



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ATUALIZAÇÃO EM CANCRO ORAL

Trabalho submetido por
Fátima de Figueiredo Charrua
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ATUALIZAÇÃO EM CANCRO ORAL

Trabalho submetido por
Fátima de Figueiredo Charrua
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Outubro de 2017

"Matar o sonho é matarmo-nos. É mutilar a nossa alma. O sonho é o que temos de realmente nosso, de impenetravelmente e inexpugnavelmente nosso."

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS:

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Zagalo, meu orientador, pela prontidão e interesse em todas as minhas dúvidas, pela disponibilidade constante no desenvolvimento desta tese e também por ser um professor exemplar, marcante e carismático que fez parte do meu percurso académico desde o primeiro contacto com esta faculdade.

À minha mãe Palmira e ao meu pai Carlos, pelo incentivo constante que me deram ao longo da minha caminhada, por sempre me aconselharem a perseguir os meus sonhos e por sempre assumirem que o investimento na minha formação é o seu maior tesouro.

À minha avó Idalina, pela sua preocupação constante e por ser parte tão importante do meu quotidiano.

Ao meu namorado Rúben, meu melhor amigo e conselheiro, por todo o apoio em momentos de maior exaustão e insegurança, pela partilha de todos os momentos da minha vida e pela sua força interior e forma de ver a vida que me motivam diariamente a ser uma pessoa melhor. Com amor

Às minhas amigas e colegas de curso, por todas as situações que vivemos, pelos momentos de estudo, mas também de diversão que sempre partilhámos e pela amizade que construímos e que espero ser para a vida.

A todos os professores e funcionários desta maravilhosa casa, que representaram parte importante da minha vida pessoal e académica nos últimos 5 anos.

Muito obrigada a todos!

RESUMO:

Atualmente, o cancro oral representa o sexto tipo de cancro mais prevalente a nível mundial. As suas elevadas taxas de morbilidade e mortalidade induzem alterações drásticas na qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta patologia. A prevenção e diagnóstico precoce de cancro oral são duas das medidas que devem ser incutidas nas populações e seus sistemas de saúde, visto que a grande maioria dos tumores podem ser evitados com a abstinência de alguns fatores de risco mais relevantes, como o tabaco e o álcool. Porém, quando esta etapa inicial falha e o cancro se desenvolve, é fundamental a existência de técnicas terapêuticas adequadas. A constante preocupação na criação de modalidades de tratamento ideais é crucial, quer com menores e menos graves efeitos adversos, quer com melhorias funcionais que promovam tratamentos específicos de acordo com o agente tumoral, por forma a promover a erradicação deste flagelo.

A progressão do cancro oral é um processo multifatorial, em que surgem inúmeras alterações genéticas e epigenéticas. Deste modo, é essencial a compreensão exata dos mecanismos da carcinogénese e a determinação dos pontos deste ciclo em que é possível a atuação do Homem, por forma a combater o cancro.

A adoção das mais recentes estratégias terapêuticas é primordial no tratamento do cancro da cavidade oral, visto que, normalmente, as terapêuticas convencionais vêm acompanhadas de um conjunto de efeitos adversos extremamente incapacitantes para o paciente, quer a nível físico e estético, quer a nível funcional, numa região corporal tão exposta como é a região da cabeça e pescoço. Assim, tem sido possível observar os recentes progressos da terapêutica oncológica, quer na terapia cirúrgica, na radioterapia, na quimioterapia e na imunoterapia. Deste modo, estas melhorias têm conseguido aumentar as taxas de sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes acometidos de cancro da cabeça e pescoço.

PALAVRAS-CHAVE: Cancro Oral; Radioterapia; Quimioterapia; Imunoterapia

ABSTRACT:

Nowadays, oral cancer represents the sixth most prevalent type of cancer worldwide. Its high morbidity and mortality rates induce drastic changes in the quality of life of the patients affected by this pathology. Early prevention and diagnosis should be applied in all populations and in their health systems. Most tumors may be prevented by abstinence of the most important risk factors, such as tobacco and alcohol. However, when this initial stage fails and cancer develops, adequate therapeutic techniques are essential. There is a big concern of creating optimal treatment modalities with less adverse effects and with functional improvements specific to the tumor. This is crucial to promote the eradication of this important illness.

The progression of oral cancer is a multifactorial process in which numerous genetic and epigenetic alterations occur. It is essential to understand the mechanisms of carcinogenesis and to determine the stage of this cycle in which human action is possible to combat the cancer.

The usage of the most recent therapeutic strategies is paramount in the treatment of oral cavity cancer. Usually, conventional therapy has several extremely disabling adverse effects, which can be physical, esthetic and functional, in a region so exposed as the head and neck region. Thus, it has been possible to see recent advances in cancer therapy, both in surgical therapy, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy, whose improvements are able to increase survival rates and quality of life of patients with head and neck cancer.

KEYWORDS: Oral cancer; Radiotherapy; Chemotherapy; Immunotherapy

ÍNDICE GERAL:

I - INTRODUÇÃO:.....	11
II - DESENVOLVIMENTO:.....	13
1. CANCRO:	13
1.1. BIOLOGIA DO CANCRO	13
1.2. CARCINOGENESE ORAL.....	15
1.3. PATOLOGIA ONCOLÓGICA DA CABEÇA E PESCOÇO	19
1.3.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	20
1.3.2. RISCO	22
1.3.3. SOBREVIVÊNCIA	25
2. TERAPÊUTICA E SUAS ATUALIZAÇÕES EM ONCOLOGIA ORAL.....	26
2.1. ASPETOS GERAIS	26
2.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	27
2.2.1. DISSECAÇÃO DE REGIÕES DA CABEÇA E PESCOÇO	27
2.2.2. RECONSTRUÇÃO.....	29
2.2.3. COMPLICAÇÕES	32
2.2.4. ATUALIZAÇÕES.....	33
2.2.4.1. GÂNGLIO SENTINELA.....	33
2.2.4.2. CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA	34
2.3. TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO	38
2.3.1. RADIOTERAPIA.....	38
2.3.1.1. MODALIDADES E ATUALIZAÇÕES	41
2.3.1.1.1. TERAPIA DE RADIAÇÃO INTERNA	41
2.3.1.1.2. TERAPIA DE RADIAÇÃO EXTERNA	44
2.3.1.2. COMPLICAÇÕES	52

2.3.2.	QUIMIOTERAPIA	54
2.3.2.1.	COMPLICAÇÕES	56
2.3.2.2.	ATUALIZAÇÕES.....	57
2.3.3.	IMUNOTERAPIA.....	60
2.3.3.1.	ASPETOS GERAIS	60
2.3.3.2.	IMUNOTERAPIA ATIVA	62
2.3.3.2.1.	VACINAS	62
2.3.3.2.1.1.	COMPLICAÇÕES	67
2.3.3.2.2.	CITOQUINAS.....	69
2.3.3.3.	IMUNOTERAPIA PASSIVA	71
2.3.3.3.1.	INIBIDORES DOS <i>CHECKPOINTS</i> IMUNES	71
2.3.3.3.2.	TERAPIA CELULAR ADOTIVA.....	75
3.	COMBINAÇÃO DE TERAPÊUTICAS E PERSPETIVAS FUTURAS	78
III –	CONCLUSÕES	81
IV –	BIBLIOGRAFIA.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1 - Pontos de controlo do ciclo celular. Adaptado de Ward, 2002.....	13
Figura 2 - Alterações no desenvolvimento cancerígeno, por cromossoma. Adaptado de Tsantoulis et al., 2007.....	17
Figura 3 - Modelo da carcinogénese oral. Adaptado de Tsantoulis et al., 2007.....	18
Figura 4 - Incidência de HNC, por género e região. Adaptado de Torre et al., 2015.....	21
Figura 5 - A e B - Hemimandibulectomia esquerda e esvaziamento ganglionar cervical radical. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo	28
Figura 6 - A e B - Pelvi-glosso-mandibulectomia total com esvaziamento ganglionar cervical. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo	29
Figura 7 - A e B - Esvaziamento ganglionar cervical radical em bloco; C - Reconstrução com retalho delto-peitoral. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo.....	30
Figura 8 - A, B, C, D, E - Pelvi-glosso-mandibulectomia anterior em bloco com pele; F - Retalho mio-cutâneo do grande peitoral. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo	31
Figura 9 - Gânglios linfáticos da região da cabeça e pescoço. Adaptado de Marur & Forastiere, 2008	34
Figura 10 - Gânglios sentinela detetados intra-operatoriamente (azul) e metástases cervicais após o exame patológico (vermelho), ambos de acordo com o nível no pescoço. Adaptado de Sagheb et al., 2015.....	34
Figura 11 - A – Paciente com diagnóstico de carcinoma glótico escamoso; B - Pós-operatório imediato, após remoção do tumor por TLM; C – 6 meses após a cirurgia. Adaptado de Rubinstein & Armstrong, 2011	36
Figura 12 - Instrumentação na TLM. A - Laringoscopia de suspensão com laringoscópio (seta 1) e braço de suspensão (seta 2); B - Microscópio cirúrgico da TLM (seta 2) com micromanipulador (seta 1). Adaptado de Rubinstein & Armstrong, 2011.....	37
Figura 13 - Instrumentação durante o procedimento de TORS. Adaptado de Shah & Goldenberg, 2014	37
Figura 14 - A – Implante de Irídio-192 em carcinoma das células escamosas do pavimento da boca; B e C – Radiografias das sementes no local. Adaptado de Silverman, 2003.....	43

Figura 15 - Paciente com carcinoma das células escamosas no lábio inferior. A – antes do tratamento; B – 15 dias após SBRT; C – 74 dias após SBRT. Adaptado de Amini et al., 2014	48
Figura 16 - Distribuição de radiação de raios-X e feixe de iões de carbono. Adaptado de Ohno, 2013	51
Figura 17 - A - Mucosite; B – Cáries Rádio-induzidas; C e D - Fibrose dos tecidos, causa de dispneia, linfedema e disfagia; E – Osteoradionecrose; F – Trismus. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo	53
Figura 18 – Espetro de imunoterapias anti-cancerígenas disponíveis. Adaptado de Farkona et al., 2016	62
Figura 19 - Terapia efetiva de vacinas contra o cancro. Adaptado de Guo et al., 2013	67
Figura 20 - Alvos das células T na imunoterapia. Adaptado de Mellman et al., 2011.....	71
Figura 21 - Inibidor CTLA-4 dos checkpoints imunes. A – Ligação da B7-1/B7-2 à CTLA-4 e inibição da morte da célula cancerígena pela célula T; B – Bloqueio da B7-1/B7-2 ou CTLA-4 e morte da célula cancerígena pela célula T. Disponível em https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606 . Fonte: National Cancer Institute	72
Figura 22 – Inibidor PD-1 dos checkpoints imunes. A – Ligação da PD-L1 à PD-1 e inibição da morte da célula cancerígena pela célula T; B – Bloqueio da PD-L1 ou PD-1 permite a morte da célula cancerígena pela célula T. Disponível em https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606 . Fonte: National Cancer Institute	73
Figura 23 - Processo de ACT autóloga. Adaptado de Rosenberg & Restifo, 2015.....	75
Figura 24 - Modificação genética dos linfócitos do sangue periférico. Adaptado de Rosenberg & Restifo, 2015	76
Figura 25 - Mecanismos sinérgicos entre RT, QT, inibidores de pequenas moléculas e imunoterapia. Adaptado de Hodge et al., 2012	79
Figura 26 - Terapias que afetam o ciclo imune. Adaptado de Chen & Mellman, 2013.....	80

LISTA DE SIGLAS:

3D-CRT – Radioterapia Conformacional Tridimensional
ACT – Terapia Celular Adotiva
AJCC – American Joint Commission on Cancer
APC – Células Apresentadoras de Antígenos
ATM – Articulação Temporo-Mandibular
CAR – Recetores de Antígenos Quiméricos
CIRT – Radioterapia com Iões de Carbono
CL – Fístula de Chyle
CTA – Antígenos Cancerígenos
CTLA-4 – Proteína-4 do Linfócito T Citotóxico
DC – Células Dendríticas
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
EBRT – Radioterapia de Feixe Externo
EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
FDA – Food and Drug Administration
GM-CSF – Fator de Estimulação de Colónias de Granulócitos e Macrófagos
GTV – Volume Tumoral Visível
Gy – Gray (unidade de dose absorvida do Sistema Internacional de Unidades)
HDR-BT – Braquiterapia de Alta Dose
HNC – Cancro da Cabeça e Pescoço
HNSCC – Cancro das Células Escamosas da Cabeça e Pescoço
HPV – Vírus do Papiloma Humano
IFN – Interferões
IGRT – Radioterapia Guiada por Imagem
IL – Interleucinas
IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada
LDR-BT – Braquiterapia de Baixa Dose
LET – Transferência Linear de Energia
MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MIS – Cirurgia Minimamente Invasiva
MLC – Colimador Multi-folhas
NRT – Radioterapia com Feixe de Neutrões
OCC – Cancro da Cavidade Oral
OER – Relação de Enriquecimento em Oxigénio
PBRT – Radioterapia com Feixe de Partículas
PD-1 – Morte Celular Programada-1
PET – Tomografia por Emissão de Positrões
PRT – Radioterapia com Feixe de Protões
QRT – Quimioradioterapia
QT – Quimioterapia
RBE – Eficiência Biológica Relativa
RM – Ressonância Magnética
RT – Radioterapia / Terapia de Radiação
SBRT – Radioterapia Estereotáxica Corporal
SLN – Gânglio Sentinela
SLNB – Biópsia do Gânglio Sentinela
TAA – Antígenos Associados a Tumores
TAC – Tomografia Computorizada
TCR – Recetores das Células Tumorais
TIL – Linfócitos Infiltrados no Tumor
TKI – Tirosina-Quinase
TLM – Microcirurgia de Laser Transoral
TLR – Recetores do Tipo Toll
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α
TORS – Cirurgia Robótica Transoral
TSG – Genes Supressores de Tumores
VAMT – Terapia de Arco Volumétrico Modulado
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

I - INTRODUÇÃO:

O cancro continua a ser atualmente uma das principais causas de morte a nível mundial. Esta é uma patologia de etiologia multifatorial que se pode originar em todos os órgãos, tecidos e tipos celulares. A atualidade terapêutica na patologia oncológica tem sofrido constantes evoluções ao longo das últimas décadas. Ocorreram notórios progressos na compreensão dos fenómenos e processos que ocorrem, quer no organismo do paciente, quer nas células tumorais, quer nos métodos de regulação que permitem a destruição destas. Assim, a crescente evolução científica permitiu um conjunto de atualizações ao nível do tratamento da patologia oncológica (Baskar et al., 2012).

O diagnóstico precoce de qualquer tipo de cancro associado à prevenção individual relativamente a fatores de risco permite, na maioria das vezes, curar os tumores em estadios precoces de desenvolvimento. Porém, o descuido aquando da presença de sinais visíveis da doença e a procura tardia de ajuda médica, induzem prognósticos desfavoráveis devido à progressão dos tumores para estadios avançados, em que ocorrem graves mudanças na qualidade de vida e em que os tratamentos necessários são muito mais difíceis e debilitantes. A evolução no tipo de tratamentos, quer ao nível cirúrgico, radioterapêutico, quimioterapêutico e imunoterapêutico, tem vindo, aos poucos, a induzir melhorias ao nível da sobrevivência dos pacientes acometidos por este flagelo (Bernardo & Nunes, 2010).

Os derradeiros objetivos de qualquer terapêutica anti-cancerígena são a diminuição da incidência do cancro e o seu tratamento definitivo. Porém, as modalidades de tratamento atuais continuam a apresentar alguns desafios que necessitam de contínuos estudos e pesquisas para que possam ser ultrapassados (Baskar et al., 2012).

No caso específico das neoplasias da cabeça e pescoço podemos verificar que os tumores surgem em várias localizações desta região e são caracterizados por histologias variadas. Todavia, mais de 90% das doenças malignas do trato aerodigestivo superior são carcinomas das células escamosas. A grande maioria dos cancros orais sofre a influência de fatores de risco semelhantes aos que ocorrem nas restantes regiões da cabeça e pescoço e que são comumente utilizados pelas populações desenvolvidas, como o tabaco e o álcool (Bernardo & Nunes, 2010; Warnakulasuriya, 2009).

Na doença avançada, a terapêutica mais comum tem-se baseado na combinação entre a quimioterapia e a radioterapia; na cirurgia seguida de quimioterapia e radioterapia concomitantes; ou na cirurgia seguida de radioterapia isolada. Porém, a versão convencional destas modalidades terapêuticas acarreta um grande número de efeitos adversos e de comorbilidades. Assim, os progressos nas técnicas já existentes e a criação de novas técnicas de tratamento têm vindo a promover, ao longo dos últimos anos, melhorias nas terapêuticas oncológicas, com menor afeção da saúde do paciente. Estas melhorias têm ocorrido através da criação de novos conceitos terapêuticos e através do desenvolvimento de novos fármacos, agentes biológicos e técnicas de atuação. O tratamento do cancro oral deve permanecer multidisciplinar, integrando vários grupos de profissionais de saúde como oncologistas, cirurgiões da cabeça e pescoço, anatomo-patologistas, médicos dentistas, radioterapeutas, enfermeiros, nutricionistas, terapeutas da fala e psicólogos, entre outros (Bernardo & Nunes, 2010).

A escolha deste tema deveu-se, então, à atual importância do carcinoma da cavidade oral ao nível da Saúde Pública, assim como ao facto do seu desenvolvimento ser um processo multifatorial, que é acompanhado por inúmeras mudanças físicas no organismo do paciente. A compreensão do perfil molecular do cancro oral e das suas formas de atuação é indubitavelmente essencial para o desenvolvimento de técnicas terapêuticas cada vez mais modernas, eficientes e direcionadas a este flagelo, que permitam melhorar o prognóstico da doença, reduzir as devastadoras consequências surgidas a nível mundial, melhorar a qualidade de vida do paciente e, acima de tudo, curar esta doença tão debilitante (Tanaka et al., 2011; Tsantoulis et al., 2007).

II - DESENVOLVIMENTO:

1. CANCRO:

1.1. BIOLOGIA DO CANCRO

No organismo adulto saudável ocorrem diariamente milhões de divisões celulares. As células normais estão constantemente sujeitas a sinais que determinam se esta deve ou não dividir-se. Em cada uma destas divisões surge a possibilidade de interferirem vários carcinogêneos ambientais que podem induzir o aparecimento de células tumorais. Estas desenvolvem um certo grau de autonomia que origina um crescimento e proliferação descontrolados. A probabilidade de surgirem estas alterações é relativamente baixa, porque o organismo humano possui um conjunto de fatores reguladores que normalmente o protegem e mantêm a sua homeostase. No entanto, há circunstâncias em que o controlo falha e as células começam a dividir-se de forma autónoma, livres dos controlos de crescimento (Hejmadi, 2010; Ward, 2002).

A barreira primária de proteção do organismo são os pontos de controlo do ciclo celular, esquematizados na figura 1. Estes pontos de controlo celular avaliam alterações que ocorrem ao longo das várias fases do ciclo celular, impedindo o crescimento e divisão celular se a célula apresentar anomalias (Ward, 2002).



