetores (frutas e legumes) (Kawakita & Matsuo, 2017).

A presença de polimorfismos nas enzimas ADH e ALDH pode atuar como modificador de risco para o desenvolvimento de cancro na região de cabeça e pescoço, noutras palavras, pode aumentar ou diminuir o risco de progressão para cancro do trato aerodigestivo superior (Chi et al., 2015; Kumar et al., 2016; Kawakita & Matsuo, 2017).

A cessação alcoólica pode reduzir o risco de cancros para níveis comparáveis aos não-bebedores após mais de 20 anos de cessação, dependendo da localização e da presença de outros fatores de risco concomitantes, por exemplo, o hábito tabágico (Kawakita & Matsuo, 2017).

### 1.1.1.2. Tabaco

A Agência Internacional de Pesquisa para Cancro (AIPC) considera que existe uma forte associação entre o consumo de tabaco e o desenvolvimento de CO. O risco depende da intensidade e duração do hábito (Chi et al., 2015; Johnson et al., 2020).

Atualmente, no que diz respeito ao consumo de tabaco, é observada uma redução nos países desenvolvidos, situação contrária, acontece naqueles em vias de desenvolvimento, espera-se que esta situação continue no futuro (Mello et al., 2018). Não obstante, no âmbito europeu são observadas as maiores taxas de prevalência padronizada para a idade de consumo diário de tabaco a nível mundial: EU Central (23,7%), EU Leste (24,2%) e EU Ocidental (20,9%) (Du et al., 2020).

O fumo de tabaco contém diversos produtos de combustão com potencial cancerígeno, entre os mais proeminentes encontram-se os Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HAP), Nitrosamina (NNK) e a N-nitrosornicotina (NNN). A NNK atua como um potente cancerígeno, causando formação macromolecular de adutos de ADN como consequência deste metabólito, produzindo mutações nos oncogenes e nos genes supressores de tumores (Kumar et al., 2016; Johnson et al., 2020).

O tabaco pode misturar-se com outros carcinogéneos como a *Cannabis sativa* vulgarmente conhecido como marijuana, consumida na forma de folhas secas para fumar. A marijuana por si só apresenta potentes carcinógenos capazes de libertar substâncias como benzo(a)pireno, fenóis, fitosterol, ácidos e terpenos quando submetida a combustão (Kumar et al., 2016).

O tabaco sem fumaça é outra alternativa de consumo pode encontrar-se na forma húmida, seca ou para mascar. O principal carcinogéneo presente são as nitrosaminas (Johnson et al., 2020; Chi et al., 2015). Comercializado na forma de: tampões, folhas soltas ou trançado de tabaco (Kumar et al., 2016).

É importante referir que a cessação tabágica está associada com à diminuição do risco. Porém, não de maneira completa, nos primeiros 9 anos o risco é reduzido em 30% e naqueles com mais de 9 anos de cessação em 50% (Montero & Patel, 2015).

#### **1.1.1.2.1. Efeito sinérgico tabagismo e álcool**

O álcool e tabagismo têm um efeito sinérgico, associando-se a um elevado risco de desenvolvimento de cancros de cabeça e pescoço. O etanol atua como solvente de outros carcinogéneos presentes no tabaco, dieta ou químicos, promovendo a penetração intracelular no epitélio mucoso do trato aerodigestivo superior (Chi et al., 2015; Kumar et al., 2016; Kawakita & Matsuo, 2017; Johnson et al., 2020).

#### **1.1.1.2.2. Sistemas de libertação de nicotina**

Os *Sistemas eletrónicos de libertação de nicotina* (ENDS, na sigla em inglês), vulgarmente conhecidos como cigarros eletrónicos ou *vaping* são definidos como dispositivos de baterias com capacidade de aerossolização uma solução constituída por: nicotina, sabor químico, propilenglicol ou glicerol para ser inalado pelo utilizador. Foram introduzidos nos anos 2000 como uma alternativa “saúdável” ou inofensiva ao tabaco convencional (Sultan et al., 2021).

As evidências científicas sobre o risco de desenvolvimento de lesões displásicas ou CO são ainda escassas, os dados disponíveis não são suficientes para estabelecer uma possível associação a longo prazo (Sultan et al., 2021).

Contudo, num estudo citado por Sultan et al. (2021), reportou a possibilidade de os cigarros eletrónicos libertarem aerossóis de formaldeído (um potente cancerígeno) em utilizadores crónicos; sobretudo, naqueles dispositivos de alta voltagem, podendo atuar como um fator de risco para cancros do trato aerodigestivo superior.

### 1.1.1.3. Vírus

Os vírus associados com o aparecimento de carcinomas e lesões benignas na região da cabeça e pescoço são: o HPV, VEB e o herpes-vírus simples (HSV). (Kumar et al., 2016).

O HPV é um pequeno vírus ADN epiteliotrópico. Existem 202 tipos classificados de acordo com o seu potencial carcinogénico em: alto risco (HPV-16 e 18) ou baixo risco (HPV-6 e 11); os tipos de alto risco estão associados à formação de lesões malignas e/ou pré-malignas (Hübbers & Akgül, 2015).

A capacidade oncogénica do HPV reside nas oncoproteínas virais E6 e E7 implicadas na inativação dos mais importantes supressores de tumores: a proteína do retinoblastoma (pRb) e o P53 moléculas relevantes na regulação da proliferação celular, apoptose e estabilidade genética, dando origem à formação de lesões epiteliais. A região regulatória do ciclo celular viral E2 é anulada, conduzindo à expressão descontrolada das proteínas virais E6 e E7. A proteína E6 liga-se ao P53 causando a sua degradação, enquanto a proteína E7 inibe a função da pRb ao ligar-se fortemente ao pRb-E2F, o que conduz à libertação de E2F do complexo, resultando na ativação da transcrição do gene quinase dependente de ciclina p16 (CDKN2A) (Hübbers & Akgül, 2015; Chi et al., 2015).

O papel que desempenha HPV como fator risco etiológico de carcinoma orofaríngeo está bem estabelecida; situação contrária, ocorre nos carcinomas orais, a presença de ADN viral nas lesões não é indicativa de atividade biológica, levantando algumas questões sobre a origem do mesmo, em outras palavras, se o carcinoma é conduzido pela presença do vírus (Hübbers & Akgül, 2015).

Os tumores HPV positivos são comuns na região da orofaringe, particularmente nas amígdalas linguais e palatinas. Uma pequena quantidade dos CO aparenta ser causado por HPV, a maioria quando examinados apresenta resultados negativos para HPV de alto risco (Chi et al., 2015; Johnson et al., 2020).

No que diz respeito ao VEB, é um vírus da família gama-herpes-vírus caracterizado pela produção de lesões persistentes. A cavidade oral serve como local primário de transmissão e reservatório nos linfócitos B e tecido glandular salivar, conseguindo-se disseminar para outras regiões anatómicas por via hemática. (Guidry et al., 2018).

As evidências do potencial carcinogénico do VEB na cavidade oral ainda são limitadas, os cancros orais associados são relativamente raros, por exemplo, o linfoma

maligno em doentes imunocomprometidos. No entanto, serve como local inicial de propagação para outros locais como estômago ou nasofaringe, tendo potencial para causar carcinomas. Em indivíduos VEB positivos suscetíveis, ou seja, doentes com infeções de HPV ou malária e/ou portadores de alterações genéticas, promovem a rápida progressão tumoral e agressividade dos cancros faríngeos (Guidry et al., 2018).

## **1.2. Alterações genómicas**

Os cancros de cabeça e pescoço são caracterizados pela instabilidade genética, isto é, do acréscimo ou perda de regiões cromossómicas. As alterações genéticas mais frequentes nas neoplasias malignas nesta região são identificadas nos genes CDKN2A (22%) e TP53 (72%) (Johnson et al., 2020).

Segundo Jhonson et al. (2020) a identificação das anomalias cromossómicas permitiu estabelecer um modelo ordenado de progressão histológica, associando uma alteração com um determinado estadio da doença. A continuação, se nomeará as alterações genómicas observadas em cada uma das fases da doença: (1) Transformação do epitélio normal para hiperplasia: caracteriza-se pela perda da região cromossómica 9p21 inativando os genes supressores de tumores CDKN2A (CDK4 e CDK6 inibidor p16) e ARF (p14 estabilizador da proteína p53); (2) Transformação de hiperplasia para displasia, marcada pela perda das regiões do 3p21 e 17p13 locais de inativação do gene TP53; (3) Transformação de displasia para Carcinoma *in situ*, envolve a perda das regiões 11q13, 13q21 e 14q32 locais de inativação do gene TP53; (4) Transformação de carcinoma *in situ* para um invasivo, observam-se a perda das regiões 6p, 8, 4q27 e 10q23. No entanto, ainda não foi esclarecido se a alteração cronológica das regiões cromossómicas acima referidas é suficiente para o desenvolvimento de cancros de cabeça e pescoço, ou, por outro lado, se precisa da sua acumulação em conjunto (Johnson et al., 2020).

A exposição crónica ao álcool e tabaco alteram a estabilidade genética dos queratinócitos da mucosa oral incluindo diferentes genes como NOTCH1, TP53, fator de crescimento epidérmico (EGF), CDKN2A e STAT3 (Lorini et al., 2021).

Os perfis moleculares dos tumores HPV positivos relacionados com carcinomas da região da cabeça e pescoço são biologicamente distintos aos cancros associados com álcool e tabaco, apresentam uma diminuição da expressão do gene P53 do tipo selvagem e um incremento do gene CDKN2A (Chi et al., 2015).

## 2. Distúrbios orais potencialmente malignos

Em 2020, foi organizado um workshop pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em colaboração com o Centro de Cancro Oral do Reino Unido para discutir sobre os avanços mais recentes na compreensão dos DOPM. O grupo propôs a inclusão dos nomes “pré-cancro”, “lesões precursoras epiteliais”, “pré-malignas”, “pré-cancerosas” e “lesões intraepiteliais” para uma única categoria DOPM, reafirmando as definições feitas pelo mesmo grupo no 2007. O termo “distúrbio” faz referência ao facto de qualquer pessoa conseguir apresentar alterações teciduais como consequência da exposição ambiental a carcinogénicos que influem no desenvolvimento de cancro do trato aerodigestivo superior. Os DOPM são definidos como qualquer anormalidade mucosa associada com um elevado risco estatístico de desenvolvimento de cancro de lábio e cavidade oral. (Warnakulasuriya et al., 2021).