Figura 1 - Pontos de controlo do ciclo celular. Adaptado de Ward, 2002

Atualmente, definimos o cancro como o crescimento anormal e incontrolável das células de um tecido, devido às múltiplas alterações e mutações sofridas pelo genoma celular que promovem uma desregulação de várias vias moleculares que controlam processos celulares fundamentais, como a proliferação, diferenciação, migração e morte celulares. Estas alterações originam a produção de proteínas que causam desequilíbrio na replicação e morte celulares, favorecendo o crescimento de uma população de células tumorais que se dividem continuamente, originando o cancro. O cancro provém de uma única célula anormal, com uma sequência de DNA mutada, que prolifera descontroladamente e forma uma massa tumoral (Hejmadi, 2010; Kreeger & Lauffenburger, 2010; Ruddon, 2007; Tanaka et al., 2011).

O cancro é, então, uma patologia heterogénea relativamente ao tipo de células que afeta e à origem do tecido, que demora um determinado período de tempo a desenvolver-se, durante o qual surgem várias transformações neoplásicas, que em casos graves podem evoluir e metastizar para locais distantes, causando a morbidade e mortalidade do hospedeiro, se não tratados atempadamente. Assim, é fundamental a necessidade de compreender estas alterações, de modo a detetar precocemente qualquer desenvolvimento cancerígeno (Kreeger & Lauffenburger, 2010; Ruddon, 2007; Tanaka et al., 2011).

A neoplasia maligna difere da benigna, pela sua capacidade de atingir gânglios linfáticos regionais e de metastizar para órgãos distantes. De um modo geral, as neoplasias malignas provocam morbidade significativa e são letais para o hospedeiro se não forem tratadas precocemente (Ruddon, 2007).

A iniciação e progressão do cancro dependem de fatores externos ambientais como tabaco, organismos infecciosos, radiação, produtos químicos e de fatores internos à célula, como condições imunes, mutações e hormonas. O sinergismo destes fatores acentua o comportamento celular anormal e a proliferação excessiva (Hejmadi, 2010).

1.2. CARCINOGENESE ORAL

A carcinogénese oral é um processo complexo que inclui inúmeros eventos genéticos que ocorrem quando o epitélio escamoso é afetado por várias alterações genéticas que são transmitidas da célula modificada para as suas células-filhas. Ocorrem alterações nas vias de transdução de sinal que resultam no aumento da capacidade de proliferação celular, descontrolo da apoptose e invasão local ou distante. Existem várias técnicas de biologia molecular que permitem diagnosticar lesões orais pré-cancerígenas, ainda invisíveis a microscópio. Estas técnicas permitem identificar os pacientes com alto risco de desenvolver cancro da cavidade oral (OCC), revelando-se importantíssimos meios de deteção precoce do mesmo (Krishna et al., 2015; Tanaka et al., 2011; Ward, 2002; Williams, 2000).

Cada proteína que atua no ciclo celular é codificada por um gene. Anormalidades ou mutações tanto nos genes bloqueadores do ciclo celular, denominados de genes supressores de tumores, como nos genes indutores do ciclo celular, denominados de proto-oncogenes, podem induzir a desregulação deste ciclo, conferindo às células mutadas, vantagens no desenvolvimento perante as restantes células normais (Ward, 2002).

A progressão do tumor depende de um conjunto de etapas que são controladas pela ativação ou inativação de vários genes. A perda do controlo celular promove quatro fatores fundamentais para a progressão do cancro. São eles: a ativação de proto-oncogenes, e a inativação de genes supressores de tumores (TSG), de genes reguladores da apoptose e de genes reparadores do DNA (Krishna et al., 2015; Ward, 2002).

A alteração estrutural dos proto-oncogenes, por mutação, rearranjo ou translocação, induz a sua ativação em oncogenes, que codificam o aumento da produção de: fatores de crescimento; recetores de fatores de crescimento da superfície celular; proteínas da transdução de sinal; proteínas reguladoras nucleares (Krishna et al., 2015; Williams, 2000).

Os genes supressores de tumores são genes que normalmente bloqueiam a progressão do ciclo celular, prevenindo a formação de tumores. A sua inativação permite a formação dos tumores. Um dos mais importantes genes pertencentes a este grupo é a proteína p53, que tem um papel fundamental na resposta celular ao dano do DNA. Quando a p53 está normal e deteta um dano no DNA, ela bloqueia a progressão do ciclo celular, no limite da fase G1 a S, promovendo a auto-destruição celular (apoptose) quando o dano não é passível

de ser reparado, ou a reparação do DNA quando este é passível de reparação. Quando surge um dano no DNA em células cancerígenas em que a p53 está anormal, esta permanece inativa. Assim, a célula com DNA danificado prossegue com a divisão celular, transmitindo a mutação de geração em geração. Os TSG são os genes que mais comumente sofrem mutações nos cancros humanos, sendo muitas vezes influenciados por hábitos tabágicos e alcoólatras, que promovem a mutação do gene p53 (Krishna et al., 2015; Ward, 2002).

Todas as células possuem programas de controlo do seu tempo de vida, em que a apoptose comanda a destruição das células desnecessárias ou perigosas para o organismo. Esta ação é muito importante, quer para a regulação do tamanho dos órgãos, quer para a eliminação pelo timo de um grande número de células T com potencial auto-imune. Os genes reguladores da apoptose, chamados de relógios biológicos celulares, são aqueles que controlam o tempo de vida celular. A sua inativação é um fator preponderante no processo de carcinogénese, visto que a sobrevivência dos tumores depende da resistência ao processo de apoptose, que é conseguida por mutações nas vias de transdução. Dois exemplos destes genes são o gene da telomerase e o gene bcl2. (Ward, 2002).

Em células não danificadas, ocorre a replicação normal do seu DNA. As exonucleases 3'-5' têm a capacidade de promover a excisão eficaz de erros que surgem ao longo da replicação. A função dos genes reparadores dos defeitos no DNA é, então, remover os erros que conseguem prosseguir a sua replicação (Kunkel & Erie, 2005).

Existem poucas células capazes de produzir vasos sanguíneos, pela denominada angiogénese. Assim, quando os tumores crescem e adquirem um tamanho incompatível com a sua posterior sobrevivência, apenas através da captação de nutrientes do parênquima adjacente, torna-se fundamental que as células tumorais se movam no organismo, atravessando barreiras e invadindo células e tecidos vizinhos. Inicialmente necessitam de perder adesão e de se desagregarem das células que lhe garantiram a sua sobrevivência primária. Seguidamente, quando forem capazes de atravessar a parede dos vasos sanguíneos, devem sobreviver na corrente sanguínea, através da qual alcançam órgãos mais distantes, onde aderirão à parede interna dos seus vasos sanguíneos (Ward, 2002).

A instabilidade do genoma revelou-se, então, como um importante fator de influência na progressão de neoplasias. A possibilidade de identificar células cancerígenas, por técnicas de genética molecular, através da saliva, plasma, líquido peritoneal, fezes ou até

qualquer outra amostra de secreção ou tecido humanos, determinou um grupo crescente de marcadores moleculares de detecção precoce de neoplasias, que no futuro poderão vir a ser utilizados para diminuir as taxas de incidência de cancro em todo o mundo (Ward, 2002).

Várias aberrações cromossómicas que promovem a desregulação da expressão génica e a gradual evolução e malignidade cancerígena, podem ser encontradas na maioria dos tipos de cancro, incluindo o cancro da cabeça e pescoço (HNC). Estas estão descritas na figura 2. As modificações epigenéticas que ocorrem, induzem instabilidades cromossómicas que contribuem para a carcinogénese acelerada e correspondem à metilação aberrante do DNA, modificações nas histonas e expressão alterada de miARNs (Gasche & Goel, 2012; Tsantoulis et al., 2007).

Surgem alterações associadas a lesões orais precoces que aparentam estar associadas a importantes genes-alvo como o gene TP53 em 17p13, o gene RB1 em 13q14 e o gene CDKN2A em 9p21. Vários estudos indicam, ainda, o surgimento de perda de heterozigotia ou de deleções homozigóticas em 3p, 9p, 13q e 17p, nestas lesões. O cromossoma 9 é um dos primeiros alvos a ser atingido e as perdas alélicas que sofre na região 9p21, são comumente associadas aos genes que codificam os inibidores p16 e p14 da Quinase-Ciclina-dependente que se encontram presentes em lesões pré-malignas e no cancro oral. Também o cromossoma 3 costuma sofrer desequilíbrios alélicos nas regiões 3p13, 3p14, 3p25, 3p21. As aberrações que surgem, geralmente, em estadios avançados dos tumores, incluem perdas alélicas nas regiões 5q21, 5q22, 22q13, 4q, 11q, 18q e 21q; mas também, ganhos na região 3q (Tsantoulis et al., 2007).

Chromosome	Gain or amplification	LOH or deletion	Chromosome	Gain or amplification	LOH or deletion
1	—	1p36.3	12	12p12.2–p13	—
2	—	2q32–35, 2q35, 2q36	13	—	13q14.3
3	3q25-ter	3p13–14, 3p21, 3p25	14	14q31–q32.2	—
4	—	4p14–4p15, 4q25, 4q31–32	15	15q15	—
5	5p	5q21–22	16	16q23–q24	—
6	—	6q13, 6q25	17	17q24–25	17p13.1
7	7p11	7q31	18	18p	18q
8	8q22, 8q23-ter	8p21, 8p22, 8p23	19	19q	—
9	—	9p21	20	20q	20p11.2, 20q12–13.1
10	—	10q23, 10q26	21	—	21q11.1, 21q21, 21q22.1
11	11q13	11q22.2–q22.3	22	—	22q13

Figura 2 - Alterações no desenvolvimento cancerígeno, por cromossoma. Adaptado de Tsantoulis et al., 2007

Na figura 3 é possível observar um modelo simplificado da carcinogénese oral, que inclui algumas das alterações iniciais sofridas nas células basais dos tecidos orais, por influência do fumo do tabaco, do álcool e de outros carcinogénicos. Encontram-se, ainda, esquematizadas, ao longo das várias fases do cancro oral, as várias alterações genéticas sofridas pelos tecidos. A transição entre epitélio normal, hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo, é, na maioria das vezes, progressiva e caracterizada por múltiplos processos evolutivos que promovem a proliferação, angiogénese, invasão local e disseminação metastática distante das células cancerígenas (Tsantoulis et al., 2007).

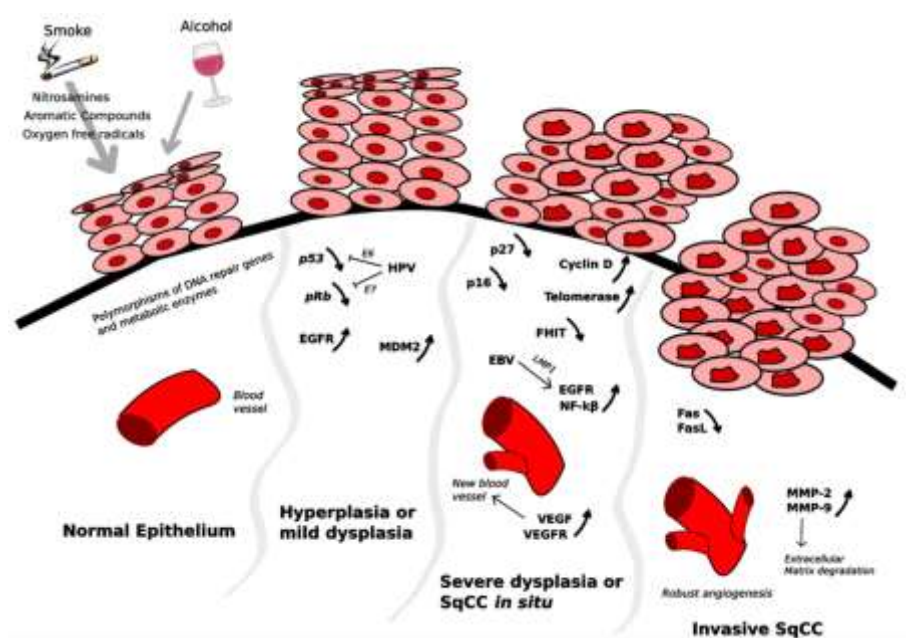


Figura 3 - Modelo da carcinogénese oral. Adaptado de Tsantoulis et al., 2007

1.3. PATOLOGIA ONCOLÓGICA DA CABEÇA E PESCOÇO

As doenças oncológicas são de extrema importância, na medida em que são grandes causas de morbidade e mortalidade das populações, tendo um enorme impacto socioeconómico associado à sua prevenção, tratamento e reabilitação. Este flagelo continua em crescimento em algumas partes do globo (Silveira et al., 2012; Warnakulasuriya, 2010).

A patologia oncológica da cabeça e do pescoço engloba um grupo heterogéneo de neoplasias que acometem vários locais anatómicos do trato aerodigestivo superior, incluindo os seios perinasais, cavidade nasal e oral, faringe e laringe; os tecidos moles da cabeça; as glândulas salivares ou a tiroide. Quase todas as doenças malignas epiteliais da cabeça e do pescoço são carcinomas das células escamosas da cabeça e pescoço (HNSCC) (Cognetti et al., 2008; Gil & Fliss, 2009; Rezende et al., 2010; Simard et al., 2014).

O subgrupo dos HNC referido neste trabalho é o cancro oral, que assim é definido por se desenvolver nas membranas mucosas do interior da cavidade oral, como, lábios, língua e sua base, gengiva, pavimento da boca, palato e faringe (Cognetti et al., 2008).

Por vezes, o OCC é precedido por lesões pré-cancerígenas, como leucoplasias e eritroplasias. A sua localização intraoral mais comum é a língua, que representa cerca de 40% de todos os casos de cancro da cavidade oral propriamente dita. Os cancros da língua ocorrem mais frequentemente no bordo póstero-lateral e nas superfícies ventrais da língua. O pavimento da boca é a segunda localização intraoral mais comum (Tanaka et al., 2011).

Cada tumor varia, não só consoante o local onde se desenvolve, mas também consoante a sua fisiopatologia, comportamento, epidemiologia, tamanho, envolvimento ou não de gânglios regionais, idade do paciente, recetividade aos tratamentos de radioterapia ou quimioterapia a que o paciente é sujeito e também de acordo com os diferentes fatores etiológicos de cada tumor. O conhecimento do comportamento e características do tumor em questão, permite traçar um plano de tratamento específico a cada situação e adequado aos recursos preventivos, diagnósticos e terapêuticos, de forma a melhorar o prognóstico dos pacientes portadores de HNC (Gil & Fliss, 2009; Perez et al., 2007; Silveira et al., 2012; Simard et al., 2014).

1.3.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A patologia oncológica da cabeça e pescoço ocupa o sexto lugar no ranking dos tumores malignos mais prevalentes em todo o mundo, com um valor estimado de 900000 novos casos diagnosticados anualmente à escala mundial (Silveira et al., 2012).

Referindo particularmente os tumores da cavidade oral, estes ocupam o décimo primeiro lugar no ranking dos tumores malignos mais comuns em todo o mundo, representando cerca de 5% de todos os tumores malignos. Os tumores malignos da laringe representam cerca de 2% de todos os tumores malignos (Silveira et al., 2012).

De acordo com os dados para a incidência global de cancro, mortalidade e prevalência a 5 anos, recolhidos da base de dados GLOBOCAN para o ano de 2012, ocorreram cerca de 300400 novos casos e 145400 mortes por cancro da cavidade oral. As regiões do planeta caracterizadas pelas mais elevadas taxas de incidência e mortalidade de HNC são encontradas na Melanésia, Ásia Central e do Sul e Europa Oriental e Central, enquanto as mais baixas são na África Ocidental e Ásia Oriental. Estas regiões podem ser observadas na figura 4 apresentada seguidamente (Torre et al., 2015).

Nas últimas décadas as taxas de incidência de cancro da cavidade oral diminuíram entre homens e mulheres na América do Norte, Ásia e Austrália, e entre os homens na Europa Ocidental. No entanto, verificaram-se taxas aumentadas entre homens e mulheres, na Europa do Norte e de Leste, e entre as mulheres na Europa do Sul e Ocidental, o que reflete o contínuo efeito negativo do uso de tabaco (Torre et al., 2015).

A nível nacional, a patologia oncológica representa a segunda causa de morte no país. Em comparação com os países da União Europeia, a taxa de mortalidade por tumores malignos em Portugal é relativamente baixa, no entanto, quando nos referimos aos tumores malignos da cavidade oral, subjacentes ao consumo sinérgico de tabaco e álcool, a taxa de mortalidade sobe, relativamente à média da Comunidade Europeia (Silveira et al., 2012).

Em muitos países, os tumores malignos de cabeça e pescoço são mais comuns nos homens do que nas mulheres, com um rácio de 5:1. As diferenças em género estão associadas ao maior número de hábitos de risco, comumente mais atribuídos aos homens e também devido à exposição à luz solar, no caso do cancro dos lábios, devido às ocupações ao ar livre. No entanto, a rácio entre homens e mulheres diagnosticados com

cancro oral tem diminuído ao longo das décadas, sendo atualmente de cerca de 1,5:1 para o cancro oral e de cerca de 2,8:1 para o cancro da orofaringe. O cancro oral causa 4% das mortes do género masculino, representando a quinta causa de morte neste género por doença oncológica, em Portugal. No género feminino, este tipo de tumores causa 1% da mortalidade por doenças oncológicas (Silveira et al., 2012; Warnakulasuriya, 2010).



Figura 4 - Incidência de HNC, por género e região. Adaptado de Torre et al., 2015

1.3.2. RISCO

O aumento de idade induz um aumento do risco de desenvolver cancro oral. A maioria dos novos casos surgem em pessoas com mais de 50 anos de idade. Apenas 6% dos casos de cancro oral ocorrem em pessoas com menos de 45 anos. Porém, em países com elevadas taxas de incidência, surgem vários casos em pacientes com menos de 40 anos de idade (Warnakulasuriya, 2010).

Existem alguns fatores que influenciam as diferenças sentidas na incidência dos tumores da cabeça e do pescoço, nos vários países do mundo, como: questões económicas, demográficas, geográficas e exposição a diferentes fatores etiológicos e suscetibilidade individual. Atualmente estas taxas encontram-se em crescimento em vários países da União Europeia e em várias partes dos Estados Unidos. Deste modo, a escolha de um tratamento adequado para os pacientes acometidos por esta patologia é essencial para a obtenção de um melhor prognóstico (Gil & Fliss, 2009; Kamangar et al., 2006; Warnakulasuriya, 2010).

As variações geográficas são bastante perceptíveis na população oriental, que tem um risco de cancro oral aumentado quando comparado com outras populações. Esta disparidade étnica é maioritariamente atribuída ao estilo de vida da população, principalmente pelo uso de tabaco de mascar e pelo consumo de folhas de pimenta de betel e de noz de areca, que são mais comuns nos grupos orientais, como em Taiwan, Índia e países vizinhos (Torre et al., 2015; Warnakulasuriya, 2010)

A etiologia do cancro oral é multifatorial. De acordo com a evidência científica atual, os fatores de risco podem ser agrupados em não modificáveis e em modificáveis. Estes últimos relacionam-se com estilos de vida arriscados, como o consumo de tabaco e de álcool em excesso (Warnakulasuriya, 2010).

A exposição ao tabaco, seja através de tabagismo ativo ou passivo, é o fator de risco mais importante para o HNC. O consumo de álcool é tido, também, como um dos mais importantes fatores de risco para o seu desenvolvimento. Deste modo, o sinergismo entre o consumo de tabaco e álcool tem um efeito multiplicativo na carcinogénese oral, provocando um risco de obtenção de cancro oral superior a 80%. Grandes fumadores e alcoólatras têm um risco 38 vezes superior ao das pessoas que se absterem de ambos os hábitos de risco (Rodriguez et al., 2004; Simard et al., 2014; Warnakulasuriya, 2010).

Estudos recentes, em países economicamente desenvolvidos, informam acerca da influência da infecção persistente por HPV como fator etiológico para o aumento da taxa de incidência de cancro oral, principalmente na orofaringe, amígdalas e base da língua, que se deve, provavelmente, às mudanças ao nível do comportamento sexual oral. Em algumas regiões como a Austrália, América do Norte e Europa do Norte, o HPV pode ser responsável por mais de 60% dos casos de HNC (Simard et al., 2014; Torre et al., 2015).

Existe um importante componente familiar no desenvolvimento de cancro oral. Algumas mutações genéticas herdadas podem causar diferentes síndromes no organismo, que, assim, podem induzir risco aumentado de desenvolvimento de OCC. A herança familiar autossômica dominante de cancro oral é observada numa percentagem reduzida de pacientes com esta patologia. O risco de familiares de primeiro grau de pacientes com cancro oral, também o virem a desenvolver, varia entre 1,1 e 3,8 (Tanaka et al., 2011).

O contributo de cada um dos fatores de risco anteriormente descritos para a obtenção de HNC, varia de acordo com vários fatores. O tabaco representa cerca de 71% das mortes por HNC em países desenvolvidos e 37% em países em desenvolvimento, enquanto o álcool é estimado em cerca de 33% e 14% de mortes, respetivamente (Torre et al., 2015).

No entanto, cerca de 25% da população com menos de 45 anos de idade, provavelmente nunca foi sujeita à exposição a fatores de risco e também possuem HNC. Assim, a etiologia deste flagelo permanece questionável (Warnakulasuriya, 2010).

O estatuto socio-económico da população é muitas vezes ignorado, no entanto, este é um fator bastante pertinente na etiologia do cancro oral. Estatutos socio-económicos baixos e privação estão significativamente associados ao aumento de risco de cancro oral, na medida em que influenciam comportamentos de risco tradicionais (Conway et al., 2008).

Existem determinadas mudanças no estilo de vida da população que funcionam como fatores de proteção. O papel da dieta e da nutrição revelaram-se pertinentes fatores de influência no caso do HNC. O consumo de porções adequadas de legumes, frutas frescas e β -caroteno, por dia, está geralmente associado a um menor risco de HNC. O papel preciso da dieta ou da obesidade na etiologia do HNC não está claro, no entanto, a evidência sugere que uma dieta deficiente em antioxidantes e produtos hortícolas e frutícolas, é um fator predisponente para o desenvolvimento de cancro oral (Rodriguez et al., 2004; Simard et al., 2014; Warnakulasuriya, 2010).

Também a abstenção tabágica e alcoólatra ajuda a prevenir cerca de três quartos dos cancros orais. A cessação tabágica contribui para uma redução do risco de cancro de 35% em 1-4 anos e de 80% em 20 anos, revelando, assim, que o tratamento da dependência do tabaco é um passo fundamental para reduzir a taxa de incidência de cancro oral em grupos de alto risco. A cessação tabágica em pacientes de alto risco, ou seja, naqueles com distúrbios potencialmente malignos, deve ser abordada pelos profissionais de cuidados de saúde primários (incluindo médicos dentistas) e, sempre que possível, com a assistência de clínicas especializadas na cessação tabágica. Também a proteção contra a irradiação solar é benéfica na redução da incidência de cancro dos lábios (Warnakulasuriya, 2010).

Estas mudanças no estilo de vida dos pacientes acometidos por esta patologia ajuda a melhorar as taxas de sobrevivência, havendo, então, evidência clara de que a cessação tabágica e também a cessação alcoólatra, mesmo após um diagnóstico de cancro oral, melhoram o seu prognóstico. Apesar da menor incidência em jovens, em comparação com a população de idade média e avançada, os principais fatores de risco e de proteção para o HNC são semelhantes para as várias faixas etárias, com um papel predominante do tabaco e do álcool (Rodriguez et al., 2004; Warnakulasuriya, 2010).

Estratégias de saúde pública, que englobem a prevenção e a deteção precoce do cancro oral devem ser adequadamente orientadas para o estatuto socio-económico da população em questão. Os esforços para reduzir a exposição a fatores de risco só serão bem-sucedidos se forem apoiados por medidas que tenham como intuito melhorar as condições socio-económicas da população e reduzir as desigualdades (Conway et al., 2008).

1.3.3. SOBREVIVÊNCIA

Na maioria dos países, as taxas de sobrevivência a 5 anos para os câncros da língua, cavidade oral e orofaringe rondam os 50-60%. Para o cancro dos lábios a taxa de sobrevivência a 5 anos é de 90%. De forma geral, o prognóstico piora consoante o avanço da doença, o baixo estatuto socio-económico, a idade avançada e a continuidade de estilos de vida de risco (Warnakulasuriya, 2010).

No caso do cancro oral, os pacientes tendem a demorar a procurar ajuda profissional, por períodos até 3 meses após o aparecimento de algum sintoma oral que possa estar associado a cancro oral. Assim, o prognóstico da doença piora caso o contacto com o médico assistente seja num estado já avançado da doença (Warnakulasuriya, 2010).

Apesar dos avanços na terapêutica (cirurgia, radiação e quimioterapia), os câncros orais malignos estão associados a morbilidades graves, na medida em que estes doentes oncológicos da cabeça e pescoço apresentam deterioração de funções básicas como a mastigação, respiração, fonação, deglutição e estética, o que implica um impacto negativo na sua qualidade de vida. O comprometimento destas funções promove o desenvolvimento de dor persistente, xerostomia, odinofagia, dispneia, alterações da voz ou sua total perda, disfagia, perda de peso e cansaço persistente. Por outro lado, estas patologias promovem taxas de sobrevivência a longo prazo inferiores a 50%. Isto ocorre principalmente devido ao elevado risco de desenvolver um segundo cancro primário. Assim, a deteção precoce e prevenção de cancro oral são medidas de extrema importância, que podem muitas vezes melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por estas patologias (Silveira et al., 2012; Tanaka et al., 2011).

2. TERAPÊUTICA E SUAS ATUALIZAÇÕES EM ONCOLOGIA ORAL

2.1. ASPETOS GERAIS

A seleção da modalidade terapêutica e a determinação se esta é utilizada em exclusivo ou em combinado com outras, baseia-se em várias considerações como a localização do tumor, a probabilidade de controlo da doença, o estadio clínico, os resultados funcionais e estéticos, a ressecabilidade tumoral, o estado geral do paciente e a disponibilidade de recursos (Huang & O'Sullivan, 2013).

Atualmente, a primeira linha de tratamento é a cirurgia, seguida da quimioterapia e radioterapia. Porém, apenas no início do século XX, se desenvolveram estas formas de tratamento. Naquela altura, com a descoberta da radiação e com as limitações que acompanhavam a obtenção de agentes anti-microbianos, o tratamento cirúrgico do cancro foi posto de parte e verificou-se um crescimento da tendência do uso da terapia de radiação (RT) como tratamento primário contra patologias cancerígenas. Com o avançar do tempo verificaram-se melhorias nos cuidados operatórios, que levaram, novamente, ao recurso a tratamentos cirúrgicos, com ou sem RT adjuvante. Os avanços contínuos na RT melhoraram as taxas de cura e diminuíram a sua toxicidade, tornando-a uma boa opção de tratamento único para cancro em estadio inicial e também como terapia adjuvante em estadios avançados. Mais tarde, descobertas acerca da quimioterapia (QT) permitiram a abertura, quer de abordagens cirúrgicas, quer de abordagens não cirúrgicas de tratamento. Cada vez mais, a combinação de várias técnicas é utilizada em casos de estadios avançados. Atualmente, a evolução nos tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos, e o desenvolvimento de terapias moleculares específicas criou novas opções de tratamento e supervisionamento do HNC, que induzem melhorias na terapêutica e promovem o aumento das taxas de sobrevivência (Arruebo et al., 2011; Cognetti et al., 2008).

Para minimizar a morbilidade causada pelo OCC torna-se essencial que o seu estadiamento e tratamento sejam realizados de forma célere. Para isto, o tratamento do cancro oral geralmente ocorre em hospitais especializados que garantem as melhores condições possíveis aos pacientes (Sankaranarayanan et al., 2015).

2.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia percorreu um longo caminho no tratamento das doenças malignas, sendo, atualmente, um dos métodos mais comuns no tratamento de tumores sólidos primários. Os impactos da ressecção cirúrgica dos tumores da cavidade oral, na vida dos pacientes são muito evidentes. Porém, ao longo das últimas décadas, surgiram avanços que se traduziram em enormes alterações nas abordagens cirúrgicas, assim como, nas técnicas de reconstrução, promovendo a gestão efetiva da doença. Atualmente, os sobreviventes do cancro da cabeça e pescoço já não estão condenados a sobreviver com graves deficiências funcionais ou estéticas que comprometam a sua qualidade de vida (Wong, 2013).

2.2.1. DISSECAÇÃO DE REGIÕES DA CABEÇA E PESCOÇO

A excisão cirúrgica de um tumor tem como principal objetivo, conseguir uma ressecção completa do tumor com margens livres. Este é um tratamento debilitante e que causa considerável morbidade, modificando negativamente a qualidade de vida dos pacientes, pelo que a decisão para a dissecação e a determinação da sua extensão devem ser cuidadosamente avaliadas pré-operatoriamente. A presença de nódulos no pescoço, em neoplasias malignas iniciais da cabeça e pescoço, pode reduzir as taxas de sobrevivência em metade, revelando-se um indicador de prognóstico muito importante (Genden et al., 2010; Harréus, 2012; Rani et al., 2015; Ribeiro et al., 2016).

No anexo 1 e 2 é observável a esquematização do Sistema TNM da American Joint Commission on Cancer (AJCC), utilizado para a classificação da extensão da doença em todas as zonas da cabeça e pescoço, exceto a nasofaringe. O T indica a extensão do tumor primário, que é variável no HNC; o N indica a ausência ou presença de extensão para linfonodos regionais, que é comum no HNC, exceto na nasofaringe; o M indica a ausência ou presença de metástases à distância, que é comum no HNC. O estadió IV é dividido em fase IVA, doença avançada ressecável; fase IVB, doença avançada não ressecável; e fase IVC, doença metastática avançada (Campana e Meyers, 2006; Marur & Forastiere, 2008).

O HNSCC nos estadios I, II ou III tem maior risco de metástase nodal. Os tumores da língua apresentam a maior incidência de metástase no pescoço, seguidos dos tumores do

pavimento da boca, gengivas inferiores, mucosa jugal, gengivas superiores, palato duro e lábios, sendo que estas últimas três localizações apresentam uma taxa tão baixa de metástase oculta que o tratamento do pescoço se torna desnecessário. Por outro lado, os tumores da língua e do pavimento da boca possuem uma elevada propensão para metástases iniciais, independentemente do seu tamanho e diferenciação (Rani et al., 2015).

A cirurgia é acompanhada pela dificuldade de delimitação da área exata do tumor, devido à sua aproximação às margens cirúrgicas. Quando surgem margens positivas ou próximas ao tumor (a 5 mm da sua margem), e se a repetição da ressecção não induzir desvantagens, esta é recomendada. Quando é realizada e permanece a evidência de margens positivas, deve ser realizada a terapia de radiação direcionada à localização primária de surgimento do tumor (Genden et al., 2010; Ribeiro et al., 2016).

No passado as dissecações do pescoço eram realizadas de forma radical. Atualmente os procedimentos são seletivos e menos prejudiciais, baseando-se apenas na extensão das metástases existentes, o que permite a preservação de estruturas anatómicas vitais da cabeça e pescoço não afetadas pelo cancro (Harréus, 2012; Kerawala, 2010).

A cirurgia é uma das técnicas que permite a erradicação máxima da doença, induzindo melhorias na sobrevivência, minimizando complicações, morbidades e mortalidades pós-operatórias. As figuras 5 e 6 representam dissecações do pescoço (Kerawala, 2010).

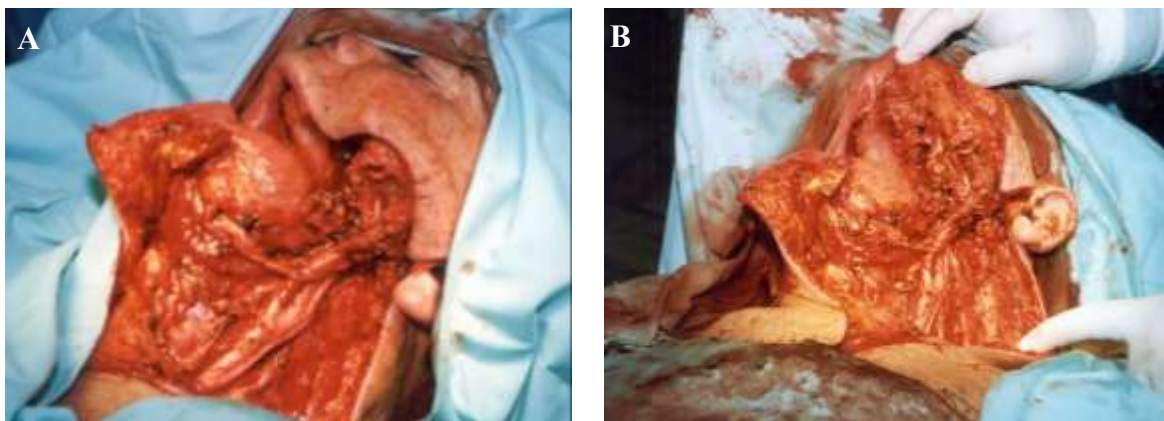


Figura 5 - A e B - Hemimandibulectomia esquerda e esvaziamento ganglionar cervical radical. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo

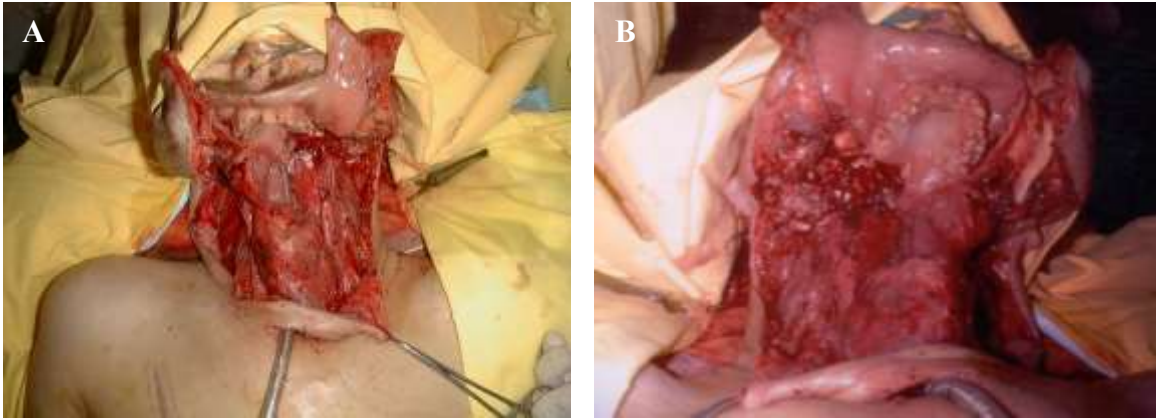


Figura 6 - A e B - Pelvi-glossomandibulectomia total com esvaziamento ganglionar cervical. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo

2.2.2. RECONSTRUÇÃO

A dissecação do pescoço tem sido o tratamento chave para metástases cervicais palpáveis de cancro da cabeça e pescoço, todavia, a desfiguração causada pelo tratamento e as alterações ao nível da morbidade na fala, mastigação e deglutição causam relutância na preferência por este tipo de tratamento. No conjunto das figuras 7 e 8 são observáveis dois casos de dissecação e sua posterior reconstrução (Genden et al., 2010; Kerawala, 2010).

Em meados do século XX, as opções de reabilitação eram limitadas e confinadas a enxertos de pele e retalhos de tecido locais que exigiam inúmeros procedimentos e que provocavam defeitos funcionais e estéticos profundos nos pacientes (Cognetti et al., 2008).

Nos anos 80/90 surgiu o maior avanço na reconstrução da cabeça e pescoço com o recurso a retalhos livres microvasculares que permitiam melhores resultados de reconstrução. Existem quatro locais dadores: a fíbula, a crista íliaca, o antebraço radial e a escápula, que se tornaram as principais fontes de osso vascularizado e tecido mole para reconstrução. A fíbula é a escolha primária, principalmente no caso de defeitos ósseos anteriores ou de grandes dimensões. Também a reabilitação dentária com implantes dentários osteointegrados é uma parte importante do processo reconstrutivo do HNSCC. Ao nível das reconstruções mandibulares são utilizadas malhas de titânio associadas a osso esponjoso e medula, provenientes da crista íliaca autógena não vascularizada. A reconstrução por aba livre tem uma taxa de sucesso muito elevada, sendo próxima de 100%. Em quase 90% dos pacientes é possível fazer uma dieta sem restrições e em dois

terços dos pacientes a fala é normal. Na maioria dos casos de tumor avançado da língua, é necessária a glossectomia total. A língua é posteriormente reconstruída recorrendo a uma aba do reto abdominal sem musculatura, porém os resultados funcionais pós-operatórios de deglutição e fala são escassos devido à falta de mobilidade da aba (Cognetti et al., 2008; Genden et al., 2010).

Em casos de condições mais drásticas em que o paciente é extremamente desfigurado e incapacitado de funções vitais elementares, a técnica de transplante facial com estruturas compostas, recentemente relatada permite criar uma nova dimensão de qualidade de vida em pacientes fortemente comprometidos (Genden et al., 2010).