O grupo propôs a incorporação de alguns distúrbios na classificação: reações liquenóides orais e doença do enxerto contra o hospedeiro, e a remoção da epidermólise bolhosa baseada em evidências e estudos clínicos (tabela 1) (Warnakulasuriya et al., 2021).

**Tabela 1.** *Classificação dos DOPM*

| <b>Classificação dos DOPM</b>                                     |
|-------------------------------------------------------------------|
| Leucoplasia                                                       |
| Leucoplasia verrucosa proliferativa                               |
| Eritroplasia                                                      |
| Fibrose submucoso oral                                            |
| Líquen plano                                                      |
| Queilite actínica / Queratose actínica                            |
| Lesões do palato associadas ao tabagismo reverso                  |
| Lupus eritematoso                                                 |
| Disqueratose congénita                                            |
| Reações liquenóides orais (Condição recém-adicionada)             |
| Doença do enxerto contra o hospedeiro (Condição recém-adicionada) |
| <b>Desordens com evidência epidemiológica insuficiente</b>        |
| Candidíase hiperplásica crónica                                   |
| Hiperplasia verrucosa exofítica/Hiperplasia oral verrucosa        |
| <b>Desordens com evidência epidemiológica limitada</b>            |
| Epidermólise bolhosa (Condição removida da classificação)         |

*Nota.* Nesta tabela pode-se observar os consensos chegados pelo workshop da OMS (Adaptado de Warnakulasuriya et al., 2021).

As estimativas de prevalência a nível mundial dos DOPM situa-se nos 4,47% (95% IC 2,43 - 7,08), com diferenças em função do distúrbio e a região geográfica, sendo o sexo masculino o mais afetado (Mello et al., 2018).

Entre os distúrbios mais observados na prática clínica, encontramos: a leucoplasia oral, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroplasia oral, fibrose submucoso oral, líquen plano e as reações liquenóides orais (Iocca et al., 2020).

De acordo com Speight et al. (2018) cada tipo de DOPM tem um risco de transformação maligna associado. Os fatores preditores de transformação maligna dependem das características clínicas, histológicas e moleculares do distúrbio. A continuação se listará os determinantes de progressão maligna:

- Localização: lesões na zona lingual (fase lateral e ventral) e pavimento da boca são consideradas de alto risco;
- Aspeto clínico: aparência não homogénea de padrão de superfície verrucoso, nodular, áreas vermelhas, salpicada ou erosiva, ou lesões em múltiplos locais;
- Tamanho: lesões maiores de 200 mm<sup>2</sup> ou que confluam;
- Idade e duração da doença: afeta pacientes na meia-idade e idosos com uma história natural de doença prolongada;
- Sexo: as taxas de transformação maligna são maiores no sexo feminino;
- Hábitos: uso nocivo de álcool e tabaco (determinante controverso, ainda não existem evidências significativas que o associem com um risco de progressão em lesões estabelecidas);
- Características histopatológicas: displasia epitelial severa;
- Biomarcadores preditores de transformação maligna: a identificação de moléculas específicas pode ser útil para estabelecer uma predição de risco de progressão, sendo a análise da presença de ADN aneuploide em amostras citológicas uma aproximação interessante para este efeito;
- HPV: displasia epitelial orofaríngea associada a HPV de alto risco.

Seguidamente, serão descritos os DOPM mais observados na prática clínica definição, características clínicas, prevalência, diagnóstico e taxa de transformação maligna.

## 2.1. Leucoplasia

A leucoplasia oral (LO) foi reportada na literatura médica por primeira vez em 1877, termo aplicado a qualquer lesão branca que ocorre na cavidade oral (Wetzel & Wollenberg, 2020). Definições mais recentes descrevem-na como qualquer placa predominantemente branca de risco questionável, quando excluídas outras doenças ou distúrbios conhecidos (Parakh et al., 2020; Ojeda et al., 2020).

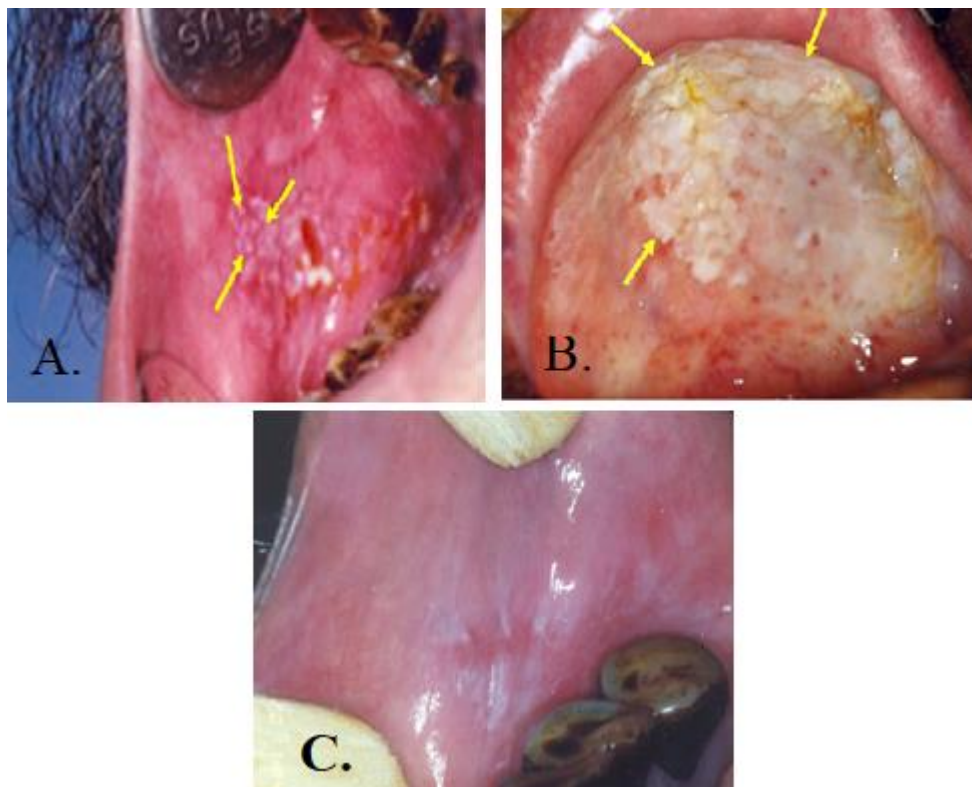
É uma condição dinâmica capaz de progredir ou regredir, apresenta um aspeto clínico variável no tempo em relação ao tamanho, cor e textura (Ojeda et al., 2020). Pode ser classificada em dois subtipos clínicos: homogénea e não homogénea, diferenciando-se entre si pela cor e textura.

- Leucoplasia homogénea é descrita como uma placa fina uniforme bem delimitada pode exibir fissuras na sua superfície, de textura lisa e consistente em toda a lesão, geralmente assintomática (figura 3) (Ganesh et al., 2018; Ojeda et al., 2020; Abati et al., 2020; Warnakulasuriya et al., 2021).



**Figura 3.** *Leucoplasia homogénea.* Nota. Placa branca sobre a mucosa vestibular direita. (Adaptado de [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1000005&cat=A1](https://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1000005&cat=A1)).

- Leucoplasia não homogénea: pode apresentar três aspetos clínicos: (a) eritroleucoplasia ou salpicada, caracterizada por uma placa mista branca e vermelha cuja cor é predominantemente branca; (b) nodular, apresenta pequenas projeções polipoides rodeadas por excrescências vermelhas ou branca; (c) verrucosa ou exofítica, caracterizada por apresentar uma superfície enrugada ou ondulada (figura 4) (Warnakulasuriya et al., 2021).



**Figura 4.** *Leucoplasia não homogénea.* Nota. A. Leucoplasia nodular na mucosa vestibular direita (seta amarela: note os pequenos nódulos de base eritematosa); B. Leucoplasia verrucosa no palato duro (seta amarela: note a placa branca grossa com projeções verrucosas); C. Leucoplasia ulcerada na mucosa bucal direita (Adaptado de <https://screening.iarc.fr/atlasoral.php>).

A classificação dos DOPM de 2007 classificava as lesões mistas brancas e vermelhas conhecidas sob o nome de eritroleucoplasia como uma entidade separada. O consenso do mesmo grupo em 2020 foi a inclusão desta lesão na categoria de leucoplasias não homogéneas (Warnakulasuriya et al., 2021).

A LO é o DOPM mais comum estima-se uma prevalência a nível mundial de 4,11% (95% IC 1,98% - 6,87%) (Mello et al., 2018). As regiões mais afetadas são a mucosa vestibular, gengiva, face ventral da língua e pavimento da boca. É frequente no sexo masculino em idades acima dos 40 anos. (Ganesh et al., 2018; Maymone et al., 2019; Ojeda et al., 2020; Abati et al., 2020; Lorini et al., 2021).

O diagnóstico diferencial é feito a partir do despiste de patologias de aspeto de placa branca, como: nevus branco esponjoso, queratose friccional, *morsicatio boccarum* (hábito de morder os lábios e/ou bochechas), lesão química, líquen plano oral, candidíase pseudomembranosa aguda, candidíase hiperplásica crónica, queratose do rebordo alveolar, leucoedema, enxerto de pele ou leucoplasia pilosa oral (Warnakulasuriya et al., 2021).

A biópsia é indispensável para o diagnóstico definitivo, permite confirmar se a lesão corresponde aos padrões histológicos típicos de LO: hiperplasia epitelial paraqueratose ou ortoqueratose, podendo apresentar graus de displasia variável (leve, moderada ou severa) (Warnakulasuriya et al., 2021).

Num estudo sobre o potencial de malignização reportou que o risco de transformação maligna da LO é de 9,5 % (99% IC 5,9%-14%), com uma taxa de transformação anual de 1,56% (Iocca et al., 2020), sendo o subtipo clínico não homogêneo a entidade com maior propensão (Wetzel & Wollenberg, 2020; Lorini et al., 2021).