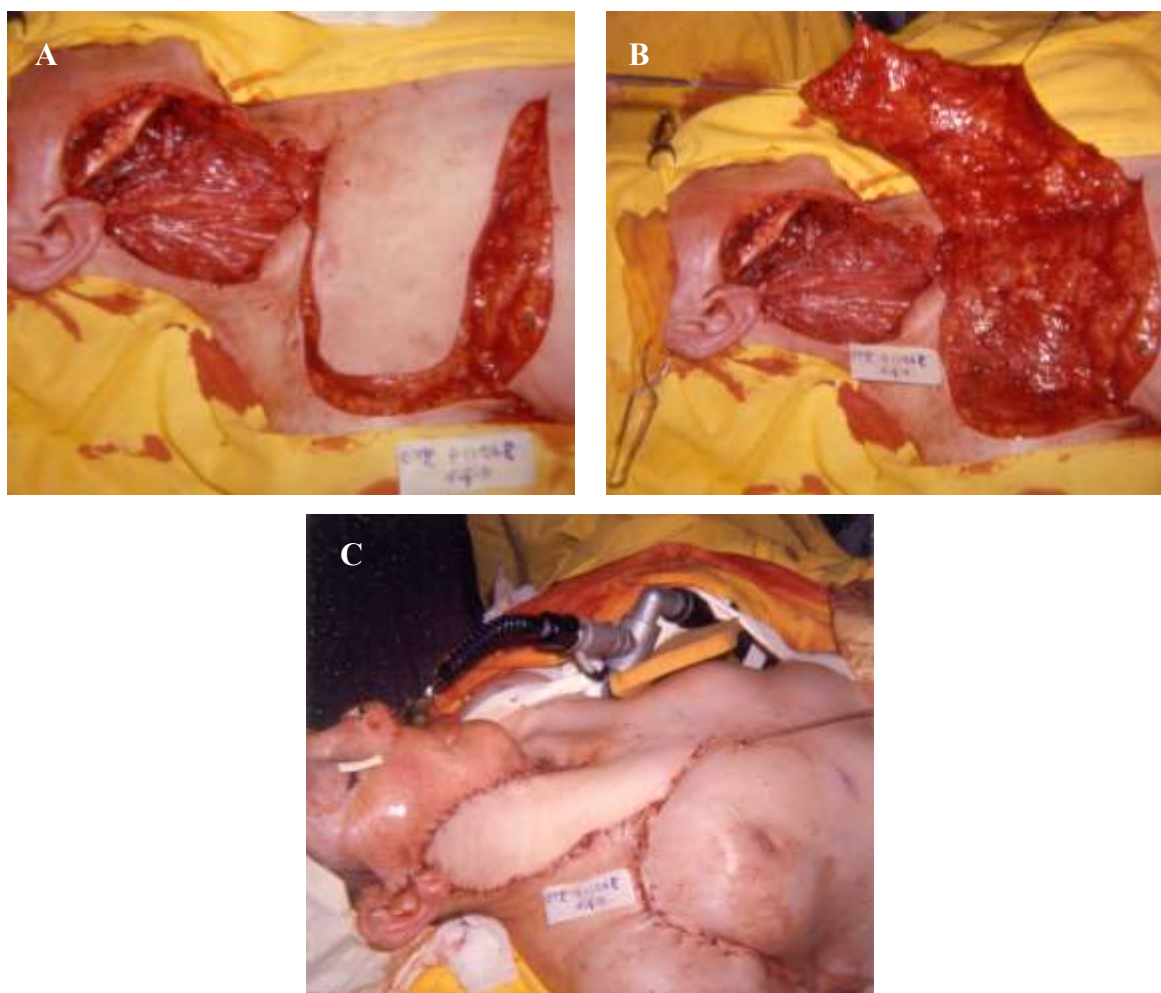


Figura 7 - A e B - Esvaziamento ganglionar cervical radical em bloco; C - Reconstrução com retalho delto-peitoral. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo

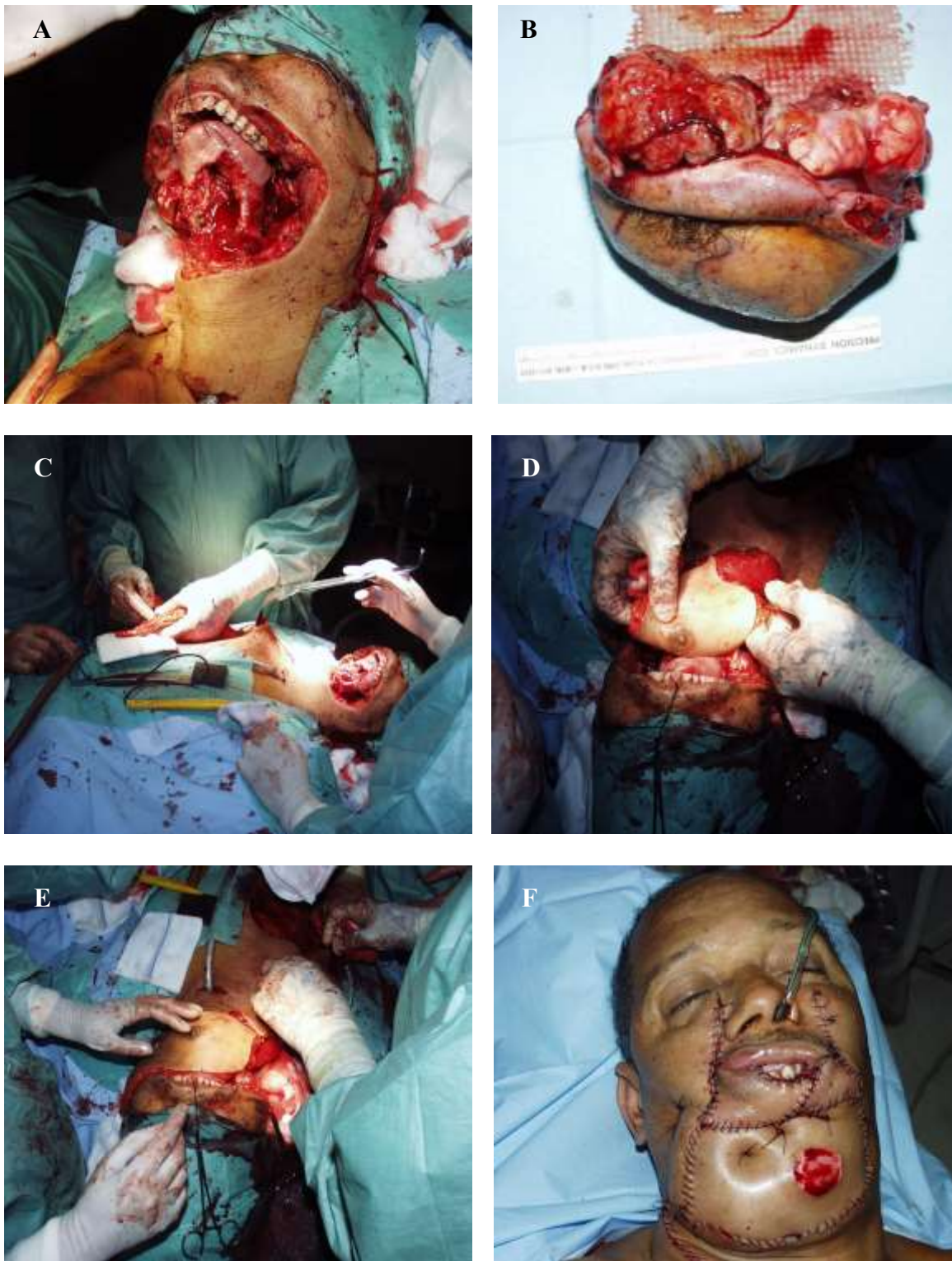


Figura 8 - A, B, C, D, E - Pelvi-glosso-mandibulectomia anterior em bloco com pele; F - Retallo mio-cutâneo do grande peitoral. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo

2.2.3. COMPLICAÇÕES

A dissecação do pescoço é muitas vezes realizada no caso de HNC. Devido à enorme complexidade das estruturas anatómicas da cabeça e pescoço, surgem com muita frequência complicações associadas ao tratamento cirúrgico (Harréus, 2012).

As questões estéticas devem ser tidas em consideração aquando do planeamento cirúrgico, de modo a evitar estigmatizar cicatrizes que irão afetar a qualidade de vida do paciente e promover a diminuição da sua auto-estima (Harréus, 2012).

Após a cirurgia podem surgir complicações na fala, mastigação e deglutição, trismo, fístulas crónicas, desfiguração severa e afeção dos nervos cranianos, o que resulta em problemas neurológicos. Relativamente ao cancro da língua, a ressecação cirúrgica da sua região mais anterior promove alterações significativas na fala, enquanto na zona mais posterior afeta a deglutição (Wong, 2013).

O surgimento da fistula de Chyle (CL) por lesão iatrogénica do ducto torácico é uma complicação rara, mas grave, que ocorre em 2 a 8% dos casos de dissecação do pescoço. A anatomia frágil e variável do ducto torácico torna-o propenso a ferimentos iatrogénicos. A identificação precoce da CL permite o seu encerramento sem efeitos prejudiciais ao nível da cicatrização, de distúrbios eletrolíticos e da imunossupressão, sendo essencial para a obtenção de resultados cirúrgicos excelentes (Delaney et al., 2017).

Uma complicação muito preocupante, porém, incomum na dissecação radical do pescoço é a perda visual. Porém, fatores como hipotensão arterial, hipovolémia, anemia e neuropatia ótica isquémica prévia podem contribuir para a sua ocorrência (Harréus, 2012).

Uma das complicações mais comuns que pode surgir após a dissecação do pescoço é o dano do nervo acessório e do ramo mandibular do nervo facial. O nervo vago pode ser danificado em cirurgias mais próximas da carótida (Harréus, 2012).

O dano da artéria carótida é uma das mais graves complicações da dissecação do pescoço. Esta pode ser devida a várias situações que ocorrem no organismo do paciente. Entre elas, a movimentação de placas de aterosclerose existentes nos vasos, aquando da manipulação da parede carotídea durante a cirurgia, que promove complicações neurológicas. Por outro lado, o dano direto da parede carotídea ocorre aquando do desbaste das estruturas próximas da mesma, durante a ressecação do tumor (Harréus, 2012).

2.2.4. ATUALIZAÇÕES

2.2.4.1. GÂNGLIO SENTINELA

O gânglio sentinela (SLN) é o primeiro gânglio de uma dada área ganglionar a ser alcançado pelos tumores. O fluxo de um tumor primário segue do gânglio sentinela para os restantes gânglios dessa região. Assim, se o SLN não apresentar metástases, mais nenhum dos gânglios dessa área ganglionar as apresenta. As figuras 9 e 10 representam a distribuição dos gânglios linfáticos e dos gânglios sentinela na região da cabeça e pescoço (Calabrese et al., 2006; Liu et al., 2017).

A taxa de metástases ganglionares ocultas é de 20% a 30% em pacientes com HNC em fase inicial, pelo que a biópsia do gânglio sentinela (SLNB) se revelou importantíssima no tratamento de pacientes com HNC inicial, fornecendo a possibilidade de estadiamento dos tumores. Esta técnica é comumente utilizada na prática clínica para evitar a remoção de nódulos linfáticos completos, em casos de cancro da mama e melanoma. Aqui, a SLNB tem como principal função a seleção dos pacientes que irão beneficiar de tratamentos adjuvantes (Calabrese et al., 2006; Liu et al., 2017; Sagheb et al., 2015).

Segundo estudos de Liu et al., em 2017, a SLNB apresenta elevada precisão e eficácia no diagnóstico de HNC nos estadios cT1–T2N0 e representa a alternativa ideal para a dissecação do pescoço, sendo uma técnica menos invasiva e mais benéfica para a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.

A maioria dos estudos existentes recomenda a remoção de 2 a 3 SLN, de modo a reduzir a probabilidade de obtenção de falsos-negativos. De acordo com a literatura, a sensibilidade da SLNB para o cancro da cabeça e pescoço varia entre 75 e 100%. Os pacientes com HNC em estadio inicial podem beneficiar de uma biópsia do gânglio sentinela, evitando a morbilidade de uma dissecação do pescoço (Sagheb et al., 2015).

Porém, são necessários ensaios clínicos que comprovem o benefício desta técnica, principalmente em casos de HNC com diferentes características clínicas e padrões de metastização. A realização correta da SLNB na região da cabeça e pescoço necessita de uma dada experiência clínica e cirúrgica e de um conjunto de meios e técnicas específicos, como a linfocintigrafia pré-operatória e a utilização da técnica *gama-probe* para deteção intra-operatória (Calabrese et al., 2006; Liu et al., 2017).

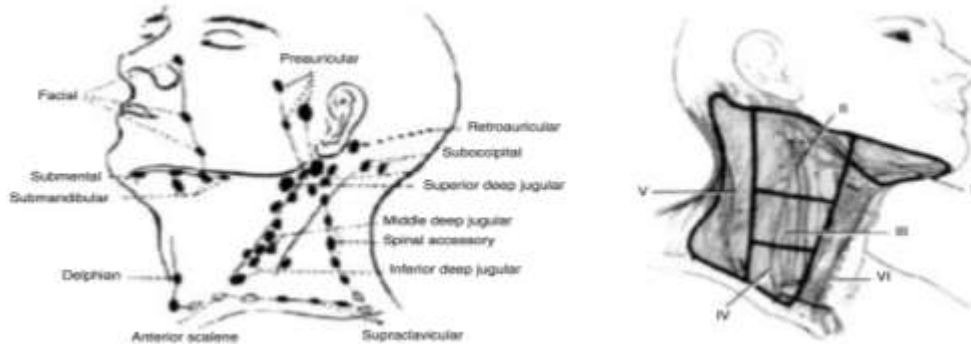


Figura 9 - Gânglios linfáticos da região da cabeça e pescoço. Adaptado de Marur & Forastiere, 2008

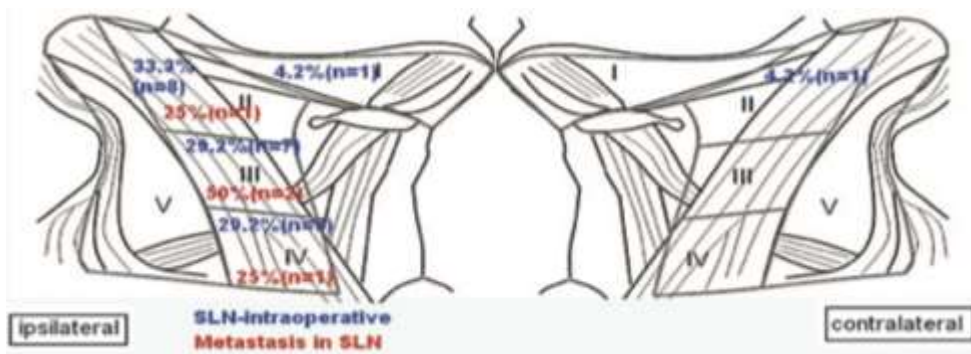


Figura 10 - Gânglios sentinela detetados intra-operatoriamente (azul) e metástases cervicais após o exame patológico (vermelho), ambos de acordo com o nível no pescoço. Adaptado de Sagheb et al., 2015

2.2.4.2. CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA

Um dos mais relevantes e recentes desenvolvimentos cirúrgicos está relacionado com a cirurgia minimamente invasiva (MIS). Esta técnica comumente utilizada no caso do HNSCC permite reduzir a morbidade causada por tantos outros métodos terapêuticos. Dentro deste grupo, é de referir as técnicas de microcirurgia de laser transoral (TLM) e a cirurgia robótica transoral (TORS) que são muito úteis na ressecção da base da língua e da região orofaríngea e supraglótica, promovendo melhoria das funções pós-operatórias e diminuição da morbidade (Dowthwaite et al., 2012; Galbiatti et al., 2013; Homer, 2016).

A técnica de microcirurgia de laser transoral baseia-se numa cirurgia endoscópica minimamente invasiva à base de laser de dióxido de carbono, que é utilizada para o tratamento de carcinomas orofaríngeos e laríngeos e de outras neoplasias da cabeça e pescoço. Inicialmente, a TLM era usada apenas em casos de cancro da cabeça e pescoço em

estadio inicial. Entretanto, esta terapêutica expandiu a sua aplicação a lesões avançadas cuidadosamente selecionadas, sendo cada vez mais utilizada como substituição da cirurgia aberta tradicional devido à menor morbidade e à melhor preservação tecidual que proporciona. Nesta técnica, o tumor é consecutivamente dividido e removido porção a porção, permitindo ao cirurgião a visualização microscópica da interface tumor-hospedeiro, garantindo uma determinação exata da margem do tumor, e assim, a diminuição da percentagem de perda de tecido saudável. A TLM é realizada do interior do organismo do paciente, para o seu exterior, contrariando a terapia cirúrgica tradicional, o que permite diminuir os danos provocados nas estruturas de suporte externas ao tumor, evitando reconstruções cirúrgicas extensas. Normalmente são acoplados ao laser um micromanipulador e um microscópio que permitem a realização de cortes precisos. Melhorias na instrumentação e na regulação do nível de energia do laser, permitem variar a precisão de corte e a quantidade de hemostase obtidas, resultando cada vez mais em resultados melhorados. Porém, a TLM apresenta algumas limitações, como o acesso inadequado de certas localizações cancerígenas e a proximidade ou envolvimento de grandes vasos, que por vezes impedem a sua realização (Hinni et al., 2007; Melong et al., 2015; Rubinstein & Armstrong, 2011).

O desenvolvimento da técnica de TORS facilitou a abordagem cirúrgica minimamente invasiva para o HNC, ultrapassando muitas das limitações técnicas associadas à técnica de microcirurgia de laser transoral, sendo, portanto, considerada como uma evolução relativamente a esta. Ambas as técnicas estão demonstradas nas figuras 11, 12 e 13 seguidamente expostas (Homer, 2016; Rinaldi et al., 2013).

A adaptação da tecnologia robotizada à cirurgia proporcionou uma evolução importantíssima no tratamento da patologia da cabeça e pescoço. A cirurgia robótica transoral permite a realização segura de ressecções completas de tumores com largas margens, devido à grande visualização que proporciona, com a assistência do Sistema Cirúrgico Robótico Da Vinci. Este sistema robótico é ideal para a cirurgia minimamente invasiva e consiste em três componentes: a consola onde o cirurgião realiza o procedimento, o robot com quatro braços articulados e a consola externa com monitor e imagem tridimensional de alta definição. Os braços robóticos são introduzidos no trato

aerodigestivo superior do paciente através da boca e são manipulados pelo cirurgião através da consola (Dowthwaite et al., 2012; Rinaldi et al., 2013).

O recurso à técnica de cirurgia robótica transoral permitiu ao cirurgião a execução dos procedimentos necessários, equivalentes à cirurgia tradicional, porém com visualização e ampliação tridimensionais, filtração de tremores e grande amplitude de movimentos de elevada precisão que permitem uma dissecação delicada, acesso minimamente invasivo e menor morbidade tecidual (Homer, 2016; Rinaldi et al., 2013).

O tratamento ideal para o HNC é fortemente discutido. Evidências crescentes apoiam a utilização de técnicas de tratamento cirúrgico minimamente invasivo, como TLM ou TORS para HNSCC. Ambas as técnicas reduzem a necessidade de RT e QT adjuvantes, melhoram a fala e a deglutição, reduzem a perda de sangue e a dor pós-operatória e criam cicatrizes mínimas com reduzidos riscos de infeção, quando comparadas com as abordagens cirúrgicas tradicionais. Porém, mais pesquisas são necessárias para avaliar resultados a longo prazo, a 5-10 anos. A utilização perfeita desta tecnologia, em localizações específicas da cabeça e pescoço, necessita ainda do desenvolvimento de novos equipamentos, de menores dimensões e melhor adaptados às condições e dimensões da cavidade oral (Melong et al., 2015; Rinaldi et al., 2013; Shah & Goldenberg, 2014).