## **2.2. Leucoplasia verrucosa proliferativa**

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é um distúrbio progressivo, persistente e irreversível caracterizado pela presença de múltiplas leucoplasias que desenvolvem muitas vezes verrugas (Warnakulasuriya et al., 2021).

A LVP é uma entidade infrequente, tem uma prevalência inferior ao 1% (Lorini et al., 2021). Pode afetar múltiplos locais da cavidade oral: gengiva, mucosa alveolar, língua, palato e mucosa vestibular (Speight et al., 2018; Wetzel & Wollenberg, 2020). É uma condição prevalente em mulheres na sexta década de vida sem história de consumo de tabaco ou álcool (Carrard et al., 2013; Maymone et al., 2019; Abati et al., 2020; Ojeda et al., 2020, Wetzel & Wollenberg, 2020).

Desde uma perspetiva clínica, o LVP inicia como pequenas placas assintomáticas bem delimitadas, com a progressão da doença as placas engrossam e sofrem um alargamento gradual de superfície difusa. Em resumo, a lesão evolui de uma placa plana para lesões exofíticas e verrucosas (figura 5) (Wetzel & Wollenberg, 2020).

O diagnóstico diferencial é feito pelo despiste de líquen plano em estadios iniciais, apresenta um aspeto liquenóide, por isso, as vezes pode ser tratada erroneamente levando a aceleração da malignidade (Warnakulasuriya et al., 2021).

Segundo os critérios recomendados por Carrard et al. (2013) para o diagnóstico de LVP devem ser consideradas as seguintes características:

- Presença de leucoplasia de superfície exofítica ou verruciforme, em mais de dois locais da cavidade oral;
- A soma de todos os locais tem pelo menos 3 ou mais centímetros;

- Período de evolução documentado (5 anos no mínimo) com história de propagação para outros locais (adjacentes ou à distância), aumento de tamanho e recorrência de lesões previamente tratadas;
- Exclusão por biópsia de outras entidades (carcinoma pavimento-celular ou verrucoso).



**Figura 5.** Leucoplasia verrucosa proliferativa. *Nota.* Placa branca engrossada no palato duro (Adaptado de: [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2d00001&cat=A2d](https://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2d00001&cat=A2d)).

A LVP é o DOPM com maior risco de transformação maligna, situando-se nos 49,5% (99% IC 26,7%-72,4%) com uma taxa anual de 9,3% (Iocca et al., 2020), por tanto, é recomendado o seguimento próximo de 6 meses (Maymone et al., 2019). Geralmente, as lesões encontradas na gengiva e mucosa bucal têm uma maior propensão (Wetzel & Wollenberg, 2020).

Apresentam elevadas taxa de mortalidade de 30% a 50% (Ojeda et al., 2020), bem como de recorrências após remoção cirúrgica com percentagens acima dos 70% (Speight et al., 2018; Wetzel & Wollenberg, 2020; Ojeda et al., 2020).

### **2.3. Eritroplasia**

A eritroplasia oral (EO) é uma lesão solitária predominantemente vermelha que não pode ser clínica ou patologicamente caracterizada como outra doença (Parakh et al., 2020; Warnakulasuriya et al., 2021).

É uma condição incomum, a prevalência a nível mundial situa-se nos 0,17% (95% IC 0,07-0,32) (Mello et al., 2018). As localizações mais afetadas são: o palato mole, pavimento da boca, superfície ventral da língua e mucosa vestibular (Ojeda et al., 2020;

Maymone et al., 2019). É frequente em adultos acima dos 45 anos (Ganesh et al., 2018; Maymone et al., 2019; Wetzel & Wollenberg, 2020; Lorini et al., 2021).

A EO é uma lesão eritematosa assintomática ou associada a sensações de queimadura (Chi et al., 2015), caracteriza-se por apresentar uma textura macia, aveludada, de superfície plana ou deprimida, de consistência mole ou dura e um tamanho que varia de 1 cm ou menos a 4 cm ou mais (Maymone et al., 2019). As margens são bem delimitadas, sendo facilmente distinguida do tecido normal adjacente (figura 6). (Wetzel & Wollenberg, 2020).



**Figura 6.** *Eritroplasia.* Nota. Lesão em paciente de 53 anos fumador pesado na região posterior do palato duro  
(Adaptado de

[https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A3000006&cat=A3](https://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A3000006&cat=A3)).

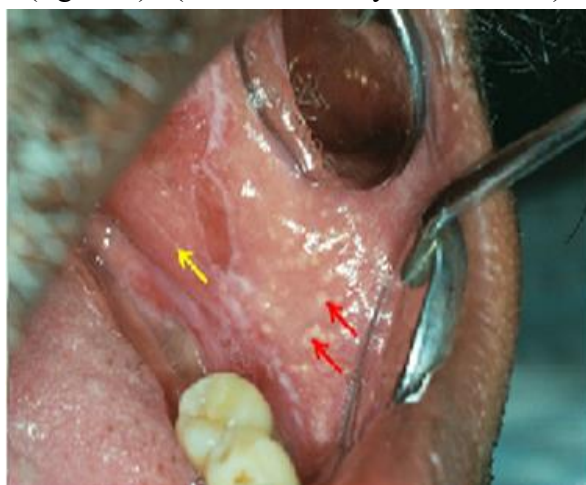
O diagnóstico diferencial é feito pelo despiste de lesões de aspeto eritematoso: líquen plano erosivo, lúpus eritematoso e candidíase eritematosa. No entanto, outras patologias devem ser consideradas, como: as condições autoimunes, infeções, hamartoma vascular ou neoplasia vascular (Wetzel & Wollenberg, 2020; Warnakulasuriya et al., 2021).

O risco de transformação maligna situa-se nos 33,1% (99% IC 13,6%-56,1%), com uma taxa de transformação anual de 2,7% (Iocca et al., 2020). As lesões vermelhas eritroplásicas muitas vezes aparecem junto de carcinomas *in situ* ou invasivos, portanto, é perentório que qualquer lesão suspeita seja alvo de biópsia (Wetzel & Wollenberg, 2020; Iocca et al., 2020; Warnakulasuriya et al., 2021).

## 2.4. Líquen plano oral

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória imunologicamente conduzida, pode afetar diferentes órgãos: pele, mucosa oral ou genitais. (Ganesh et al., 2018; Abati et al., 2020; Lorini et al., 2021).

Definições mais recentes, denominam esta lesão como uma doença inflamatória crónica de etiologia desconhecida, caracterizada por recorrências e remissões, demonstrando lesões brancas reticulares acompanhadas por áreas atróficas, erosivas, ulceradas e/ou placas de padrão simétrico e bilateral. Pode apresentar características de gengivite descamativa (figura 7). (Warnakulasuriya et al., 2021).



**Figura 7.** *Líquen plano.* Nota. Esta figura amostra uma lesão liquenoide na mucosa vestibular esquerda (Adaptado de [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000004&cat=A4](https://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000004&cat=A4)).

Embora a etiologia não seja totalmente conhecida, hipóteses sugerem que é causada por auto-citotoxicidade das células T mediada pela resposta imune dos queratinócitos da camada basal (Maymone et al., 2019).

O LPO apresenta seis formas clínicas, podendo apresentar mais duma característica em simultâneo: (a) reticular: forma mais comum caracterizado por apresentar finas estrias brancas (estrias de *Wickhan*) e placas ou pápulas hiperqueratósicas; (b) placa: encontrado no dorso da língua em não fumadores; (c) papular: apresenta pequenas pápulas brancas elevadas; (d) atrófica ou eritematosa: mucosa atrófica ao lado de LPO reticular, pode apresentar-se como uma gengivite descamativa; (e) erosiva: caracterizada por áreas de ulceração associada por áreas eritematosas com estrias brancas de queratose; (f) bulhosa: caracterizada por ampolas que rebentam resultando em úlceras, (Maymone et al., 2019; Carrozzo et al., 2019; Abati et al., 2020).

Os subtipos clínicos erosivo e atrófico podem causar dor severa, interferindo na capacidade de fala e deglutição (Maymone et al., 2019; Abati et al., 2020).

A prevalência de LPO a nível mundial oscila entre os (0,5% a 2,6%). Os locais mais afetadas são: a gengiva e a língua, apresentam-se como múltiplas lesões bilaterais. É frequente em pacientes de meia-idade, em particular em mulheres nos 30 a 60 anos. (Ganesh et al., 2018; Carrozzo et al., 2019; Abati et al., 2020).

O diagnóstico diferencial deve ser feito pelo despiste de lesões de aparência similar, entre elas: reações liquenóides orais induzidas por drogas, reações liquenóides de hipersensibilidade de contacto, líquen plano penfigóide, estomatite ulcerativa crónica, doença do enxerto contra o hospedeiro agudo e crónica, líquen escleroso, lúpus eritematoso sistémico e estadios iniciais de leucoplasia verrucosa proliferativa (Warnakulasuriya et al., 2021).

Não existem evidências suficientes que determinem o risco de transformação maligna (Mello et al., 2018). A estimativa reportada na literatura situa-se nos 1,4% (99% IC 0,9%-1,9%) com uma taxa de transformação anual de 0,28% (Iocca et al., 2020). Os subtipos clínicos associados à transformação maligna são: o líquen plano erosivo seguido pelo subtipo atrófico e, finalmente, o reticular (Speight et al., 2018; Maymone et al., 2019; Parakh et al., 2020; Ojeda et al., 2020).

## **2.5. Reações liquenóides orais**

As Reações liquenóides orais (RLO) são um conjunto de lesões orais de características liquenóides, mas sem aparência clínica ou histopatológica típica de LPO, isto é, podem mostrar-se assimétricas, ou são reações por contacto a restaurações dentárias ou induzidas por drogas (Warnakulasuriya et al., 2021).

As lesões e reações liquenóides orais incluem: líquen plano atípico e lesão liquenóide unilateral, reações liquenóides por contacto (tipicamente por amálgama), reações liquenóides induzidas por drogas, lesões liquenóides após ingestão de alimentos ou substâncias e lesões orais por doença do enxerto contra o hospedeiro. (Warnakulasuriya et al., 2021).

Não existe uma característica histológica distintiva que permita diferenciar o LPO das RLO (Carrozzo et al., 2019; Aguirre-Urizar et al., 2020).