Figura 11 - A – Paciente com diagnóstico de carcinoma glótico escamoso; B - Pós-operatório imediato, após remoção do tumor por TLM; C – 6 meses após a cirurgia. Adaptado de Rubinstein & Armstrong, 2011

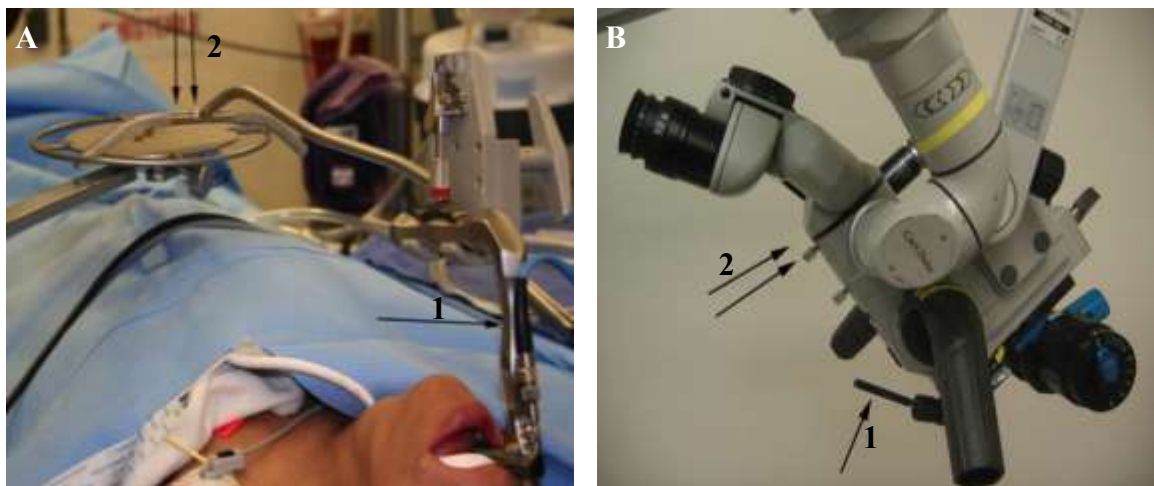


Figura 12 - Instrumentação na TLM. A - Laringoscopia de suspensão com laringoscópio (seta 1) e braço de suspensão (seta 2); B - Microscópio cirúrgico da TLM (seta 2) com micromanipulador (seta 1). Adaptado de Rubinstein & Armstrong, 2011



Figura 13 - Instrumentação durante o procedimento de TORS. Adaptado de Shah & Goldenberg, 2014

2.3. TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO

O cancro da cabeça e pescoço permanece um grande desafio terapêutico. Devido à complexa geografia da região da cabeça e pescoço, a radioterapia e a quimioterapia revelaram-se modalidades bastante relevantes no tratamento do cancro nestas localizações. O conhecimento da anatomia da região da cabeça e pescoço, o conhecimento sobre a disseminação do tumor, o exame clínico e a interpretação imagiológica são de extrema importância para a determinação do diagnóstico correto, permitindo reduzir o risco de ocorrência de erros na delimitação dos tumores. Estas técnicas de tratamento do cancro são das mais antigas e principais terapias não cirúrgicas que podem ser utilizadas de forma singular ou em conjunto (Cognetti et al., 2008; Nuyts, 2007; Vidal & Revoredo, 2010).

2.3.1. RADIOTERAPIA

A radiação é um agente físico usado para destruir células cancerosas. A radiação utilizada na RT denomina-se radiação ionizante. A deposição desta energia nas células cancerígenas dos tecidos promove a sua destruição ou o desenvolvimento de alterações genéticas que levam à sua posterior morte. A dose de radiação ionizante administrada em cada caso depende da localização e tipo de tumor, da sensibilidade do tumor, do tempo total de administração e da utilização única da radiação, ou concomitante com outras terapêuticas (Baskar et al., 2012; Bourhis et al., 2005; Gomes et al., 2003; Wong, 2013).

O principal objetivo da RT é induzir uma dose letal de radiação que afete o maior número de células neoplásicas, enquanto tenta minimizar a exposição dos tecidos normais adjacentes. O dano infligido pela administração de radiação leva a que as células cancerígenas cessem a sua reprodução, e assim, o tumor encolhe. As células cancerígenas possuem velocidade de multiplicação elevada, que é detetada pela radiação. Porém, para além das células cancerígenas, também alguns tipos de células normais possuem elevada capacidade de duplicação, por serem mais radiosensíveis. Isto promove a atuação da radiação também em células sãs. Beneficamente, as células normais proliferam relativamente mais lentamente do que as células cancerígenas, logo, possuem mais tempo para repararem os danos que sofrem; e as células cancerígenas, normalmente, não são tão

eficientes como as células normais nesta reparação, o que permite amplificar a sobrevivência dos tecidos normais relativamente aos tecidos carcinomatosos (Baskar et al., 2012; Freitas et al., 2011; Gomes et al., 2003; Sadeghi et al., 2010; Wong, 2013).

A RT tem vindo a ser utilizada como tratamento primário em todas as localizações do cancro da cabeça e do pescoço, sendo uma técnica bem tolerada por pacientes idosos com OCC. Ao longo do tempo, o diagnóstico precoce e os avanços na RT evidenciaram melhorias nas taxas de cura. A RT é um tratamento de eleição para os carcinomas da cavidade oral, da orofaringe e da hipofaringe precoces, mesmo como modalidade única de tratamento, por apresentar taxas de cura comparáveis às cirúrgicas, porém, com menor morbilidade. Todavia, o alcance da radiação a zonas como as glândulas salivares, mucosa oral e maxilares, é inevitável, resultando em problemas dentro da região (Cognetti et al., 2008; Gomes et al., 2003; Sadeghi et al., 2010; Vidal & Revoredo, 2010; Wong, 2013).

Muitas vezes, a distância entre o volume tumoral visível (GTV) e as estruturas críticas da região da cabeça e pescoço, como o nervo ótico, a espinal medula, o tronco encefálico e as glândulas salivares, é de poucos milímetros. Inicialmente a RT baseava-se apenas em imagens a duas dimensões, que consistiam na projeção de um feixe único de uma a quatro direções através de imagens radiológicas bidimensionais. Através desta técnica tornou-se extremamente difícil administrar elevadas doses de radiação aos tumores, que não induzissem elevadas doses aos órgãos sãos próximos. Depois, com a incorporação de cada vez mais complexas tecnologias, desenvolveu-se a RT com imagens a três dimensões. A introdução das técnicas de Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D-CRT) e Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT), no tratamento do HNC, com o fracionamento da dose, permitiram melhorar o controlo locorregional e diminuir a dose e toxicidade nos tecidos sãos. Estas técnicas são usadas para atingir exatamente os tecidos tumorais, alcançando todas as células cancerosas com doses de radiação suficientes e evitando as estruturas normais circundantes. Porém, é necessário melhorar a sobrevivência e diminuir os efeitos adversos destas terapêuticas (Nuyts, 2007; Ratko et al., 2014).

Comumente, na maioria dos pacientes com cancro da cabeça e pescoço, é utilizada diariamente uma dose de 2 Gray (Gy) por fração, 5 dias por semana, durante um período de 5 a 7 semanas, com uma dosagem total de 64-70 Gy. A dose total de radioterapia utilizada no caso de linfomas malignos é normalmente menor (Freitas et al., 2011; Wong, 2013).

Para diminuir os efeitos adversos da RT e melhorar a eficácia e efeito dos tratamentos, surgiram métodos de atuação, como a aceleração, que propõe a administração de radiação num período de tempo mais curto, e o hiperfracionamento, que propõe a administração de radiação fracionada em duas ou três doses de menor intensidade, são alternativas utilizadas para minimizar os efeitos colaterais causados pela RT. Por outro lado, também houve o desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas e a combinação da RT com radiosensibilizadores, com medicamentos citotóxicos e com terapias moleculares (Bourhis et al., 2005; Freitas et al., 2011; Nutting, 2016).

A RT pode ser administrada como terapia única ou concomitante com outras terapias. Se for utilizada como terapia neoadjuvante antes da cirurgia, a radiação visa encolher o tumor. Se for usada como terapia adjuvante após a cirurgia, a radiação visa destruir as células tumorais microscópicas que tenham sobrevivido (Baskar et al., 2012).

Vários parâmetros devem analisados no planeamento do tratamento radioterapêutico, de modo a maximizar o dano ao tumor, minimizando o dano aos tecidos sãos. Alguns destes fatores são a faixa e dispersão da radiação, o cálculo da perda da energia de radiação, a dose e a isodose da radiação, a transferência linear de energia (LET), a eficiência biológica relativa (RBE) e a relação do enriquecimento em oxigénio (OER). A LET representa a energia transferida por unidade de comprimento da pista de partículas carregadas, e quanto maior for, maior é a probabilidade de surgir interação biológica. A RBE é a proporção da dose de uma radiação de referência, determinada através da comparação com uma dose de radiação que produz a mesma resposta biológica. A RBE aumenta com o aumento da LET. A OER é a proporção de doses necessárias para produzir o mesmo efeito biológico com um determinado tipo de radiação na presença ou ausência de oxigénio, sendo que a resposta dos tecidos biológicos à radiação é superior em situação de aerobiose. Em radiação de baixa LET, a OER é superior (Sadeghi et al., 2010).

Para além das modalidades terapêuticas tradicionais, novos agentes têm sido desenvolvidos para que sejam direcionados ao tumor. Estes avanços foram conseguidos através do desenvolvimento de novas modalidades de tratamento de radiação e técnicas que continuem a melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com cancro. Melhorias na imagem e software de planeamento e de tratamento do cancro, assim como, o surgimento de estudos biológicos e de novas tecnologias de fornecimento de radiação, têm-

se revelado promissoras na obtenção de melhores resultados clínicos no tratamento do cancro e na minimização da toxicidade no organismo do paciente, promovendo a poupança de células e tecidos sãos. De modo geral, o tratamento do cancro da cavidade oral encontra-se em evolução, apresentando uma abordagem multidisciplinar, que garante ao paciente uma maior qualidade de vida. Atualmente, a RT é um dos ramos da medicina mais orientados para a tecnologia. A radiação ionizante permanece como uma das ferramentas mais eficazes na terapia da cura do cancro, fazendo uso de técnicas de planeamento a 3 dimensões e de técnicas imagiológicas de ponta, como a tomografia computadorizada (TAC), a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de positrões (PET). Estas metodologias melhoram a capacidade de identificar e delimitar os tumores, diferenciando-os dos órgãos adjacentes e determinando as doses máximas toleradas pelos mesmos (Baskar et al., 2012; Nutting, 2016; Vidal & Revoredo, 2010).

2.3.1.1. MODALIDADES E ATUALIZAÇÕES

Existem dois grandes grupos de fornecimento de radiação aos tumores. Eles são denominados de terapia por radiação interna e terapia por radiação externa. Independentemente do tipo de radioterapia escolhido, ambas as abordagens devem ser cuidadosamente planeadas, de modo a diminuir os perigos associados à terapêutica (Sadeghi et al., 2010).

2.3.1.1.1. TERAPIA DE RADIAÇÃO INTERNA

A terapia por radiação interna, também denominada de braquiterapia, é administrada no interior do organismo do paciente, através de fontes radioativas seladas ou não, que alcançam a região do tumor. Esta técnica permite uma melhor distribuição da dose de radiação relativamente a outros tratamentos, promovendo o controlo do alcance a tecidos sãos e a diminuição de efeitos nocivos nos mesmos, podendo ser utilizada como terapia única ou concomitantemente com outras (Baskar et al., 2012; Yamazaki et al., 2013).

A braquiterapia revelou-se bastante benéfica, tendo sido utilizada nos últimos 100 anos. A braquiterapia baseia-se no decréscimo da dose de radiação com o aumento da

distância do foco radioativo ao tumor. Assim, esta técnica aumenta a concentração da dose apenas na área do tumor, permitindo a administração de elevadas doses, em tempo reduzido de tratamento, preservando as células, tecidos e órgãos sãos próximos ao tumor, que são atingidos com baixas doses de radiação. Quando a fonte de radiação é implantada no interior da área tumoral, ela fica confinada a essa região, raramente afetando a função glandular. A lesão do tecido ósseo ocorre apenas quando a lesão tumoral dos tecidos moles está muito próxima do osso, porém, a dose total de radiação que incide nas estruturas ósseas continua a ser mínima (Feldman, 2014; Pelisser et al., 2008; Skowronek, 2013).

Nesta técnica a radiação provém de um implante, que permanece em contacto com os tecidos a serem tratados, durante o período de tempo necessário. Para isto são utilizados isótopos radioativos, que são elementos naturais, compostos por um núcleo muito instável, com capacidade de emitir energia sob a forma de partículas α , partículas β ou radiação γ , de forma natural. Estes materiais radioativos são implantados na região do tumor através de agulhas, com o auxílio de técnicas de TAC e ultrassom, sob a forma de pequenas sementes encapsuladas com titânio (Skowronek, 2013).

Os principais tipos de braquiterapia usados no tratamento do OCC são a braquiterapia de baixa dose (LDR-BT) e a braquiterapia de alta dose (HDR-BT). A LDR-BT corresponde à implantação permanente de fontes radioativas de baixa dose na região tumoral, que permanecem no organismo do paciente até ao final da sua vida. Estes implantes não são retirados, distribuindo constantemente baixas doses de radiação que permitem ao paciente viver uma vida praticamente sem restrições (Liu et al., 2013; Skowronek, 2013).

A HDR-BT é um tipo de braquiterapia em que implantes temporários fornecem elevadas doses de radiação durante períodos de tempo determinados, durante os quais estão no organismo do paciente. Isto permite diminuir o prazo de tratamento e evitar a exposição da equipa médica à radiação. Esta terapia tem sido muito utilizada no tratamento de inúmeros tipos de cancro ginecológico, da mama e da próstata. Esta técnica tem-se revelado benéfica relativamente à técnica de LDR-BT, apresentando melhores resultados na taxa de controlo local e sobrevida (Liu et al., 2013; Skowronek, 2013; Yamazaki et al., 2013).

Os radioisótopos de uso comum são o Iridio-192, Césio-131, Iodo-125, Paládio-103 e Estrôncio-90. O Iridio-192 é utilizado em LDR-BT. Certos radioisótopos que possuem semi-vidas curtas, como o Iodo-125, o Césio-131 e o Paládio-103, são maioritariamente

utilizados em sementes permanentes. A radiação β do Estrôncio-90 é utilizada na braquiterapia endovascular. Estas fontes radioativas podem ser implantadas de diferentes formas no organismo, podendo ser intersticiais, sendo colocadas dentro do tumor; intracavitárias, sendo colocadas próximas ao tumor, dentro de uma cavidade; superficiais sendo colocadas na pele; e intraoperatórias sendo colocadas diretamente no tumor. Na figura 14 podemos ver uma paciente com implantes de Irídio-192 (Saw, 2004).

No tratamento do cancro oral, a HDR-BT não tem sido amplamente utilizada devido à falta de experiência. A escassez de testes específicos com resultados a longo prazo dificulta a determinação do planejamento ótimo de doses e seu fracionamento. Por outro lado, a LDR-BT tem sido utilizada de um modo generalizado, em lesões T1-T2 N0M0 de carcinoma da língua, lábios, cavidade oral, mucosa oral, palato mole e trígono retromolar, entre outros. Assim, de forma a melhorar o uso da braquiterapia no tratamento de lesões da cabeça e pescoço, e perante todos os seus benefícios visíveis, torna-se essencial o desenvolvimento de novos tipos de radioisótopos e de estudos que explorem todas as suas potencialidades, assim como, todas as melhorias que podem ser implementadas (Feldman, 2014; Kovács, 2014; Liu et al., 2013; Skowronek, 2013; Yamazaki et al., 2013).

Porém, a braquiterapia deve ser utilizada com cautela e com um suporte técnico adequado. Erros na determinação do GTV, no software de planejamento, na distribuição das doses, nos dispositivos de remoção remota ou na qualidade e quantidade das fontes radioativas podem induzir problemas que pioram o prognóstico. No caso de pacientes com expectativa de vida inferior a 5 anos e com metástases distantes esta técnica terapêutica encontra-se contra-indicada (Liu et al., 2013; Skowronek, 2013).

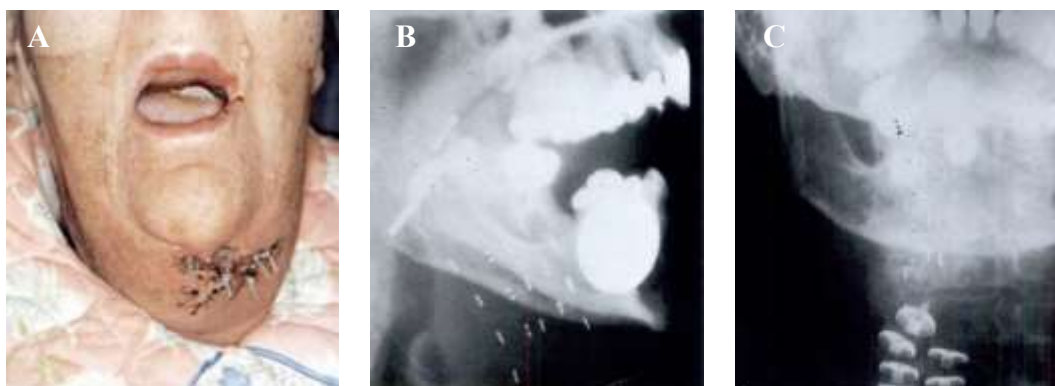


Figura 14 - A – Implante de Irídio-192 em carcinoma das células escamosas do pavimento da boca; B e C – Radiografias das sementes no local. Adaptado de Silverman, 2003

2.3.1.1.2. TERAPIA DE RADIAÇÃO EXTERNA

A terapia por radiação externa, também denominada de teleterapia ou de radioterapia de feixe externo (EBRT), é proveniente de um equipamento específico que emite energia externamente ao organismo do paciente e afastado deste. Esta fonte energética, normalmente, é um acelerador linear, que tem um funcionamento semelhante a um aparelho de raio-x. Apesar de a tecnologia envolvida na formação deste tipo de energia ser mais avançada, no final é também produzido um feixe controlado de radiação que incide no tumor do paciente em questão (Baskar et al., 2012; Vidal & Revoredo, 2010).

Nesta técnica o tratamento é, geralmente, efetuado cinco dias por semana, durante um certo número de semanas, que podem variar consoante a dose administrada e o tipo de tratamento necessário, determinados de acordo com o tipo de tumor. Sendo esta uma técnica radioterapêutica, usa raios de elevada energia direcionados para o tumor, de modo a danificar as células cancerígenas e, assim, impedir a sua reprodução (Baskar et al., 2012).

No procedimento de terapia por radiação externa, após testes e análises de planeamento, o tratamento é realizado por um terapeuta de radiação, utilizando máquinas de administração da EBRT e controlo e supervisão por computadores e sistemas de imagiologia (Yorke et al., 2011).

Este método de radioterapia convencional apresenta elevada eficácia para pequenos carcinomas da cavidade oral e consegue preservar tecidos normais. Porém, a principal desvantagem da técnica de teleterapia baseia-se no facto de atravessar as estruturas corporais doentes, mas também aquelas não afetadas pelo cancro e que se encontram sãs, podendo promover reações de toxicidade direta nos tecidos e causando prejuízos na sua integridade e função. O facto de os tecidos normais adjacentes ao cancro oral, como as glândulas salivares, estarem em risco de sofrer danos no tratamento com a EBRT torna a braquiterapia uma alternativa válida e de extrema importância (Gomes et al., 2003; Pelisser et al., 2008; Yamazaki et al., 2013).

O tratamento do cancro da cabeça e pescoço é de difícil planeamento, devido à anatomia do paciente, à extensão da região de tratamento e ao número de estruturas em risco. Para ultrapassar as dificuldades encontradas, foram desenvolvidas técnicas de RT por radiação externa, que incluem a Radioterapia Conformacional Tridimensional, a

Radioterapia de Intensidade Modulada, a Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT) e a Radioterapia com Feixe de Partículas (PBRT). Estas técnicas são altamente sofisticadas, permitindo originar ótimos resultados, principalmente a nível da proteção dos tecidos sãos. Porém, o número limitado de equipamentos adequados leva a que estas técnicas não sejam universalmente utilizadas (Herrassi et al., 2013; Ratko et al., 2014).

A Radioterapia Conformacional Tridimensional utiliza imagens anatómicas tridimensionais provenientes de tomografias computadorizadas, através das quais emite múltiplos feixes de radiação que convergem no local do tumor. Esta foi a primeira técnica que permitiu a utilização de TAC e RM nos sistemas de simulação e planeamento do tratamento, através da constante evolução computacional e imagiológica, que possibilitaram o fornecimento de feixes de radiação em variadas direções, de acordo com a conformação e dimensão do tumor, permitindo concentrar a dose de radiação neste e diminuir o dano causado pela radiação nos tecidos sãos. Em comparação com a radioterapia bidimensional, a 3D-CRT permite uma aplicação precisa da radiação diretamente no volume do tumor, permitindo a redução da exposição nos tecidos envolventes. Inicialmente esta técnica utilizava blocos metálicos muito densos para bloquear a radiação nas regiões de tecidos sãos adjacentes ao tumor. O desenvolvimento dos colimadores multi-folhas (MLC) substituiu os blocos metálicos de proteção, originando uma abordagem modulada com melhorias na administração da radiação e na proteção das estruturas sãs (Herrassi et al., 2013; Ratko et al., 2014; Roopashri & Baig, 2013; Yorke et al., 2011).

A Radioterapia de Intensidade Modulada é uma das mais recentes tecnologias radioterapêuticas, mais complexa do que a 3D-CRT, porém, também é considerada uma RT conformacional, visto que molda os feixes de radiação para que sejam projetados na região do tumor, fazendo uso de um planeamento tridimensional de tratamento. Esta técnica é a escolha ideal em 70 a 80% dos pacientes acometidos de cancro da cabeça e pescoço em estado avançado. A modulação da intensidade da radiação permite obter distribuições de dose muito variadas e precisas e pode ser feita recorrendo a várias metodologias, como colimadores multi-folhas, máquinas de tomoterapia ou através da Terapia de Arco Volumétrico Modulado (VMAT) (Bhide et al., 2012; Nutting, 2016; Ratko et al., 2014).

A modulação da intensidade da dose de radiação através da técnica de MLC pode ser realizada através de dois métodos: estático ou “step-and-shoot”, em que o colimador multi-

folhas subdivide os feixes de radiação, distribuindo a sua intensidade, num conjunto de menores segmentos, entre os quais o feixe de radiação se encontra desligado; e o modo dinâmico ou “sliding window”, em que a intensidade dos feixes de radiação é modulada pelo movimento independente das lâminas do MLC, que com variações na sua posição e velocidade, se moldam ao tumor, enquanto a máquina se move em redor do paciente. Esta técnica promove uma cobertura tumoral mais adequada numa única fase de tratamento e reduz a dose de radiação incidente em órgãos são adjacentes (Bhide et al., 2012; Lee & Le, 2008; Roopashri & Baig, 2013; Teoh et al., 2011).

As terapias de arco são as mais recentes formas de distribuição da radiação na IMRT, como tentativa de ultrapassar algumas das limitações relacionadas com a técnica fixa. Estas baseiam-se no fornecimento de radiação por rotação contínua da fonte, num ângulo de 360°. Isto permite a distribuição de doses muito conformes e eficientes, em reduzidos tempos de administração, com consequente redução da dose nas áreas do organismo não acometidas de cancro. Esta técnica faz uso de um método de verificação de posicionamento através de imagem (IGRT), antes e durante o tratamento, que garante uma observação mais exata do procedimento. Porém, o método de IGRT despende de mais tempo de ação e induz mais radiação no paciente. Estas desvantagens são ultrapassadas com as terapias de arco, visto que estas possuem menor tempo de administração e menor percentagem de radiação propagada no interior do organismo. Como exemplos temos a Tomoterapia e a Terapia de Arco Volumétrico Modulado (Bhide et al., 2012; Teoh et al., 2011).

A técnica de Tomoterapia apresenta-se como um meio inovador de fornecimento de radioterapia aos tecidos afetados por tumores, fornecendo melhorias na precisão do tratamento radioterapêutico. Esta técnica baseia-se no conceito de “slice-by-slice”, administrando a radiação de forma helicoidal, por “fatias”, fazendo uso de um acelerador linear que se move em redor do paciente e que promove a distribuição da dose por rotação contínua. A Tomoterapia combina o uso de colimadores controlados por imagens fornecidas por TAC, que permitem o controlo da administração antes, durante e após cada tratamento. Esta técnica fornece uma precisão única na administração do feixe de radiação, apresentando-se como uma técnica de adaptativa, em que a dose administrada é diariamente avaliada, sofrendo ligeiros ajustes quando necessários. A Tomoterapia promove, ainda, uma evasão conforme, preservando as estruturas sãs (Bhide et al., 2012; Teoh et al., 2011).

A Terapia de Arco Volumétrico Modulado é uma técnica recente de administração de radiação que permite a variação de três elementos aquando dessa administração. São eles a taxa de dose, a velocidade de rotação da unidade e a posição das folhas de MLC, que promove a modulação da intensidade do feixe. Em comparação com outras técnicas convencionais radioterapêuticas, a VMAT permite a realização rápida, exata e controlada do tratamento radioterapêutico, através de uma única rotação da unidade, proporcionando uma distribuição tridimensional da dose, com a cobertura ideal do volume de tumor, a poupança das regiões sãs e a redução do tempo total de tratamento. O uso clínico de VMAT está em crescente evolução em vários países (Bhide et al., 2012; Teoh et al., 2011).

A delimitação precisa do tumor na técnica de IMRT é imprescindível devido à diminuição da dose no limite entre o tumor e os tecidos sãos adjacentes. A cobertura do tumor aquém da necessidade origina problemas marginais por falta de tratamento em zonas que ficam fora da área coberta pela TAC. A cobertura em excesso, para além do tumor, origina a incidência de radiação em tecidos normais. A delimitação precisa do tumor deve englobar análises clínicas e radiográficas que auxiliam na determinação do plano de tratamento adequado. As técnicas de fusão da imagem da RM e da tomografia por emissão de positrões melhoram a precisão da delimitação da zona a tratar (Lee & Le, 2008).

A técnica de IMRT é uma das técnicas mais avançadas relativamente à radioterapia tridimensional da qual deriva, com características vantajosas na terapêutica na região da cabeça e pescoço. Esta técnica garante a modulação da intensidade do feixe de radiação, permitindo uma otimização computadorizada da intensidade de múltiplos feixes que induzem doses diferentes consoante os alvos. Isto permite atingir o tumor, evitando a incidência de radiação nos tecidos vitais envolventes, como o nervo ótico, a mucosa do aparelho digestivo, a espinal medula e as glândulas salivares; permite a realização do tratamento apenas numa fase única; e possibilita o fornecimento de várias doses de radiação consoante a área e o estadio da doença. Estudos afirmam ainda que em comparação com a radioterapia convencional no HNC, o tratamento com IMRT promove uma redução significativa da xerostomia um ano após o tratamento. A IMRT apresenta menor ação nos músculos orais e da hipofaringe, o que promove melhorias na deglutição, reduzindo a disfagia induzida pela radiação. Porém, apesar da radioterapia computadorizada ser o tratamento ideal no caso de pacientes com tumores na região de cabeça e pescoço, esta

tecnologia não se encontra disponível em muitas clínicas, devido a fatores económicos e técnicos (Bhide et al., 2012; Nuyts, 2007; Pelisser et al., 2008; Roopashri & Baig, 2013).

A técnica de SBRT é outro tipo de RT conformacional 3D, administrada de modo fracionado. Esta permite a administração de elevadas doses de radiação, direcionadas ao tecido cancerígeno, num menor número de sessões de tratamento. É também utilizado o método IGRT para verificação do posicionamento através de imagem, associado a um sistema de fixação adequado ao corpo do paciente. Então, são induzidos múltiplos feixes de radiação de baixa dose que convergem e originam uma elevada dose de radiação que incide na região do tumor de modo muito localizado, eficaz e preciso. A SBRT tem algumas características próprias que a tornam bastante positiva: reproduz de forma precisa a localização dos tumores, é guiável por imagem e permite o tratamento em poucas frações. O seu sucesso baseia-se na utilização de técnicas terapêuticas de ponta e na supervisão imagiológica do processo. No caso do HNC, o tratamento é multifatorial, podendo englobar cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O desenvolvimento de técnicas como a SBRT, são apoiadas pela literatura atual para o tratamento primário ou recorrente de cancros da cabeça e pescoço em casos de lesões inoperáveis e que não suportem os tratamentos convencionais (Amini et al., 2014; Ratko et al., 2014; Roopashri & Baig, 2013; Yorke et al., 2011).

Os pacientes idosos geralmente apresentam múltiplos problemas sistémicos e funcionais, associados a questões económicas e sociais que influenciam a escolha do tipo de tratamento. A técnica de SBRT é uma técnica efetiva, conveniente e tolerante que tem sido comumente utilizada no tratamento deste grupo de pacientes, quando acometidos de HNSCC. Na figura 15 é possível observar um paciente idoso acometido de carcinoma das células escamosas no lábio inferior (Amini et al., 2014).



Figura 15 - Paciente com carcinoma das células escamosas no lábio inferior. A – antes do tratamento; B – 15 dias após SBRT; C – 74 dias após SBRT. Adaptado de Amini et al., 2014

A técnica de PBRT tem vindo a desenvolver-se cada vez mais. Esta é outra técnica conformacional 3D que utiliza partículas energeticamente carregadas para produzir feixes de radiação que incidem nos tumores. O tipo de partícula varia, podendo ser utilizados prótons, neutrões e iões de carbono, que se revelaram ferramentas perfeitas no tratamento de tumores profundos, localizados junto a órgãos vitais ou resistentes aos outros tratamentos radioterapêuticos. Porém, o custo da técnica de PBRT permanece muito elevado. O desenvolvimento de novas infra-estruturas, designs e técnicas podem traduzir-se na redução dos custos envolvidos no tratamento, de forma a generalizar o uso desta técnica que se tem verificado tão benéfica e eficaz (Ratko et al., 2014; Roach III et al., 2016).

Na técnica de Radioterapia com Feixe de Neutrões (NRT) a radiação é proveniente de neutrões com massa e sem carga, quando comparados com os raios-x, raios gama e raios de prótons. Os neutrões foram as primeiras partículas a serem utilizadas na RT clínica. A radiação é composta por raios de neutrões com elevada energia, elevado LET e baixa OER, que atuam nos núcleos atômicos de células-alvo. Estes fatores levaram os médicos a acreditar que estas partículas apresentam benefício clínico na terapêutica contra o cancro. A principal vantagem desta técnica baseia-se na sua efetividade mesmo na ausência de oxigénio, enquanto a radiação convencional depende de oxigénio para causar danos nas células cancerígenas, o que muitas vezes influencia a qualidade do tratamento, visto que a região central dos tumores é, comumente, deficiente em oxigénio. Esta técnica é benéfica no caso de tumores inoperáveis das glândulas salivares e no caso de doenças ósseas malignas, porém ainda existem relativamente poucos estudos acerca do papel desta terapêutica no tratamento de doenças malignas da cabeça e pescoço, quer ao nível de efeitos adversos orais e sistémicos e protocolos de administração, quer ao nível da sua toxicidade e custos, que diminuíram a pesquisa contínua e levaram ao fecho da maioria dos centros clínicos de realização deste tratamento. A quantidade limitada de estudos randomizados, específicos para o cancro das glândulas salivares, levou à diminuição das recomendações da NRT para este cancro (Pfster et al., 2015; Roopashri & Baig, 2013).

A técnica de Radioterapia com Feixe de Prótons (PRT) é a forma mais recente de radiação de feixe de partículas utilizada para tratar o cancro. A radiação que usa é proveniente de prótons sem qualquer massa ou carga, quando comparados com os raios-x e raios gama. A utilização de prótons traz a vantagem de orientarem a sua conformação de

acordo com a forma do tumor, o que lhes permite administrar elevadas doses de radiação, sem o aumento de toxicidade, danos ou efeitos adversos nos tecidos vizinhos. Esta técnica permite uma deposição mais exata da radiação junto à localização do tumor, devido ao seu perfil de absorção único nos tecidos. A precisão e eficácia desta técnica tornam a terapia com prótons muito útil no tratamento de tumores pediátricos e tumores adultos próximos de órgãos vitais, como o cérebro, cabeça, pescoço, espinal medula, coração ou pulmões, onde a poupança máxima do tecido sã é crucial. Na região da cabeça e pescoço, a terapia com prótons tem sido utilizada no tratamento de cancros não ressecáveis, cancros orofaríngeos, tumores naso-sinusais, melanomas mucosos e sarcomas da base do crânio (Baskar et al., 2012; Pfster et al., 2015; Ratko et al., 2014; Roopashri & Baig, 2013; Zargarzadeh, 2013).

A técnica de Radioterapia com Iões de Carbono (CIRT) apresenta elevada LET e elevada RBE, o que permite, através do efeito do pico de Bragg, a aplicação direta e precisa de danos extremos nas células tumorais, poupando os tecidos sãos. Na figura 16 é possível observar a esquematização da diferença de administração de radiação de raios-X e de feixes de iões de carbono. A radiação administrada na CIRT pode ser feita a partir de feixes estreitos que permitem a deposição de energia altamente localizada em qualquer região do tumor. A radiação com iões de carbono fornece uma quantidade de energia superior por unidade de comprimento, ou seja, tem maior LET, do que as radiações de prótons ou fótons. Devido à RBE elevada, calcula-se que a radioterapia com iões de carbono seja ideal para o tratamento de tumores comumente considerados resistentes às RT convencionais. A terapia com iões de carbono pode ser usada concomitantemente com outras técnicas, como antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor ou imediatamente após esta. No caso do tratamento de tumores da cabeça e pescoço, a RT por iões de carbono revelou-se benéfica no tratamento de carcinomas avançados das células não escamosas, provenientes dos seios perinasais, cavidade nasal e oral, glândulas salivares e faringe. Estudos revelaram, ainda, o benefício desta técnica no tratamento de melanomas mucosos, carcinomas adenóides císticos e condrossarcomas da base do crânio. A segmentação de órgãos vitais críticos, como a espinal medula ou nervos óticos pode ser monitorizada através de tomografia por emissão de positrões. Porém, novos estudos são necessários para reafirmar a eficácia e a toxicidade a longo prazo (Ohno, 2013; Pfster et al., 2015; Zargarzadeh, 2013)

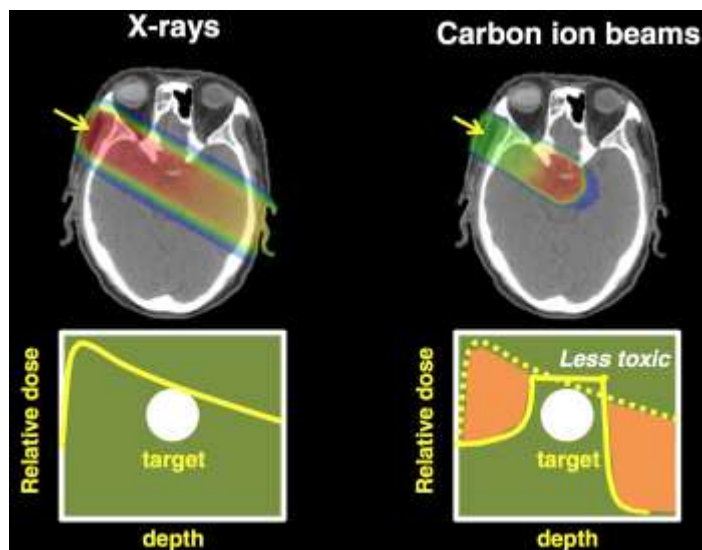


Figura 16 - Distribuição de radiação de raios-X e feixe de iões de carbono. Adaptado de Ohno, 2013

Tanto a terapêutica com prótons como a terapêutica com iões de carbono penetram nos tecidos em profundidade. A dose de prótons ou de iões de carbono apresenta uma queda rápida e acentuada, imediatamente após o pico de ionização de Bragg. Esta característica, não existente na terapia de neutrões, revela benefícios no tratamento, visto que pode ser modulada de forma a que o pico seja direcionado a penetrar na região do tumor, minimizando a dose em tecidos sãos imediatamente adjacentes. No caso da terapêutica com prótons a LET é baixa, enquanto nos iões de carbono a LET é elevada. Os iões de carbono são independentes do oxigénio, contrariamente aos prótons e possuem uma capacidade diminuída de reparação de danos (Ohno, 2013; Pfster et al., 2015; Zargarzadeh, 2013).

2.3.1.2. COMPLICAÇÕES

As complicações orais que podem surgir nos tecidos sãos, por influência da radiação proveniente do tratamento antineoplásico, são as preocupações mais relevantes na determinação da dose aplicada no tratamento radioterapêutico, visto que surgem em cerca de 90% dos pacientes portadores de cancro da cabeça e pescoço. A dose tolerável de radiação que um tecido suporta antes que nele surjam complicações severas varia entre 20 a 70 Gy (Arisawa et al., 2005; Yorke et al., 2011).

Os avanços na radioterapia promoveram um aumento das taxas de cura para muitas doenças malignas da região da cabeça e pescoço. Porém, o facto de as células da cavidade oral apresentarem elevada capacidade mitótica e relativamente baixa radiorresistência, induz a comum afeção destas células aquando do tratamento radioterapêutico, promovendo-se o desenvolvimento de efeitos adversos por exposição a elevadas doses de radiação, afetando zonas orais como as glândulas salivares, papilas gustativas, membranas mucosas, osso, dentes, articulação temporomandibular (ATM) e musculaturas envolventes. Estas complicações manifestam-se durante ou após a conclusão da terapia e ocorrem pela ação da radiação ionizante nos tecidos sãos da região (Tolentino et al., 2009; Wong, 2013).