As lesões por contacto com amálgama são reações tardias de hipersensibilidade tipo IV causadas pela leve exposição ao mercúrio. Não há provas suficientes que apoiem

a remoção rotineira de todas as restaurações de amálgama nestes pacientes (figura 8) (Carrozzo et al., 2019).



**Figura 8.** *Reação liquenóide.* Nota. Lesão observada na mucosa oral esquerda, devido à reação de hipersensibilidade tipo IV associada a restauração de amálgama nas faces vestibulares do primeiro e segundo molar esquerdo (Adaptado de [https://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000031&cat=A4](https://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000031&cat=A4)).

As lesões liquenóides orais induzidas por drogas estão associadas à exposição a certos medicamentos, podendo ocorrer em qualquer momento, no início ou anos após iniciada a terapia farmacológica. A lista de fármacos envolvidos é muito ampla, incluem: anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, analgésico anti-inflamatórios não esteroides, entre outros. O método diagnóstico mais fiável consiste em determinar se a lesão desaparece depois de retirar o fármaco causal (aparente) e se regressar após a reincorporação do mesmo. No entanto, não é um método prático, pode ser prejudicial para a vida do paciente, visto que as lesões podem demorar semanas ou meses para resolver (Carrozzo et al., 2019).

As lesões orais devido à doença do enxerto contra o hospedeiro têm como característica clínica a presença de uma lesão liquenóide acompanhada do historial médico de transplante de medula óssea alogénica (Carrozzo et al., 2019).

Novas hipóteses sugerem que em alguns casos as lesões liquenóides podem transformar-se para outras entidades proliferativas, como a leucoplasia verrucosa proliferativa (Aguirre-Urizar et al., 2020).

As RLO mostram um risco estatístico de transformação maligna superior comparativamente com o LPO (Aguirre-Urizar et al., 2020). O risco de transformação maligna situa-se nos 3,8% (99% IC 1,6% - 7%) com uma taxa de transformação anual de 0,28% (Iocca et al., 2020).

### 3. Diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce e o tratamento dos DOPM e CO em fase inicial são essenciais para melhorar a sobrevivência e reduzir a mortalidade. As taxas de sobrevivência aos 5 anos variam consoante ao estadio da doença em fases iniciais (I) atinge o 80% aproximadamente, enquanto naqueles avançados (IV) diminui para percentagens inferiores a 50% (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Ribeiro et al., 2016; Ghalwash, 2020).

O exame clínico integral e monitorização de lesões de alto risco constituem a base do diagnóstico precoce. O CO tem um elevado risco de recorrências loco-regionais e desenvolvimento de novos cancros primários, embora as recidivas à distância sejam infrequentes. A percentagem anual de desenvolvimento de um segundo tumor primário na cabeça e pescoço é de 4% a 7% (Montero & Patel, 2015).

O CO é muitas vezes identificado em estadios iniciais por o paciente que verifica a presença duma massa tumoral e dos sintomas acompanhantes que interferem nas funções fundamentais de comer ou falar (dor à mastigação ou disartria) (Johnson et al., 2020).

Segundo Abati et al. (2020), o CO em estadios iniciais pode ser assintomático e apresentar alterações evidentes na superfície e textura da mucosa, os sinais clínicos e sintomas mais comuns de CO são:

- ferida e/ou dores persistentes na boca;
- alterações na aparência da mucosa, persistência duma placa branca ou vermelha, ou de aspeto misto;
- placa elevada;
- nódulo e crescimento persistente;
- área localizada de sangramento na mucosa oral.

Qualquer lesão que persista num período de duas semanas ou mais após a remoção dos possíveis irritantes locais devem ser alvo de biópsia e estudo histopatológico (Abati et al., 2020).

De acordo com Ojeda et al. (2020), recomenda fazer rastreios oportunistas de DOPM e CO na consulta rotineira de todos os pacientes, incluindo aqueles que comparecem por primeira vez, urgências e nas consultas centradas na resolução de

problemas, especialmente naqueles com historial de consumo excessivo de álcool e/ou tabaco.

### **3.1. Técnica diagnóstico de cancro oral**

#### **3.1.1. Exame oral convencional**

O exame oral convencional (EOC) permite identificar as lesões malignas em 99% dos casos (Abati et al., 2020). É um método dependente da variabilidade e subjetividade, ou seja, da experiência do examinador, muitas vezes as lesões ulceradas brancas ou vermelhas são indistinguíveis, portanto, requer do treino e calibração para distinguir lesões malignas de benignas (Su et al., 2021).

De acordo com Horowitz (2001) recomenda que a avaliação dos tecidos da cabeça e pescoço seja realizado de forma sistemática, observando os tecidos intra e extra-orais, leva aproximadamente 90 segundos, incluem a revisão do histórico médico e dentário e palpação de áreas relacionadas. Durante o exame deve-se procurar por qualquer aumento de volume, assimetrias, ulcerações, alterações na cor, textura e consistência dos tecidos. É constituída por oito etapas:

**Etapas 1.** Exame extra-oral: avaliar rosto, cabeça e pescoço, atenção especial em pacientes que recebam uma exposição prolongada ao sol. Deve-se apalpar bilateralmente os nódulos linfáticos da região submandibular e plexo cervical, à procura de qualquer aumento de volume, consistência e mobilidade.

**Etapas 2.** Lábios: observar os lábios com a boca aberta e fechada.

**Etapas 3.** Mucosa labial: com a boca parcialmente aberta, visualizar as mucosas labiais, vestibulares e freios da maxila e da mandíbula.

**Etapas 4.** Mucosa vestibular: retraindo a mucosa vestibular e examinar o tecido desde a comissura labial até o pilar amigdalino anterior. Preconiza-se avaliar um lado de cada vez.

**Etapas 5.** Gengiva: avaliar o aspeto labial e gengival dos rebordos alveolares. A exploração é iniciada na região posterior direita da maxila, continua até a região posterior da hemiarcada contrária, logo desce na área posterior esquerda da mandíbula e continua para a região posterior contralateral.

**Etapas 6.** Língua: avaliar o dorso da língua. Pedir ao paciente para protraí-la, procurar qualquer anormalidade na posição ou mobilidade. É recomendado o uso de uma compressa para ajudar a protrusão total, apalpar suavemente o borde lateral à procura de

tecidos duros. Avaliar a superfície ventral, apalpar a língua á procura de crescimentos (deve-se sentir mole e flexível);

**Etapa 7.** Pavimento da boca: as irregularidades são facilmente detetadas se utilizar uma compressa para secar o pavimento da boca;

**Etapa 8.** Paladar: avaliar o palato duro e mole, pode ser usado o espelho para pressionar a base da língua de modo a melhorar a visão.

### 3.1.2. Biópsia e estudo histopatológico

A biópsia e posterior avaliação histológica são o *Gold Standard* para o diagnóstico de DOPM e CO (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Ojeda et al., 2020), pode ser realizada através de duas técnicas incisional ou excisional. A biópsia incisional consiste na remoção de uma pequena parte da lesão, enquanto a biópsia excecional da extirpação completa da mesma (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A escolha da técnica de biópsia depende do tamanho da lesão. Geralmente, a biópsia excecional está indicada em lesões de pequenas dimensões bem demarcadas de baixo risco de malignidade. Caso contrário, podem ser realizadas uma única ou múltiplas biópsias incisionais. Deve-se ter em consideração as características indicativas de malignidade, isto é, da presença de áreas induradas, eritematosas e ulceradas; bem como dos fatores pronósticos como a profundidade de invasão, sendo preciso obter espécimenes suficientemente profundos (Ojeda et al., 2020).

O diagnóstico de DOPM é clínico e histológico, pode apresentar-se com os seguintes padrões histológicos: hiperplasia, hiperqueratose, displasia epitelial ou carcinoma pavimento-celular. A displasia epitelial é uma alteração das camadas epiteliais caracterizada por apresentar uma pobre diferenciação e maturação celular, resultando em anomalias de crescimento; pode ser classificado em displasia leve, moderada ou severa segundo a OMS (2017) (Ranganathan & Kavitha, 2019).

Os carcinomas de cabeça e pescoço têm como origem o epitélio mucoso do trato aerodigestivo superior, caracterizado por apresentar um espectro histológico que vai desde uma queratinização irregular (formação de pérolas de queratina) da camada espinhosa em tumores bem diferenciados; até à presença de atipias celulares (células imaturas com pleomorfismo nuclear e mitose atípica) e perda de organização ou queratinização da camada espinhosa nos tumores mal diferenciados (Johnson et al., 2020).

Os tumores HPV positivo demonstram diferenças histológicas comparativamente aos negativos, no sentido de apresentar um aspeto basaloide e da tendência das lesões a não queratinizar (Chi et al., 2015; Johnson et al., 2020).

A biópsia tem limitações relativamente aos examinadores, por vezes, os reportes histológicos podem ser mal interpretados, resultando em falsos positivos ou negativos. Além disso, uma lesão suspeita pode apresentar graus de displasia variável em toda a sua extensão, concedendo desafios relacionados com a escolha do sítio mais representativo, para tentar ultrapassar esta dificuldade podem adicionar-se técnicas adjuvantes de modo a melhorar a sua identificação (Parakh et al., 2020).

### **3.2. Técnicas adjuvantes de deteção não invasiva**

#### **3.2.1. Coloração vital**

O azul de toluidina (AT) é o método mais usado para a deteção precoce de DOPM e CO. É um corante catiónico metacromático vital capaz de ligar seletivamente aos grupos aniónicos livres presentes nos radicais de moléculas grandes como sulfato, fosfato ou carboxilato. O corante é retido nos espaços intercelulares dos epitélios displásicos graças à capacidade de ligar-se aos grupos fosfato do ADN (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Parakh et al., 2020).

O protocolo de aplicação é muito simples, inicialmente é feita uma lavagem com uma solução de ácido acético ao 1%, a fim remover saliva e biofilme bacteriano; a seguir, uma solução aquosa de AT ao 1% é aplicada sobre a lesão suspeita por 30 segundos, logo avalia-se o padrão corado (Abati et al., 2020). As áreas azuis reais são consideradas positivas para lesões displásicas, nas que não mantêm a cor ou corem levemente são negativas (Parakh et al., 2020). As lesões AT positivas estão associadas a um pior prognóstico, com tendência a crescer resultando em cancro com mais frequência (Abati et al., 2020).

A solução de Lugol (SL) é outro corante vital usado para delimitar a mucosa oral. O tecido normal é corado com uma cor castanha ou mogno quando reage sobre o glicogénio, enquanto o tecido displásico não (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Parakh et al., 2020; Su et al., 2021).

A associação dos corantes SL e AT na identificação de lesões suspeitas pode ajudar à distinção do tecido normal do anormal, particularmente útil na escolha dos sítios

mais representativos para biópsia antes do tratamento quando existem múltiplas lesões (Su et al., 2021).

Numa revisão sistemática e metanálise da biblioteca Cochrane sobre a eficácia das técnicas adjuvantes ao exame visual para o diagnóstico de CO e DOPM em pacientes com lesões estabelecidas, reportaram que a coloração vital apresenta uma sensibilidade de 0,84% (95% IC 0,74% -0,90%) e uma especificidade de 0,70% (95% IC 0,59% - 0,79%). Os autores concluíram que os níveis de sensibilidade e especificidade são subótimos. Portanto, a coloração vital só deve ser usada por clínicos expertos para facilitar a escolha do sítio de biópsia ou, como ferramenta de monitorização. A coloração vital não substitui a biópsia nem o estudo histopatológico (Macey et al., 2015).

### **3.2.2. Técnica de citologia**

A citopatologia é o estudo microscópico de amostras recolhidas das superfícies mucosas através de esfregaço, raspagem ou lavagem, ou das localizações internas com agulha fina. As amostras recolhidas são fixadas e coradas para examinar e interpretar a morfologia celular ao microscópio. O estudo citológico é fácil e de rápida realização, não agressivo e causa desconforto relativo útil para estabelecer diagnósticos definitivos. (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Su et al., 2021).

Na atualidade, pode-se encontrar no mercado um dispositivo de biópsia por escova minimamente invasiva emparelhado com um sistema de inteligência artificial para a análise assistido por computador; comercializado sob nome de OralCDx Brush Test® (CDx Diagnostics, New York, NY). É um método avançado de citologia exfoliativa para ajudar no diagnóstico ou rastreio de DOPM em estadios precoces; tem como vantagem comparativamente com a citologia exfoliativa colher amostras celulares da espessura total do epitélio (Su et al., 2021).

Numa revisão sistemática e metanálise da biblioteca Cochrane sobre a eficácia das técnicas adjuvantes ao exame visual para o diagnóstico de CO e DOPM em pacientes com lesões estabelecidas reportou-se que a citologia apresenta uma elevada sensibilidade (0,91%) e especificidade (0,91%). Contudo, o uso clínico rotineiro em profissionais não expertos é questionável. A citologia é uma técnica imperfeita, pode apresentar resultados positivos ou negativos, por conseguinte, a monitorização e repetição da amostra pode ser necessária. Não está indicado em lesões epiteliais persistentes, de etiologia incerta ou que apresentem características clínicas de alto risco, visto que estas condições podem induzir

em erros de recolha de amostra; a melhor opção, é o encaminhamento para especialistas (Macey et al., 2015).

### **3.2.3. Sistemas de deteção baseados na luz**

. São sistemas baseados nos princípios de reflectância e autofluorescência tecidual, permite identificar as lesões epiteliais através da avaliação da cor da luz refletida pelo tecido. (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Su et al., 2021).

Numa revisão sistemática e metanálise da biblioteca Cochrane sobre a eficácia das técnicas adjuvantes ao exame visual para o diagnóstico de CO e DOPM em pacientes com lesões estabelecidas reportou que as tecnologias baseadas na luz apresentam uma sensibilidade adequada 0,91; porém, uma especificidade insuficiente 0,58, derivando em encaminhamento ou tratamentos desnecessários quando utilizados por clínicos não expertos (Macey et al., 2015).

#### **3.2.3.1. Quimiluminescência**

É uma técnica baseada nos fenómenos de reflectância, indica a quantidade de luz incidente que o tecido é capaz de refletir (Su et al., 2021). Os dispositivos atualmente disponíveis incluem Vizilite®, VizilitePlus®, Microlux/DL® e Orasoptic DK® (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

A luz emitida sobre o tecido é absorvida pelas células normais, mostrando uma aparência azul durante o exame, enquanto as células anormais com uma relação núcleo citoplasma elevada refletem a luz emitida de uma cor distinta do branco conhecido como acetobranco (Su et al., 2021).

O dispositivo Vizilite® consta de um *kit* de luz quimiluminescente descartável contendo uma solução de ácido acético, uma cápsula, um afastador de tecidos e as instruções do fabricante. O protocolo de aplicação consiste em: bochechar com uma solução de ácido acético ao 1%, logo a cápsula é ativada libertando o conteúdo químico (o ácido salicílico entra em contacto com o peróxido de hidrogénio). A reação resultante produz uma reação luminosa no espectro de luz visível azul-branca (430 a 580 nanómetros), tendo uma duração aproximada de 10 minutos. Vizilite Plus® é a evolução do sistema incorpora AT para delimitar as lesões acetobranca para melhorar a especificidade (Mascitti et al., 2018).

Os dispositivos Microlux DI® e Orascopic DK® são equipamentos de emissão luminosa de luz azul-branca através de um díodo de fibra ótica *LED* pode ser recarregado por baterias para a sua reutilização. A lâmpada gera uma luz no comprimento de onda dos 430 nanômetros, causando a excitação fluorescente de certos compostos teciduais. Podem ser usadas junto de AT para a melhorar a visualização de áreas displásicas (Mascitti et al., 2018).

### **3.2.3.2. Autofluorescência**

É um método baseado no princípio de autofluorescência tecidual; quando luzes de diferentes comprimentos de onda incidem sobre o tecido produzem autofluorescência provocada pela excitação dos fluoróforos endógenos presentes. (Abati et al., 2020).

Os fluoróforos que outorgam propriedades autofluorescentes aos tecidos são: os ácidos amino aromáticos (tirosina, triptofano e fenilamina), proteínas estruturais (elastina, colagénio e ligações cruzadas de colagénio), cofatores enzimáticos do metabolismo (NADPH e FAD), componente lípidos e porfirinas (Abati et al., 2020).

O tecido normal mostra uma aparência verde-clara, enquanto o tecido displásico ou maligno perde a autofluorescência inerente, tendo um aspeto verde-escuro (Abati et al., 2020). Nos DOPM e CO as concentrações de fluoróforos encontram-se alteradas, resultando em variações na dispersão e propriedades de absorção luminosa dos tecidos (Su et al., 2021).

É uma técnica não invasiva útil para localizar o melhor sítio para biópsia, uma vez que as lesões mostram limites mais amplos quando comparados com o EOC (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

O VELscope® é um dispositivo médico aprovado para sua comercialização pela Conformidade Europeia (CE) destinado ao rastreio não invasivo de alterações na fluorescência dos tecidos. O dispositivo é composto por uma lâmpada capaz emitir uma radiação luminosa no espectro de luz visível azul (400 a 460 nanômetros) junto de um filtro ótico, no interior contém uma câmara para fotografar os tecidos e visualizar as anormalidades mucosas (Su et al., 2021).

Apresenta uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 17% o seu uso é limitado e apresentam muitos falsos negativos devido à sua baixa especificidade (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015).

O Identafi® é outro dispositivo médico aprovado pela CE para uso como métodos de rastreio multiespectrais de DOPM baseado nas propriedades de autofluorescência e refletância dos tecidos (Su et al., 2021). Tem a capacidade de gerar três luzes com diferentes comprimentos de onda branca, violeta (405 nanómetros) e verde-âmbar (545 nanómetros), usados sequencialmente para o EOC (Mascitti et al., 2018).

A luz branca é usada para o EOC, a luz violeta excita os fluoróforos endógenos do tecido normal (mesmo princípio VELscope) e por fim a luz verde-âmbar excita as moléculas de hemoglobina presentes no sangue através da espectrometria reflectante para a visualização vascular (Mascitti et al., 2018).

A luz violeta apresenta uma especificidade de 85,4%, mas uma baixa sensibilidade 12,5% para detetar displasias epiteliais. No que diz respeito, a luz verde âmbar consegue identificar 40,9% das lesões vasculares evidentes (Su et al., 2021).

## 4. Nova perspectiva no diagnóstico precoce de cancro oral

### 4.1. Diagnóstico baseado na saliva

A saliva na sua composição apresenta uma variabilidade de biomarcadores: ADN, ARN, proteínas, metabolitos e microbiota (Aro et al., 2019).

Apresenta vantagens comparativamente com outras amostras (tecido, sangue ou soro), nomeadamente, na diminuição da relação custo benefício, simplicidade de recolha, armazenamento, fácil acesso e reprodutibilidade para a monitorização. (Ghalwash, 2020; Su et al., 2021).

O termo biomarcador refere qualquer estrutura, substância ou processo corporal mensurável e objetivo, indicando qualquer alteração do estado fisiologia normal e anormal de um indivíduo (Aro et al., 2017).

O campo de biomarcadores é amplo e diversificado, múltiplas moléculas associadas com CO têm sido investigadas nas amostras salivares, mas nenhuma de relevância clínica, entre elas incluem: citocinas, quimiocinas, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucinas (IL- 1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4 e IL-10), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de transformação do crescimento-beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento do endotélio (Aro et al., 2019).

Compreender a biologia e patologia dos processos carcinogénicos é essencial para determinar os biomarcadores de utilidade clínica. As aproximações *ómicas* tem colaborado na clarificação dos processos carcinogénicos de CO, com ajuda de ferramentas bioinformáticas, é possível extrair dados de importância clínica da grande quantidade de informação gerada a partir do estudo dos mecanismos implicados. Assim, a associação dum dado biomarcador com uma fase específica da doença pode contribuir ao diagnóstico precoce, prognóstico ou desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas. (Ribeiro et al., 2016).

A *Salivómica* é um novo método para a deteção de biomarcadores presentes na saliva. Os principais constituintes com interesse para o diagnóstico precoce são: a genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica e microbiómica (Lousada-Fernandez et al., 2018; Ghalwash, 2020).