O tipo de efeito colateral depende da idade e género do paciente, da localização e extensão do tumor, da duração do tratamento e forma de administração e da dose e poder de penetração da radiação. Estes efeitos podem ser agudos quando surgem durante o tratamento ou crónicos/tardios quando surgem após este ter terminado. Estudos confirmam que os efeitos colaterais mais comuns são a xerostomia, as náuseas e a mucosite. A aceitação de um dado efeito adverso depende da sua gravidade, por exemplo, a xerostomia permanente é considerada como uma complicação aceitável na cura ou controlo do cancro da cabeça e pescoço. Porém, complicações mais graves podem surgir, como dor, infeções bacterianas e fúngicas, disgeusia, disfagia, cárie de radiação, osteoradionecrose, ulceração e necrose da mucosa oral, fibrose dos tecidos, *trismus* e perda de cabelo. Na figura 17 é possível observar alguns destes efeitos adversos. Estas complicações afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Todavia, ações de vigilância das lesões por parte do médico dentista e restantes membros da equipa de tratamento e uma boa higiene oral, por parte do paciente, tendem a prevenir ou, pelo menos, a diminuir a

incidência e gravidade destas lesões (Arisawa et al., 2005; Bourhis et al., 2005; Sankaranarayanan et al., 2015; Tolentino et al., 2009; Wong, 2013; Yorke et al., 2011).



Figura 17 - A - Mucosite; B - Cáries Rádio-induzidas; C e D - Fibrose dos tecidos, causa de dispneia, linfedema e disfagia; E - Osteoradionecrose; F - Trismus. Fotografias cedidas pelo Professor Doutor Carlos Zagalo

2.3.2. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia baseia-se na utilização de fármacos denominados de agentes quimioterapêuticos, que são usados com o intuito de induzir uma toxicidade seletiva nas células tumorais e, assim, tratar pacientes com doença oncológica. Todas as células cancerígenas devem ser expostas a uma dose suficiente de fármaco, durante um determinado período de tempo, para que este seja capaz de as destruir (Wong, 2013).

Os agentes quimioterapêuticos atuam através da análise das diferenças cinéticas entre as células normais e as células malignas, agindo maioritariamente nas células que possuem elevadas taxas de divisão. Estes funcionam através da afeção de enzimas ou substratos enzimáticos que atuam na síntese do DNA, o que promove alterações ao nível da divisão celular. Como os tecidos afetados pelo cancro são compostos por células com uma rápida síntese de DNA, então, os agentes quimioterapêuticos são específicos para este grupo celular, sendo que as células malignas serão mais rapidamente destruídas do que as células sãs. Porém, algumas células sãs, como as células da espinal medula, da mucosa oral e gastrointestinal, dos folículos pilosos e da pele, possuem também elevada capacidade proliferativa, sendo, comumente, severamente afetadas (Ogle & Nikoyan, 2013)

Os agentes quimioterapêuticos, que podem ser únicos ou múltiplos, podem ser de natureza citostática ou citotóxica, evitando a reprodução célere de células malignas. Contrariamente à cirurgia e à RT, a QT tem a capacidade de alcançar o cancro metastático, não sendo limitada a regiões específicas do organismo (Wong, 2013).

A QT pode ser classificada, relativamente aos seus objetivos, em: curativa, que tenta controlar o crescimento do tumor e cuja função no cancro da cavidade oral não se encontra bem determinado; adjuvante, que é administrada após o tratamento primário, para reduzir o risco de recorrência e de metastização, esterilizando células residuais; neoadjuvante ou de indução, que é usada previamente à terapia definitiva com o objetivo de maximizar o sucesso desta e de determinar o prognóstico da doença para selecionar o método de tratamento definitivo mais eficaz; e paliativa, sem finalidade curativa, cujo objetivo é melhorar a qualidade de vida do paciente com doença em estado avançado, recorrente ou metastático e quando as restantes terapias são ineficientes (Cognetti et al., 2008; Gomes et al., 2003; Ogle & Nikoyan, 2013).

A utilização de QT sistêmica no tratamento do cancro da cabeça e pescoço tem aumentado ao longo dos últimos 15 anos, devido à evidência da sensibilidade do HNSCC a vários agentes quimioterapêuticos. Assim, os fármacos utilizados no tratamento de câncros da cavidade oral e dos câncros orofaríngeos sofreram crescentes desenvolvimentos, que permitiram a sua administração por via intravenosa ou oral e, por conseguinte, o rápido alcance da corrente sanguínea, atingindo facilmente o cancro localizado nos órgãos da região da cabeça e pescoço (Gomes et al., 2003; Ogle & Nikoyan, 2013).

Os agentes quimioterapêuticos mais eficazes no tratamento do cancro oral incluem a cisplatina, 5-fluorouracilo, carboplatina, metotrexato, taxanos e bleomicina. Estes agentes podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com outras terapêuticas e a sua ação nos tecidos depende da sua taxa de resposta (Gomes et al., 2003, Ogle & Nikoyan, 2013).

Apesar de bons resultados a curto prazo, a QT por via intravenosa raramente foi sustentada, devido à falta de respostas positivas permanentes e devido à elevada taxa de complicações. Estes fatores induziram o abandono desta técnica como tratamento único definitivo. A partir daí, foram feitas pesquisas para estimular a utilização da QT de indução, adjuvante ou concomitante com RT, no tratamento do OCC (Cognetti et al., 2008).

A criação de QT cada vez mais ativas e menos tóxicas para utilização na prática clínica foi acompanhada por melhorias no tratamento cirúrgico do HNC, que permitiram evitar a dissecação cervical radical e debilitante, induzindo a preservação máxima dos órgãos vitais são adjacentes aos tumores, com preservação da voz e novas técnicas de reconstrução da língua, mandíbula, faringe e laringe. Estes avanços permitiram melhorar a funcionalidade sem comprometer a eficácia e diminuir as taxas de metastização à distância (Gomes et al., 2003; Ogle & Nikoyan, 2013).

2.3.2.1. COMPLICAÇÕES

Todos os agentes quimioterapêuticos, incluindo os mais recentes, apresentam uma multiplicidade de efeitos colaterais nocivos agudos e tardios. Apesar de promoverem toxicidade seletiva, estes agentes anticancerígenos não apresentam elevada especificidade, visto que também atuam em células normais das mucosas que possuam um ciclo celular acelerado (Gomes et al., 2003; Ogle & Nikoyan, 2013; Wong, 2013).

Um dos efeitos colaterais mais rápidos e graves que surgem nos pacientes tratados com QT é a mielodepressão, que comumente origina anemia, leucopénia, trombocitopénia ou pancitopenia. Estes efeitos levam a que os doentes oncológicos necessitem de monitorização constante, para que só voltem a realizar um novo ciclo de QT quando ocorrer a recuperação medular (Ogle & Nikoyan, 2013; Rodrigues, 2007).

Outro efeito adverso importante é a alopecia, que surge cerca de 3 a 6 semanas após a primeira administração de alguns agentes quimioterapêuticos, nomeadamente a ciclofosfamida, epirrubicina e doxorrubicina. Apesar da reversibilidade deste efeito e de não colocar em risco a vida do paciente, é considerado um dos efeitos que mais afeta os pacientes, devido à influência que tem na sua auto-estima, sendo muitas vezes o primeiro sinal visível de que o paciente apresenta cancro (Ogle & Nikoyan, 2013; Rodrigues, 2007).

Dentre os restantes efeitos causados pela QT, são comumente observáveis lesões ao nível do sistema gastrointestinal, que influenciam negativamente a qualidade de vida destes pacientes. Entre elas surgem as lesões de eritema, mucosite, fibrose dos tecidos moles, osteoradionecrose e ulcerações que variam desde locais até a perda total do epitélio oral, com hemorragia, dor intensa, desconforto, alterações no paladar e deglutição. Surge também diarreia, náuseas e vômitos, devido ao potencial emetizante dos agentes quimioterapêuticos. A xerostomia é um efeito adverso menos frequente que quando surge é geralmente reversível. O sangramento intra-oral é um efeito colateral que pode ser espontâneo, induzido por trauma ou ejetado da patologia. A QT pode, ainda, provocar efeitos neurológicos, como sonolência, cefaleias, paralisia motora, convulsões e depressão; e efeitos cardiovasculares por falência do miocárdio e hipotensão (Arisawa et al., 2005; Gomes et al., 2003; Ogle & Nikoyan, 2013; Rodrigues, 2007; Wong, 2013).

2.3.2.2. ATUALIZAÇÕES

Nos últimos anos, a QT sistêmica tem sofrido inúmeras pesquisas que levaram ao seu uso mais frequente no tratamento do cancro da cabeça e pescoço avançado, principalmente quando associada à RT, visto que permite aumentar os seus efeitos. Estes estudos constantes procuram melhorar os resultados através do desenvolvimento de novos fármacos quimioterapêuticos mais eficazes na atividade anti-cancerígena intrínseca, mas também, através de melhorias funcionais nos fármacos já existentes (Bernardo & Nunes, 2010; Sambargi et al., 2012).

Inicialmente, a QT baseava-se na utilização de um único agente quimioterapêutico antes do tratamento local definitivo. Depois percebeu-se que o sucesso da QT dependia da combinação entre um conjunto de fármacos com mais benefícios em terapêutica sinérgica. A introdução de novos agentes quimioterapêuticos e as suas combinações, juntamente com o uso concomitante da QT e RT hiperfracionada, permitiu direcionar os tratamentos e melhorar as opções de tratamento disponíveis, com o ideal de preservar os órgãos sãos e promover melhores taxas de cura. Para além do tratamento local definitivo em tumores de fase IV avançados ou recorrentes foi aplicada a QT paliativa (Sambargi et al., 2012).

Assim, surgiram novos termos, como a QT de indução, a Quimioradioterapia (QRT), a Poliquimioterapia e a Terapêutica com Agentes Biológicos. A QT de indução ou neoadjuvante, baseia-se na administração de fármacos quimioterapêuticos a tumores não tratados e bem vascularizados, ou seja, previamente a qualquer outra modalidade terapêutica combinada ou isolada. Esta técnica é benéfica, visto que reduz o risco de metastização à distância, melhora a probabilidade de preservação dos órgãos sãos, promove a diminuição da dimensão dos tumores antes do tratamento definitivo e aumenta a sensibilidade celular ao tratamento que se seguirá. Contudo, esta técnica terapêutica não é o padrão geral de atendimento, visto que alguns estudos afirmam que a QT de indução retarda o uso concomitante de RT e porque a toxicidade da QT de indução pode impedir a administração da dose adequada de QT e radiação durante a terapia concomitante (Bernardo & Nunes, 2010; Sambargi et al., 2012).

A QT concomitante com RT apresenta efeitos terapêuticos melhorados em pacientes com HNSCC irrecutíveis ou em situações em que a cirurgia está contra-indicada. Alguns

dos agentes quimioterapêuticos utilizados na QRT, como a cisplatina, têm como função central a radiosensibilização da região tumoral e não tanto uma função quimioterapêutica isolada. De modo geral, a QRT permite melhorar o controlo do crescimento local e loco-regional do tumor, a conservação dos órgãos vitais sãos e a sobrevivência. Porém, os efeitos adversos, quer agudos, quer tardios, que os pacientes sofrem são potenciados pelo uso concomitante das duas terapêuticas (Bernardo & Nunes, 2010; Sambargi et al., 2012).

A Poli-quimioterapia baseia-se na utilização de múltiplos fármacos, que induzem respostas celulares tumorais bastantes mais eficazes do que a utilização de um único agente quimioterapêutico. A ação sinérgica dos vários agentes quimioterapêuticos permite afetar populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, promovendo, superiores e mais eficazes taxas de resposta (Bernardo & Nunes, 2010; Gomes et al., 2003).

A Terapêutica com Agentes Biológicos ou Terapia-alvo é especificamente direcionada para o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O EGFR faz parte da família Erb/HER de recetores transmembranares de tirosina-quinase (TKI). Aquando da ativação destes recetores, ocorre a ativação de várias vias de sinalização que irão promover a divisão celular e a angiogénese das células malignas. A ativação do EGFR induz também a ativação do gene Src que promove a capacidade invasiva das células tumorais. No caso do HNSCC, o EGFR apresenta uma expressão exacerbada, verificando-se em cerca de 90% dos tumores relatados. Quanto maior é a sua expressão, pior é o prognóstico clínico, com a consequente diminuição da taxa de sobrevivência. A compreensão da via de transdução de sinal do EGFR desempenha um papel importantíssimo no tratamento do cancro. O efeito anti-tumoral dos inibidores do EGFR deve-se à inibição da proliferação celular. Verificou-se que estes agentes atuam de forma indireta na inibição das reparações do DNA, o que reitera a sua eficácia na destruição das células cancerígenas. Porém, esta inibição da reparação do DNA não é específica para as células tumorais, afetando muitas vezes células sãs (Bernardo & Nunes, 2010; Huang & O'Sullivan, 2013; Sambargi et al., 2012).

Existem algumas vias de tratamento baseadas nas constatações anteriores. Uma das vias baseia-se na utilização de anticorpos anti-EGFR na superfície celular, que irão interferir com a ativação do EGFR. O Cetumixab foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado anti-EGFR a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento do HNSCC. Outra via de tratamento relaciona-se com os inibidores das tirosina-

quinases específicos para o EGFR, que se ligam a este na região intra-citoplasmática, interferindo com a transmissão de sinal para o núcleo. No caso do HNSCC existem 2 inibidores das TKI, de administração oral: o Gefitinib e o Erlotinib. Existem outras vias de tratamento que devem ser analisadas para futura aplicação. Uma delas baseia-se na análise da desregulação das Src quinases. Quando estas estão normais são parte integrante de funções celulares. Porém, quando se encontram desreguladas influenciam a carcinogénese e o desenvolvimento e metastização dos tumores. Nos HNSCC, a ativação do EGFR estimula a ativação das Src quinases. Atualmente, não é conhecido nenhum inibidor específico das Src quinases. O Dasatinib utilizado na inibição das quinases PDGFR, cKit e BCR-abl na leucemia mieloide crónica está, atualmente, a ser analisado para aplicação nas Src quinases. O conceito de angiogénese deve ser também avaliado. Os tecidos tumorais apresentam elevada capacidade de formação de novos vasos sanguíneos, que irão suportar o seu crescimento. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é originado pelo tumor e apresenta uma função preponderante na manutenção dos vasos sanguíneos neoformados. O anticorpo monoclonal Bevacizumab que tem a capacidade de inibir a formação de novos vasos sanguíneos tumorais tem sido utilizado em tumores da mama, colo-retais e do pulmão. A utilização combinada de Bevacizumab com Erlotinib ou Cetuximab encontra-se a ser estudada para aplicação em tumores da cabeça e pescoço (Bernardo & Nunes, 2010).

Várias abordagens terapêuticas têm sido estudadas para o tratamento do HNSCC com a administração dos fármacos diretamente na região tumoral. Isto permite uma melhor resposta terapêutica com efeitos adversos menos graves. Uma destas técnicas é a QT intra-lesional que permite a injeção do fármaco diretamente no tumor. Os avanços na preparação dos fármacos para esta técnica permitiram a sua permanência no tumor, sem se espalharem para órgãos adjacentes. Outra abordagem recente é a QT intra-arterial, que se baseia na injeção dos fármacos diretamente nas artérias de alimentação do tumor, o que permite o alcance de uma quantidade ideal da droga à localização do tumor (Barasch et al., 2004).

2.3.3. IMUNOTERAPIA

2.3.3.1. ASPETOS GERAIS

O cancro é uma patologia que provoca elevadas taxas de mortalidade nos pacientes afetados por ele. Existem inúmeras modalidades de tratamento para o tratamento de patologias malignas, porém, a maioria delas são demasiado agressivas, como por exemplo a ressecção cirúrgica com linfadenectomia extensa, RT e QT. Apesar de diminuírem a percentagem de recidiva de alguns tipos de cancro, os clones que surgem após o tratamento primário podem originar-se mais resistentes do que os iniciais, dificultando a terapêutica. Assim, a investigação e desenvolvimento de novas modalidades de tratamento, como a imunoterapia anti-cancerígena, revelou-se muito benéfico para a melhoria do prognóstico e qualidade de vida dos pacientes portadores destas patologias. A ativação do próprio sistema imunológico do doente contra o cancro revelou-se bastante eficaz. A exploração de novas técnicas imunoterapêuticas tem permitido ampliar a resposta imune própria do organismo, de forma a ultrapassar a imunossupressão criada pelos tumores (Srivatsan et al., 2014).

Existem três tipos de células apresentadoras de antígenos (APC): células dendríticas (DC), macrófagos e linfócitos B. Quando estas células se deparam com antígenos invasores, captam-nos por fagocitose ou endocitose, e fragmentam-nos em péptidos que são movidos para a sua superfície celular, onde serão reconhecidos por recetores das células T. Assim, quando surge a correspondência entre a célula T e o antígeno expresso na superfície das APC, a célula T é ativada e inicia a produção de agentes químicos que irão promover a destruição das células cancerígenas. É com base nestes conceitos e na compreensão do funcionamento do sistema imunológico do organismo que a imunoterapia se desenvolveu como tratamento anti-cancerígeno (Graff & Chamberlain, 2015).

Assim, verificou-se que a imunoterapia anti-cancerígena se baseia na alteração do sistema imune do paciente, de modo a induzir neste, respostas imunes anti-tumorais. Este tratamento depende da hipótese de que o organismo é capaz de recorrer ao seu sistema imunológico para suprimir a progressão de neoplasias malignas espontâneas através da eliminação de células malignas durante o processo de vigilância imunológica (Bauml et al., 2016; Dogan et al., 2017; Farkona et al., 2016).

Apesar de o sistema imunológico conseguir detetar alterações na estrutura proteica a nível atómico, as células cancerígenas conseguem camuflar-se perante o reconhecimento imunológico que levaria à sua destruição, através do desenvolvimento de múltiplos mecanismos de resistência, como a indução de tolerância, a evasão imune local e a interrupção sistémica da sinalização das células T, que reduzirão as respostas imunitárias anti-tumorais, pela combinação de um conjunto de alterações genéticas e epigenéticas que induzem a imortalidade das células cancerígenas. Outra das características das células tumorais é a formação de neoantígenos específicos para este tipo de células. Esta característica é um alvo ideal da imunoterapia porque permite detetar células neoplásicas através do sistema imune, direcionando-as à sua destruição. Assim, o desenvolvimento de neoplasias resulta da proliferação das células neoplásicas eficazes na supressão da resposta imune do organismo, portanto, menos imunogénicas e mais resistentes à apoptose. Por esta razão, muitas outras técnicas terapêuticas têm sido estudadas para eliminar as células neoplásicas (Farkona et al., 2016; Xie et al., 2017).

A imunoterapia contra os cancros atualmente existentes inclui várias abordagens, entre elas o desenvolvimento de agentes que consigam ativar o sistema imunológico para reconhecer e matar células tumorais, mas também, a estimulação de mecanismos efetores que contrariem os mecanismos supressivos induzidos pelas células cancerígenas. Nos últimos tempos a imunoterapia revelou-se uma importante alternativa terapêutica, sendo, atualmente, a primeira escolha em muitos casos (Arruebo et al., 2011; Farkona et al., 2016).