Na tabela 3 observa-se um resumo dos biomarcadores mais relevantes desde um ponto de vista clínico.

**Tabela 2.** Biomarcadores salivares

| Categoria  | Biomarcador                           | Associação com CO (Expressão) | Vínculo com a progressão de DOPM para cancro | Vínculo com estadios avançados de cancro (pior prognóstico) |
|------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Genómica   | ADN aneuploide                        | Elevada                       | *                                            | *                                                           |
|            | Mutação no p53                        | Elevada                       | *                                            | *                                                           |
|            | Presença de genoma viral (HPV e EBV)  | Elevada                       |                                              | *                                                           |
|            | LOH nos cromossomas 3p, 9q, 13q e 17p | Elevada                       | *                                            |                                                             |
| mRNA       | DUSP1, IL-8, IL-1b, H3F3A, S100P, SAT | Elevada                       |                                              |                                                             |
| Micro RNA  | miRNA-21                              | Elevada                       | *                                            | *                                                           |
|            | miRNA-31                              | Elevada                       | *                                            |                                                             |
|            | miRNA-196a, miRNA 196b                | Elevada                       | *                                            |                                                             |
|            | miRNA-125                             | Reduzida                      |                                              |                                                             |
|            | miRNA-200                             | Reduzida                      |                                              |                                                             |
|            | miRNA-375                             | Reduzida                      | *                                            | *                                                           |
| Proteómica | CD44                                  | Elevada                       |                                              | *                                                           |
|            | IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$       | Elevada                       | *                                            |                                                             |
|            | Defensina-1                           | Elevada                       |                                              |                                                             |

*Nota.* Resumo dos biomarcadores de interesse clínico (Adaptado de Ghalwash, 2020).

No entanto, a utilização dos biomarcadores salivares como ferramentas de diagnóstico trazem consigo algumas limitações que afetam sua utilidade, entre elas: a variação dos níveis de biomarcadores salivares (ausência de padronização); validação de biomarcadores noutras doenças inflamatórias e presença de biomarcadores séricos na saliva. Juntamente, das condições sistémicas do paciente uso de certos medicamentos e radiação que influenciam sobre a função das glândulas salivares (hipossalivação, hipossalialia ou xerostomia) (Ghalwash, 2020).

A saliva tem como característica entrar em contato direto com as lesões de cancro, para além de apresentar na sua composição células provenientes do processo de descamação, o que faz deste biofluido uma ferramenta interessante para a pesquisa e identificação de possíveis biomarcadores tumorais com utilidade na deteção de CO (Ghalwash, 2020). Portanto, parece lógico pensar que a biópsia líquida direcionada à saliva seja o próximo passo para o diagnóstico. Paralelamente, estão a ser conduzidas pesquisas sobre a utilidade dos biomarcadores salivares e o desenvolvimento de ferramentas *point-of-care testing* (POCT) (Aro et al., 2017).

#### **4.2.1. Biópsia líquida**

A biópsia líquida emergiu como um potencial método não invasivo na era da medicina de precisão personalizada. É uma técnica baseada no rastreio de células tumorais circulantes (CTC) libertadas no corrente sanguíneo, ADN tumoral circulante (ctADN), ARN tumoral circulante (ctARN), proteínas e exossomas presentes nos biofluidos corporais (sangue, soro, saliva e líquido cefalorraquidiano) (Aro et al., 2017; Lousada-Fernandez et al., 2018).

A biópsia líquida permite obter o perfil molecular da neoplasia maligna, ou seja, permite a caracterização personalizada da carga molecular do tumor primário ou metástase em busca de evidências precoces de recorrência ou persistência da doença, de modo a ajudar os clínicos a escolha da melhor terapia (Lousada-Fernandez et al., 2018).

A utilidade da biópsia líquida ainda está nos seus inícios, os esforços devem centrar-se na realização de estudos destinados a descobrir o papel dos CTC, ctADN e exossomas no desenvolvimento de CO (Lousada-Fernandez et al., 2018).

##### **4.2.1.1. Biópsia líquida através de POCT**

Os POCT são equipamentos de diagnóstico rápido e conveniente para reduzir o tempo de trabalho. O glicosímetro utilizado para a monitorização da diabetes e o teste de gravidez na urina são exemplos bem conhecidos deste tipo de dispositivos para a identificação de biomarcadores (Aro et al., 2017).

As tecnologias POCT atualmente disponíveis incluem: microfluidos, sistema micro e nano-electromecânico, tecnologia de papel, sequenciamento de ARN, biópsia líquida, biossensor, biossensor fluorescente e dispositivos fotométricos (Aro et al., 2019). Um dos pontos-chave para a aplicação de biópsia líquida através de POCT é o

desenvolvimento de ferramentas adequadas para detetar biomarcadores em baixas concentrações dos constituintes salivares (Aro et al., 2017).

Os esforços no avanço do diagnóstico de cancro baseados em POCT centraram-se no campo de biópsia líquida, de modo a proporcionar métodos convenientes para identificar diferentes tipos de cancros. Apresenta vantagens consideráveis, a partir da premissa que os tumores são heterogéneos a biópsia tecidual apenas fornece informação no momento da amostragem sem possibilidade de monitorização; caso contrário, aconteceria se fosse realizado por biópsia líquida (Aro et al., 2017).

Na atualidade, pode encontrar-se um dispositivo POCT para diagnóstico *in vitro* de avaliação do risco de CO aprovado para sua comercialização pela CE sob o nome de OncAlert® Rapid Test (Vigilant Biosciences, Florida, FL, USA) baseado na identificação qualitativa da presença de proteína CD44 solúveis e dos níveis proteicos totais em saliva (Franzmann & Donovan, 2018; Su et al., 2021). A quantificação da proteína CD44 é um dos biomarcadores proteómicos mais promissores associados com CO. Valores aumentados em saliva são observados em estadios avançados da doença comparativamente com aqueles em estadio precoce, desta forma, pode ser considerado um marcador diagnóstico específico e prognóstico (Ghalwash, 2020).

O dispositivo OncAlert® é constituído por uma estrutura plástica com duas tiras de anticorpos monoclonais reagentes a proteína CD44, funciona por um princípio de capilaridade. O protocolo de aplicação é simples: o paciente efetua um bochecho com solução salina por 5 segundos e cospe num recipiente coletor; em seguida, a estrutura é inserida no recipiente por 3 segundos (ou até observar as tiras molhadas), e, finalmente, o dispositivo é colocado num local plano e aguardar 10 minutos. Para um resultado ser considerado positivo, uma linha será visível consoante a concentração de CD44, enquanto a tira adjacente mudará de cor dependendo da concentração de proteínas totais: amarelo (nenhuma ou baixa quantidade de proteínas), verde-escuro (quantidade moderada) ou azul (elevada quantidade de proteínas) (Franzmann & Donovan, 2018).

Este dispositivo tem como vantagens ter um custo similar aos testes de gravidez, não requer de capacitação profissional, nem equipamentos adicionais para sua utilização. Apresenta uma sensibilidade e especificidade de 90% e 62%, respetivamente. No entanto, são necessárias mais investigações que avaliem a sensibilidade e especificidade na deteção de DOPM (Franzmann & Donovan, 2018).

## 5. Sistema internacional de classificação TMN

O estadiamento TNM é um sistema de classificação de tumores malignos desenvolvido por Pierre Denoix, em França, nos anos 1943 e 1952. A primeira publicação data de 1968 pela *Union for International Cancer Control* (UICC); anos mais tarde (1977) foi publicada uma classificação similar separada pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Em 1987, as duas organizações juntaram esforços, publicando pela primeira vez a classificação unificada (Huang & O'Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019).

Ambas as organizações de forma a manter a relevância clínica efetuam atualizações periódicas (Huang & O'Sullivan, 2017). Este sistema de classificação é usado no mundo inteiro para estadiar os cancros antes do tratamento (cTMN), depois da ressecção cirúrgica (pTMN) e recorrência (rTMN). A correta aplicação no momento do diagnóstico é necessária para cumprir com os objetivos da classificação: ajudar o clínico no planeamento do tratamento, estimar o prognóstico de sobrevivência, avaliar resultados de tratamento e facilitar o intercâmbio de informação entre centros de pesquisa de cancro humano (Huang & O'Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019).

O sistema descreve a extensão anatómica da doença baseada em três componentes de avaliação, cada uma das letras refere-se a uma característica específica: “T” extensão do tumor primário, “N” ausência ou presença de propagação para os nódulos linfáticos regionais e “M” representa a ausência ou presença de metástase à distância (Huang & O'Sullivan, 2017).

Em 2018, foi publicado o Manual do estadiamento de cancro na sua oitava edição aceiteada pela AJCC e UICC; trouxe alterações relevantes para os cancros de cabeça e pescoço. No que diz respeito aos cancros da cavidade oral, foram incorporadas variáveis nas categorias de estadiamento T e N “*profundidade de invasão*” e “*extensão extraganglionar*”, respetivamente (tabela 3). Em relação aos cancros orofaríngeos foi introduzido um sistema de estadiamento T e N por separado para os cancros associados a HPV de alto risco; para os nasofaríngeos foi ampliada a definição da categoria de estadiamento T. Assim como outras alterações nos tumores da tiroide e cancros de pele não melanoma (Huang & O'Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019; Johnson et al., 2020).

**Tabela 3.** Classificação dos tumores malignos UAJCC/TNM

| Definição dos tumores primários (T) para cancro da cavidade oral. |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b>                                                         | Tumor primário não pode ser avaliado                                                                                             |
| <b>T0</b>                                                         | Não há evidências de tumor primário.                                                                                             |
| <b>TIS</b>                                                        | Carcinoma <i>in situ</i> .                                                                                                       |
| <b>T1</b>                                                         | Tumor com dimensões $\leq 2$ cm e uma profundidade de invasão (PI) $\leq 5$ mm.                                                  |
| <b>T2</b>                                                         | Tumor com dimensões $\leq 2$ cm e uma PI $\leq 10$ mm OU Tumor com dimensões $\leq 4$ cm e uma PI $> 10$ mm.                     |
| <b>T3</b>                                                         | Tumor com dimensões $> 4$ cm ou com PI $> 10$ mm.                                                                                |
| <b>T4a</b>                                                        | (Lábios) Invasão tumoral através da cortical óssea, nervo alveolar inferior, pavimento da boca ou pele (queixo ou nariz);        |
| <b>T4a</b>                                                        | (Cavidade oral) Invasão tumoral através da cortical óssea da mandíbula ou seio maxilar ou invade a pele do rosto;                |
| <b>T4b</b>                                                        | (Lábios e cavidade oral) Invasão tumoral ao espaço mastigatório, placa pterigóide, base do crânio ou envolve a artéria carótida. |

*Nota.* A erosão superficial solitária no osso ou alvéolo dental por um tumor primário de gengiva não é suficiente para classificá-lo como tumor T4a.

| Nódulos Linfáticos regionais (N) |                                                                                                                       |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NX</b>                        | Os NL regionais não podem ser avaliados.                                                                              |
| <b>N0</b>                        | Ausência de metástase nos nódulos linfáticos (NL) regionais.                                                          |
| <b>N1</b>                        | Metástase única num NL ipsilateral, com uma dimensão $\leq 3$ cm, sem ENG.                                            |
| <b>N2</b>                        | Metástase descritas como:                                                                                             |
| <b>N2a</b>                       | Metástase a um único NL ipsilateral, com uma dimensão $> 3$ cm, mas não $> 6$ cm, sem extensão extraganglionar (ENE); |
| <b>N2b</b>                       | Metástase em único ou múltiplas NL ipsilaterais, com uma dimensão $> 6$ cm, sem ENE.                                  |
| <b>N2c</b>                       | Metástase dos NL bilaterais ou contralaterais, com uma dimensão $> 6$ cm, sem ENE.                                    |
| <b>N3a</b>                       | Metástase num NL com uma dimensão $> 6$ cm, sem ENE.                                                                  |
| <b>N3b</b>                       | Metástase única ou múltipla dos NL com ENE                                                                            |

*Nota:* O ENE é definida como a presença de pele envolvida ou invasão aos tecidos moles com fixação profunda para estruturas musculares adjacentes ou subjacentes, sinais clínicos de envolvimento de nervos. Os nódulos da linha média são considerados como ipsilaterais.

| Metástase à distância (M) |                                    |
|---------------------------|------------------------------------|
| <b>M0</b>                 | Ausência de metástase à distância. |
| <b>M1</b>                 | Metástase à distância.             |

| Estadiamento       |                 |            |    |
|--------------------|-----------------|------------|----|
| <b>Estadio 0</b>   | TIS             | N0         | M0 |
| <b>Estadio I</b>   | T1              | N0         | M0 |
| <b>Estadio II</b>  | T2              | N0         | M0 |
| <b>Estadio III</b> | T3              | N0         | M0 |
|                    | T1, T2, T3      | N1         | M0 |
| <b>Estadio IVA</b> | T4a             | N0, N1     | M0 |
|                    | T1, T2, T3, T4a | N2         | M0 |
| <b>Estadio IVB</b> | Qualquer T      | N3         | M0 |
| <b>Estadio IVC</b> | Qualquer T      | Qualquer N | M1 |

*Nota.* (Adaptado de Shah & Montero, 2018).

## 6. Princípios gerais de tratamento

As principais modalidades de tratamento de CO local ou loco-regional são a ressecção cirúrgica, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou terapia combinada. Geralmente, para tratar os cânceros da cavidade oral a ressecção cirúrgica é suficiente. A decisão entre uma ou outra terapêutica, depende da localização e extensão do local de invasão com base no estadiamento TNM, devendo ser registrado no início e alterada com o curso da avaliação, de modo a estabelecer o prognóstico do caso. (Montero & Patel, 2015; Johnson et al., 2020; Ojeda et al., 2020).

Na atualidade, têm surgido intervenções minimamente invasiva, tais como a: cirurgia transoral laser e robótica transoral para a ressecção cirúrgica, bem como de técnicas reconstrutivas para restaurar a função e devolver a estética do paciente. As abordagens minimamente invasivas são usadas para a ressecção de DOPM e tumores superficiais de pequenas dimensões localizados no pavimento anterior da boca, alvéolo ou língua. No entanto, nem sempre é possível a sua aplicação, sendo necessário a realização de métodos mais invasivos (no caso de tumores localizado na zona posterior da boca ou quando existem limitações associadas: trismo ou acesso cirúrgico inadequado) (Chi et al., 2015; Montero & Patel, 2015; Johnson et al., 2020).

A imagiologia radiográfica é um recurso importante para o diagnóstico e planificação cirúrgica, serve para avaliar as condições gerais do paciente: nódulos linfáticos afetados e relação do tumor com o tecido ósseo adjacente. Para tal, a imagiologia médica atual dispõe de diferentes tipos de exames complementares, entre eles: a Ortopantomografia, Tomografia computadorizada, Imagem por ressonância magnética e Tomografia por emissão de positrões (Chi et al., 2015; Montero & Patel, 2015; Ojeda et al., 2020).

Em pacientes com tumores primários de pequenas dimensões em estadios iniciais (T1-T2) sem envolvimento dos nódulos linfáticos ou apenas um, a taxa de cura atinge perto dos 80%, sendo preciso uma única modalidade de tratamento, quer seja ressecção cirúrgica ou radioterapia. Não obstante, algumas lesões neoplásicas malignas podem resultar invasivas, em particular, aqueles localizados no pavimento da boca e língua, causando metástase nos nódulos linfáticos cervicais; por conseguinte, é recomendada a dissecação eletiva do mesmo, melhorando assim, a taxa de sobrevivência (Montero & Patel, 2015; Johnson et al., 2020).

A técnica de biópsia por aspiração com agulha fina dos nódulos sentinela é uma alternativa à ressecção eletiva da cadeia ganglionar suspeita de metástase. Porém, é um método que apresenta algumas limitações, identificar os nódulos implicados é uma situação desafiante, precisa da experiência do operador (Chi et al., 2015; Montero & Patel, 2015).

A abordagem dos tumores locais avançados ou em estadio ganglionar (T3-T4) requer de aproximações multidisciplinares com a participação de especialistas em cirurgia reconstrutiva, médicos orientados na otimização pré-cirúrgica, Médicos Dentistas, patologista de fala e deglutição, e profissionais em terapia comportamental para a alteração dos estilos de vida nocivos (Chi et al., 2015; Montero & Patel, 2015). É recomendada que as abordagens sejam guiadas pelos fatores de risco patológico, isto é, da presença de extensão extraganglionar, envolvimento das margens cirúrgicas e/ou invasão perineural, de modo a avaliar a necessidade de radioterapia (RT) pós-operatória e quimioterapia (QT) (Johnson et al., 2020).

O sucesso cirúrgico consiste em obter margens livres de tumor de 5 mm. A presença de margens positivas após a remoção cirúrgica é indicativa da necessidade de uma nova intervenção ou da aplicação de terapias adjuvantes (Ojeda et al., 2020).

## **6.1. Radioterapia**

A RT consiste no uso de uma radiação de raios gama que oscilam entre os 50 – 70 Gray fracionada em sessões diárias em um período de 30 a 35 sessões, com o intuito de atacar as células tumorais ou de forma profilática para prevenir a sua recorrência (Huang & O’Sullivan, 2013).

A radiologia contemporânea apresenta no seu repertório uma panóplia de dispositivos, entre os quais: (1) Radioterapia por feixes de raio externos, (2) Braquiterapia, (3) Radioterapia de intensidade modulada e (4) Terapia de prótons de intensidade modulada. A primeira e a segunda modalidade são as mais usadas para CO, enquanto a terceira e quarta foram criados com o objetivo de reduzir os danos colaterais causados pela radiação aos tecidos normais adjacentes (Huang & O’Sullivan, 2013; Ojeda et al., 2020).

A RT pode ser associada ou não a QT usada em três situações: (1) como adjuvante cirúrgico do tumor primário em casos de tumores com características desfavoráveis (devendo ser efetuada 6 semanas depois da cirurgia); (2) como terapêutica primária em

casos inadequados para cirurgia; e por fim (3) como tratamento paliativo de resgate em cânceros persistente ou recorrentes (Huang & O’Sullivan, 2013).

É importante mencionar que a aplicação de RT como modalidade primária de tratamento está associada a toxicidades a longo prazo: osteorradioneecrose dos maxilares, xerostomia e hipossalivação, trismus, entre outros (Ojeda et al., 2020).

## **6.2. Quimioterapia**

A quimioterapia tem demonstrado ser superior à radioterapia como modalidade primária de tratamento nos carcinomas não ressecáveis e na redução da recorrência de tumores removidos nos cenários de margens cirúrgicas positiva (Ojeda et al., 2020).

A cisplatina é o fármaco de primeira linha para os cânceros de cabeça e pescoço (Montero & Patel, 2015; Ojeda et al., 2020).

A QT como tratamento primário tem bons resultados comparativamente a radioterapia em doentes com doença avançada (T3, T4). O regime consiste na administração de altas doses de cisplatina cada três semanas, tendo em consideração as comorbidades do paciente (doença renal), onde será preciso realizar o ajuste da dose, mas sem resultados comparáveis (Johnson et al., 2020).



### III. Conclusão

A nível mundial, observa-se uma tendência de aumento na incidência de CO em grupos etários jovens. Portanto, é expectável que os Médicos Dentistas nos próximos anos desempenhem um papel fundamental no diagnóstico oportuno de CO e DOPM focado nos pacientes de alto risco (fumadores e/ou consumidores de álcool excessivo e HPV positivo).

A relação das infeções HPV de alto risco no desenvolvimento de carcinomas da orofaringe está bem estabelecida; caso contrário, acontece nas lesões displásicas ou malignas da cavidade oral. As lesões epiteliais podem ter ADN viral, mas não é indicativa de atividade biológica. Portanto, são necessários estudos que permitam estabelecer uma associação com o desenvolvimento de cancro da cavidade oral.

A biópsia e o estudo histopatológico são condição *sine qua non* para o diagnóstico definitivo de CO e DOPM. No entanto, é importante referir que são procedimentos subjetivos, podendo sofrer falhas, quer na seleção do local mais representativo, quer na interpretação histológica, conduzindo a diagnósticos erróneos. Desta forma, pode concluir-se que, em caso de dúvidas, a melhor opção é encaminhar o paciente portador de lesões suspeitas para centros especializados ou profissionais competentes na área.

As técnicas adjuvantes, como o seu nome indica, são ferramentas que auxiliam ao esclarecimento de lesões duvidosas, melhorando a visualização e identificação de margens. Porém, não substituem a biópsia e posterior estudo histopatológico. Entre as técnicas não invasivas, a citologia quando realizada por expertos parece ter bons resultados para identificar a maioria das lesões displásicas ou CO.

O CO caracteriza-se pela instabilidade genética, perda de regiões cromossómicas, incremento ou diminuição da expressão de determinados genes e moléculas. Nas últimas décadas, os esforços orientaram-se na identificação destas alterações com ajuda de tecnologias *ómicas*, para compreender a biologia e patologia do processo carcinogénico. O entendimento deste processo é essencial para determinar o melhor biomarcador com utilidade na deteção precoce e prognóstico. Para este efeito, a saliva parece ser um meio interessante fornece informação do estado geral do paciente; apresenta algumas vantagens que fazem deste fluido uma amostra ideal. Além disso, entra em contacto com células epiteliais displásicas, ADN e ARN neoplásicos úteis no diagnóstico de CO a partir de um procedimento inovador denominado biópsia líquida através de dispositivos POCT, oferecendo um futuro promissor na era da medicina personalizada. Contudo, são

necessários estudos para determinar o melhor biomarcador, bem como o desenvolvimento de dispositivos POCT com sensibilidade e especificidade adequada.

A ressecção cirúrgica é suficiente para tratar os cancros da cavidade oral. No entanto, pode ser preciso o uso de terapias adjuvantes: radioterapia, quimioterapia, isoladas ou combinada, dependendo do estadio e dos fatores de risco patológicos presentes.

É de salientar que, a taxa de cura dos cancros em estadios iniciais (I e II) atinge os 80%, situação que destaca a importância do exame integral e monitorização de lesões de alto risco, de modo a aumentar as taxas de sobrevivência aos 5 anos e diminuir as morbilidades e mortalidade associadas. Pode-se concluir que a avaliação integral dos pacientes é importante para melhorar a probabilidade de cura.

## IV. Bibliografia

- Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A., & Trimarchi, M. (2020). Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9160. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- Aguirre-Urizar, J. M., Alberdi-Navarro, J., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., Marichalar-Mendia, X., Martínez-Revilla, B., Parra-Pérez, C., Juan-Galíndez, A. D., & Echebarria-Goicouria, M. Á. (2020). Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 25(4), e554–e562. <https://doi.org/10.4317/medoral.23576>
- Aro, K., Wei, F., Wong, D. T., & Tu, M. (2017). Saliva Liquid Biopsy for Point-of-Care Applications. *Frontiers in public health*, 5, 77. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00077>
- Aro, K., Kaczor-Urbanowicz, K., & Carreras-Presas, C. M. (2019). Salivaomics in oral cancer. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 27(2), 91–97. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000502>
- Carrard, V. C., Brouns, E. R., & van der Waal, I. (2013). Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(3), e411–e413. <https://doi.org/10.4317/medoral.18912>
- Carreras-Torras, C., & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 20(3), e305–e315. <https://doi.org/10.4317/medoral.20347>
- Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms,

prognosis, management strategies. *Periodontology* 2000, 80(1), 105–125.  
<https://doi.org/10.1111/prd.12260>

Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(5), 401–421. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>

Dhanuthai, K., Rojanawatsirivej, S., Thosaporn, W., Kintarak, S., Subarnbhesaj, A., Darling, M., Kryshtalskyj, E., Chiang, C. P., Shin, H. I., Choi, S. Y., Lee, S. S., & Aminishakib, P. (2018). Oral cancer: A multicenter study. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 23(1), e23–e29.  
<https://doi.org/10.4317/medoral.21999>

Du, M., Nair, R., Jamieson, L., Liu, Z., & Bi, P. (2020). Incidence Trends of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers: Global Burden of Disease 1990-2017. *Journal of dental research*, 99(2), 143–151. <https://doi.org/10.1177/0022034519894963>

Franzmann, E. J., & Donovan, M. J. (2018). Effective early detection of oral cancer using a simple and inexpensive point of care device in oral rinses. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(10), 837–844.  
<https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1523008>

Ganesh, D., Sreenivasan, P., Öhman, J., Wallström, M., Braz-Silva, P. H., Giglio, D., Kjeller, G., & Hasséus, B. (2018). Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer research*, 38(6), 3223–3229.  
<https://doi.org/10.21873/anticancer.12587>

Ghalwash, D. M. (2020). Diagnostic and prognostic value of salivary biomarkers in oral cancer and precancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 32(6), 538-543. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2020.06.013>

Global Cancer Observatory. (2020a). *Lip, oral cavity fact sheet* [Fact sheet]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>

- Global Cancer Observatory. (2020b). *Portugal fact sheet* [Fact sheet]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- Guidry, J. T., Birdwell, C. E., & Scott, R. S. (2018). Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. *Oral diseases*, 24(4), 497–508. <https://doi.org/10.1111/odi.12656>
- Horowitz, A. M. (2001). Perform a death-defying act. *The Journal of the American Dental Association*, 132, 36S-40S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2001.0387>
- Huang, S. H., & O'Sullivan, B. (2013). Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18(2), e233–e240. <https://doi.org/10.4317/medoral.18772>
- Huang, S. H., & O'Sullivan, B. (2017). Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current treatment options in oncology*, 18(7), 40. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>
- Hübbers, C. U., & Akgül, B. (2015). HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*, 6(3), 244–248. <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>
- Iocca, O., Sollecito, T. P., Alawi, F., Weinstein, G. S., Newman, J. G., De Virgilio, A., Di Maio, P., Spriano, G., Pardiñas López, S., & Shanti, R. M. (2020). Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head & neck*, 42(3), 539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
- Johnson, D. E., Burtneß, B., Leemans, C. R., Lui, V., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Kawakita, D., & Matsuo, K. (2017). Alcohol and head and neck cancer. *Cancer metastasis reviews*, 36(3), 425–434. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9690-0>

- Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T. G., & Dobariya, C. (2016). Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of cancer research and therapeutics*, 12(2), 458–463. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>
- Lorini, L., Bescós Atín, C., Thavaraj, S., Müller-Richter, U., Alberola Ferranti, M., Pamias Romero, J., Sáez Barba, M., de Pablo García-Cuenca, A., Braña García, I., Bossi, P., Nuciforo, P., & Simonetti, S. (2021). Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies. *Cancers*, 13(15), 3696. <https://doi.org/10.3390/cancers13153696>
- Lousada-Fernandez, F., Rapado-Gonzalez, O., Lopez-Cedrun, J. L., Lopez-Lopez, R., Muinelo-Romay, L., & Suarez-Cunqueiro, M. M. (2018). Liquid Biopsy in Oral Cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1704. <https://doi.org/10.3390/ijms19061704>
- Macey, R., Walsh, T., Brocklehurst, P., Kerr, A. R., Liu, J. L., Lingen, M. W., Ogden, G. R., Warnakulasuriya, S., & Scully, C. (2015). Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(5), CD010276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010276.pub2>
- Mascitti, M., Orsini, G., Tosco, V., Monterubbianesi, R., Balercia, A., Putignano, A., Procaccini, M., & Santarelli, A. (2018). An Overview on Current Non-invasive Diagnostic Devices in Oral Oncology. *Frontiers in physiology*, 9, 1510. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01510>
- Maymone, M., Greer, R. O., Kesecker, J., Sahitya, P. C., Burdine, L. K., Cheng, A. D., Maymone, A. C., & Vashi, N. A. (2019). Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.060>

- Mello, F. W., Miguel, A., Dutra, K. L., Porporatti, A. L., Warnakulasuriya, S., Guerra, E., & Rivero, E. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 47(7), 633–640. <https://doi.org/10.1111/jop.12726>
- Monteiro, L. S., Antunes, L., Bento, M. J., & Warnakulasuriya, S. (2013). Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 42(4), 345–351. <https://doi.org/10.1111/jop.12010>
- Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America*, 24(3), 491–508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- Ojeda, D., Huber, M. A., & Kerr, A. R. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancer. *Dermatologic clinics*, 38(4), 507–521. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.011>
- Parakh, M. K., Ulaganambi, S., Ashifa, N., Premkumar, R., & Jain, A. L. (2020). Oral potentially malignant disorders: clinical diagnosis and current screening aids: a narrative review. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 29(1), 65–72. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000510>
- Ranganathan, K., & Kavitha, L. (2019). Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 23(1), 19–27. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_13\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_13_19)
- Radaic, A., Ganther, S., Kamarajan, P., Grandis, J., Yom, S. S., & Kapila, Y. L. (2021). Paradigm shift in the pathogenesis and treatment of oral cancer and other

- cancers focused on the oralome and antimicrobial-based therapeutics. *Periodontology* 2000, 87(1), 76–93. <https://doi.org/10.1111/prd.12388>
- Ribeiro, I. P., Barroso, L., Marques, F., Melo, J. B., & Carreira, I. M. (2016). Early detection and personalized treatment in oral cancer: the impact of omics approaches. *Molecular cytogenetics*, 9, 85. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0293-1>
- Shah, J. P., & Montero, P. H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(4), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.07.002>
- Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(6), 612–627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
- Su, Y. F., Chen, Y. J., Tsai, F. T., Li, W. C., Hsu, M. L., Wang, D. H., & Yang, C. C. (2021). Current Insights into Oral Cancer Diagnostics. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1287. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071287>
- Sultan, A. S., Jessri, M., & Farah, C. S. (2021). Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 50(3), 316–322. <https://doi.org/10.1111/jop.12810>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., & Johnson, N. W. (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral diseases*, 27(8), 1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- Wetzel, S. L., & Wollenberg, J. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders. *Dental clinics of North America*, 64(1), 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.004>
- World Health Organization. (2013). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*, 3rd ed., 1st revision. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/96612>
- Zanoni, D. K., Patel, S. G., & Shah, J. P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Current oncology reports*, 21(6), 52. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0799-x>