A imunoterapia divide-se em dois grupos: imunoterapia ativa e imunoterapia passiva. A imunoterapia ativa atua pela estimulação do sistema imune na produção de respostas perante tumores. Estas formas de medicação são produzidas em laboratório, por examinação específica das células tumorais, para determinação dos antígenos tumorais específicos que o sistema imune do organismo irá reconhecer e atingir. Como exemplo desta terapêutica temos as vacinas e as citoquinas. Por outro lado, a imunoterapia passiva atua fornecendo ao organismo anticorpos terapêuticos, produzidos *in vitro*, que o irão auxiliar no combate ao cancro, sem, no entanto, o estimularem a responder ativamente. Como exemplo desta terapêutica temos os inibidores dos *checkpoints* imunes e a terapia celular adotiva. Na figura 18 é possível observar o espectro de imunoterapias anti-cancerígenas disponíveis (Farkona et al., 2016; Turksma et al., 2013).

Strategy	Basic mechanism and major advantages	Major disadvantages	Reference
Cytokines			
IL-2	-Stimulates the host's immune system	-Low response rates -Significant risk of serious systemic inflammation	[1]
IFN- α	-Stimulates the host's immune system -Durable responses from a small subset of melanoma patients	-Low response rates -High-dose toxicity	[1]
Cell-based therapies			
Vaccines	-Stimulates the host's immune system -Minimal toxicity (e.g., significant IT) -Administered in the outpatient clinic	-Lack of universal antigens and ideal presentation patterns lead to poor efficacy and response	[6]
Adoptive cellular therapy	-Circumvents the lack of breaking tolerance to tumor antigens -Produces a high activity in effector T cells -Lymphodepleting conditioning regimen prior to IT infusion enhances efficacy -Genetic T cell engineering (transfer of IL-2, tumor-infiltrating antigen)	-Restricted to melanoma -Safety issues, serious adverse effects, and lack of long-lasting responses in many patients -Requires time to develop the desired cell population	[5, 27, 88, 89-94, 95-103]
Immune checkpoint blockade			
Anti-CTLA-4 monoclonal antibodies	-Unblocks pre-existing antitumor T cell responses and possibly triggers new -Enhances patient antitumor responses -Prolongation of overall survival	-Only a relatively small fraction of patients obtain clinical benefit -Severe immune-related adverse events have been observed in up to 35% of patients	[5, 13, 36, 77]
Anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies	-Superior clinical responses which are often long-lasting -Therapeutic responses in patients within a broad range of human cancers -Reduced toxicity compared to anti-CTLA-4 antibodies	-Only a relatively small fraction of patients obtain clinical benefit	[2, 34, 90]
Combination immunotherapy (immune checkpoint blockade as the backbone)	-Improvement of antitumor responses/immunity	-May lead to increase in the magnitude, frequency, and onset of side effects	[5, 10]

IL-2, interleukin 2; IFN- α , interferon alpha; CTLA-4, Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; PD-1, Programmed cell death protein 1; IT, Tumor-infiltrating antigen

Figura 18 – Espectro de imunoterapias anti-cancerígenas disponíveis. Adaptado de Farkona et al., 2016

2.3.3.2. IMUNOTERAPIA ATIVA

2.3.3.2.1. VACINAS

Ao longo dos tempos, a vacinação tem demonstrado ser uma terapêutica benéfica e valiosa na prevenção de doenças fatais causadas por bactérias e vírus. Porém, o cancro tem superado as doenças infecciosas e surgiu a necessidade urgente de criar formas efetivas de prevenção para este flagelo (Lollini et al., 2006).

A maioria dos tumores deve-se à exposição a agentes carcinogénicos exógenos, razão pela qual as medidas preventivas são ideais para reduzir a incidência de alguns cancros bastante comuns, como o cancro do pulmão, melanoma e cancro da cabeça e pescoço. Os microorganismos causam 10 a 20% dos tumores humanos. Daí que as vacinas apresentem especial importância, visto que permitem a redução da infeção por estes microorganismos indutores do cancro. Por exemplo, a vacinação contra o Vírus da Hepatite B tem permitido reduzir a incidência do carcinoma hepatocelular, assim como a vacina contra o HPV reduz a incidência de Carcinoma do Colo do Útero (Lollini et al., 2006).

A identificação de antígenos associados aos tumores facilitou o desenvolvimento das vacinas para o tratamento do cancro. O facto de o organismo humano conseguir armazenar células T CD8+ e CD4+, capazes de reconhecer antígenos expressos por tumores, sugere o benefício do desenvolvimento de vacinas contra o cancro. A vacinação deve amplificar a

frequência e intensidade das respostas do sistema imune. A abordagem primária da criação das vacinas, como terapêutica contra o cancro, baseou-se na ativação específica da resposta das células T do hospedeiro que, assim, reconhecem os antígenos cancerígenos (CTA) expressos pelas APC, induzindo benefícios clínicos específicos (Farkona et al., 2016; Graff & Chamberlain, 2015; Lollini et al., 2006; Mellman et al., 2011).

Existem dois grupos principais de vacinas: vacinas terapêuticas e vacinas preventivas ou profiláticas. As vacinas preventivas são atualmente utilizadas com considerável sucesso, em indivíduos saudáveis, na defesa contra cancros de origem viral, como o vírus da Hepatite B e o HPV, em que o agente etiológico é conhecido. As vacinas terapêuticas contra o cancro são administradas a pacientes já portadores de cancro e são projetadas para estimular o sistema imune a erradicar as células cancerígenas já instaladas, através do fortalecimento da sua resposta imune. Os mecanismos imunes ativados na vacinação terapêutica contra o cancro devem atacar especificamente as células cancerígenas. Assim, esta vacinação tem como intuito inibir o crescimento de cancros em estádios já avançados ou até de recidivas que muitas vezes surgem após as terapias convencionais (Farkona et al., 2016; Guo et al., 2013; Lollini et al., 2006; Mellman et al., 2011).

As vacinas terapêuticas são formadas por células tumorais, partes delas ou antígenos que são apresentados como estranhos ao sistema imune, para acelerar a resposta perante as células cancerígenas. No entanto, qualquer tratamento imunoterapêutico, por ativação específica, depende da existência de um sistema imune funcional. Esta estratégia de imunoterapia deve ser ajustada à situação clínica em questão, ao tipo de tumor, ao estádio da doença e à condição imunológica do paciente acometido pela patologia. Porém, estas vacinas podem demorar meses a produzir respostas imunes visíveis. Este fator leva à preferência no uso de vacinas para a redução do risco de recorrência de cancro, após os tratamentos primários. Têm surgido inúmeros contratempos que devem ser avaliados em novas pesquisas, de modo a permitir o aumento de rapidez da resposta e, assim, estimular a aplicação da imunoterapia como tratamento primário do cancro (Schirmacher et al., 2014).

As estratégias de funcionamento das vacinas contra tumores baseiam-se na estimulação do sistema imunológico do paciente a combater vários tipos de antígenos associados a tumores (TAA), induzindo respostas específicas das células T e conferindo um grau duradouro de imunidade. A fonte de material biológico utilizado para a produção das

vacinas induz mudanças nas suas propriedades e influencia a sua taxa de eficácia. Existem diversas estratégias de vacinação e outras tantas estão em constante análise clínica. As vacinas podem ser, então, classificadas em: tumorais, celulares, proteicas e genéticas. A figura 19 esquematiza a terapia de vacinação (Guo et al., 2013; Srivatsan et al., 2014).

As vacinas tumorais podem ser autólogas ou alógenas. As autólogas são um tipo de vacina celular, produzidas a partir de células tumorais derivadas do próprio paciente que necessita de ser tratado, criando tratamentos personalizados. Este foi um dos primeiros tipos de vacinas testadas contra o cancro. Para o seu desenvolvimento, as células tumorais são irradiadas com uma dose letal de radiação. Este tipo de tratamento engloba um amplo espectro de imunização através de antígenos tumorais purificados específicos do próprio paciente. Seguidamente são administradas ao indivíduo de quem as células tumorais foram isoladas. As vacinas de células tumorais têm como benefício o facto de apresentarem todo o espectro de antígenos associados a tumores do sistema imunológico do paciente, sendo, portanto, a forma mais adequada para a obtenção destes antígenos. No entanto, como desvantagem, a preparação de vacinas de células tumorais autólogas necessita de uma amostra de tumor de tamanho suficiente, o que limita esta técnica apenas a certos tipos de tumores ou estadios. Estudos recentes demonstraram que os cancros são formados por um conjunto heterogéneo de células tumorais. Por este motivo, é provável que as vacinas autólogas sejam insuficientes para a obtenção de uma resposta imune ampla, que afete corretamente a massa tumoral existente (Guo et al., 2013; Srivatsan et al., 2014).

As vacinas tumorais alógenas são semelhantes às vacinas autógenas por serem produzidas a partir de células tumorais derivadas do mesmo tipo histológico, no entanto, são provenientes de outro paciente. Estas vacinas são formadas por linhas celulares tumorais criadas *in vitro* e que expressam TAA específicos de um dado tipo tumoral. Isto permite superar algumas das limitações verificadas nas vacinas tumorais autólogas, como por exemplo, a disponibilidade de uma vasta fonte de antígenos, baixo custo de produção em massa, inexistência de procedimentos invasivos e a obtenção de resultados clínicos fiáveis. A sua principal desvantagem relaciona-se com o facto de os TAA não serem específicos do próprio paciente, o que pode induzir a incompatibilidade e perigo para a saúde do paciente, como por exemplo no caso de transplantes de medula óssea de antígenos de histocompatibilidade inferior (Guo et al., 2013; Srivatsan et al., 2014).

As vacinas celulares englobam as vacinas de DC, que são consideradas as mais eficazes APC, revelando um papel preponderante na resposta imune do organismo, sendo o tipo de vacinas que mais facilmente induzem a imunidade ativa no organismo doente. Aqui, as DC são isoladas do sangue periférico do paciente, carregadas com antígenos tumorais *ex vivos*, ativadas e novamente introduzidas no organismo do paciente. A vacina ideal é aquela capaz de induzir a maturação das DC de modo a que estas promovam a formação exacerbada de células reatoras aos tumores, como as células T CD4+ e CD8+, capazes de induzir a destruição das células cancerígenas. As vacinas baseadas em DC são a nova geração de vacinas contra tumores, principalmente no tratamento do HNSCC, visto que as DC podem ser programadas de forma a expressarem TAA, após a injeção na localização do tumor (Farkona et al., 2016; Schutt et al., 2012; Srivatsan et al., 2014).

A Sipuleucel-T é uma imunoterapia celular autóloga. Esta foi a primeira vacina terapêutica a ser aprovada pela FDA no tratamento contra o cancro, com base em três ensaios clínicos de fase III. Para criar esta vacina, as APCs e outras células mononucleares do paciente são recolhidas do seu sangue periférico através de leucaferese e enviadas para instalações centrais de processamento onde são carregadas com antígenos específicos *ex vivos*. Depois são reintroduzidas no paciente, onde se espera a indução de uma resposta imune. Ensaio acerca desta vacina para o tratamento do cancro da próstata revelaram uma melhoria de sobrevivência de 4,1 meses relativamente ao placebo. A compreensão do modo de funcionamento da Sipuleucel-T estimula a futura extensão da sua aplicação a outros tipos de cancro, como o HNSCC, com base nos ensaios clínicos de fase I que se encontram atualmente em desenvolvimento. Porém, devido às dificuldades relacionadas com a sua produção e administração, esta terapêutica não foi, ainda, globalmente adotada (Farkona et al., 2016; Graff & Chamberlain, 2015; Guo et al., 2013; Schutt et al., 2012).

As vacinas baseadas em péptidos são produzidas a partir de antígenos associados a tumores, como por exemplo no HNSCC, que são utilizados para estimular o sistema imunológico. Antígenos cancerígenos como MAGE, BAGE, GAGE, SSX-2 e NY-ESO-1 são importantes TAA, visto que permanecem silenciados em tecidos sãos e apresentam expressão única em tumores malignos. O gene MAGE-1 foi o primeiro a ser descrito enquanto codificante de um antígeno tumoral humano. Quando os TAA são injetados na região tumoral, são processados por APC que os expressam na sua superfície para

apresentação às células T, que irão atacar as células cancerígenas e promover a sua destruição. Este procedimento aumenta a população de células T ativas em circulação, induzindo uma resposta imune anti-tumoral mais exacerbada e eficaz. A utilização de uma vacina peptídica produzida a partir dos antígenos MAGE-A e HPV-16 tem sido testada em ensaios clínicos de fase I para tratamento de HNSCC (Guo et al., 2013; Schutt et al., 2012).

Outro tipo de vacina anti-cancerígena são as vacinas genéticas, formadas a partir de material genético das proteínas produzidas pelas células cancerígenas. Esta técnica baseia-se na administração de fragmentos antigénicos produzidos a partir de vetores de plasmídeos de DNA ou virais, com o intuito de induzir o sistema imunológico do paciente a produzir uma resposta específica contra o cancro. As vacinas genéticas revelaram-se bastante importantes devido à facilidade e segurança com que permitem o combate ao cancro. Este tipo de vacinas resulta numa apresentação prévia do antígeno através da fácil introdução de vários antígenos numa imunização, induzindo a resposta do sistema imune na produção de mais células T, ativando, assim, vários tipos de imunidade (Guo et al., 2013).

A vacinação terapêutica representa, atualmente, uma opção viável de tratamento imunoterapêutico de cancros em estadios avançados de desenvolvimento, na medida em que desencadeia processos de ativação do próprio sistema imunológico do paciente. Resultados promissores em ensaios clínicos promoveram a recente aprovação da primeira vacina terapêutica contra o cancro pela FDA. O uso da vacinação na terapêutica do cancro continua a ser uma perspetiva promissora, no entanto, de difícil execução. Atualmente, estão a ser analisadas em ensaios clínicos e pré-clínicos, variadas estratégias de desenvolvimento, que permitam criar novas formas de tratamento do cancro, mas que também direcionem a otimização de futuras vacinas com eficácia anti-cancerígena melhorada (Guo et al., 2013; Hodge et al., 2012; Lollini et al., 2006).

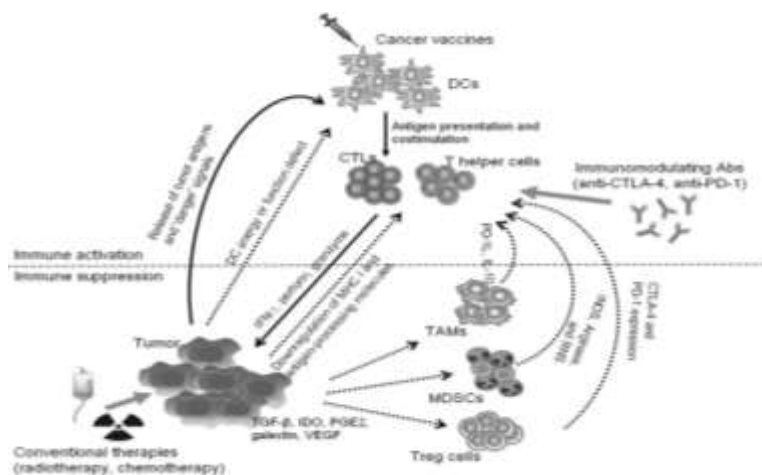


Figura 19 - Terapia efetiva de vacinas contra o cancro. Adaptado de Guo et al., 2013

2.3.3.2.1.1. COMPLICAÇÕES

De modo geral, a vacinação tem sofrido constantes atualizações que revelaram a sua crescente procura para o tratamento de tumores, como por exemplo, para o tratamento do OCC. A estimulação do sistema imune para proteger o organismo de agentes infecciosos, tem sido bastante eficaz, revelando o potencial de sucesso da terapia por vacinação. Todavia, surgem obstáculos que devem ser avaliados para posterior correção, como falhas no processamento e apresentação dos antígenos pelas APC, falhas na distribuição de agentes estimuladores que facilitem a resposta das células T aos invasores e falhas na ultrapassagem da imunossupressão causada pelos tumores no organismo doente. Assim, é necessário ultrapassar todas estas dificuldades e também os efeitos adversos que por vezes surgem associados a esta terapêutica. O desenvolvimento de novos agentes e técnicas e a compreensão mais aprofundada dos seus mecanismos de ação procuram avaliar a eficácia das imunoterapias existentes, de modo a direcionar a resposta imune do organismo, no sentido de uma terapia de sucesso cujo resultado esperado é curativo. É ideal o desenvolvimento de uma verdadeira vacina com a capacidade de erradicar os vários tipos de cancro existentes atualmente (Mellman et al., 2011).

Têm sido realizados vários estudos preliminares acerca da terapêutica de vacinação no tratamento do HNSCC, embora com um número reduzido de doentes. Estes estudos são encorajadores, porém, existem tópicos que necessitam de ser

clarificados para a integração da técnica imunoterapêutica de vacinação no tratamento comum de pacientes com HNSCC (Xie et al., 2017).

Existem várias razões pelas quais a vacinação é pouco eficaz como terapêutica anti-tumoral. Normalmente, o crescimento dos tumores consegue ultrapassar o potencial destrutivo do sistema imune do organismo. Por outro lado, os tumores também têm a capacidade de criar um conjunto de ações imunossupressoras, criando um microambiente que não permite a extravasão leucocitária e o recrutamento local de células imunes. Os tumores têm a capacidade de secretar ativamente citocinas, como a Interleucina-10 que influenciam negativamente a resposta imune (Lollini et al., 2006).

Quando o sistema imune do hospedeiro é ativado ou quando ocorre a vacinação, o tumor tende a produzir clones que não expressem os antígenos inicialmente reconhecidos pelo ataque imunológico. Portanto, respostas imunes sem capacidade suficiente de erradicar o tumor, promovem a seleção de variantes cancerígenas que são menos antigénicas e menos sensíveis aos ataques do sistema imune (Lollini et al., 2006).

A principal razão pela qual as vacinas são pouco eficazes na terapia anti-tumoral mas bastante eficazes na prevenção, baseia-se no facto de o alvo da prevenção ser um neoantígeno que ainda não induziu o início da carcinogénese. A resposta imune alertada pela vacinação inibe lesões antes de ocorrer transformação neoplásica (Lollini et al., 2006).

As lesões pré-cancerígenas não estão protegidas do ataque imunológico nem apresentam a organização tecidular e as capacidades imunossupressoras de grandes massas tumorais. Muitas vezes as lesões pré-cancerígenas passam despercebidas ao sistema imunológico, visto que são demasiado pequenas para serem perceptíveis. Um sistema imunológico alertado por vacinas tem maior capacidade de erradicar uma lesão pré-cancerosa do que um tumor invasivo (Lollini et al., 2006).

2.3.3.2.2. CITOQUINAS

As citocinas são proteínas produzidas por algumas células do sistema imune que fazem parte da imunoterapia não específica por não responderem a um alvo particular na grande maioria dos cânceros, estimulando o sistema imune de um modo mais generalizado. As citocinas têm, então, a sua principal função baseada na manutenção do equilíbrio do sistema imunológico dos pacientes. Na presença de tumor surgem alterações a este equilíbrio, com excesso de citocinas imunossupressoras que promovem o escape de células tumorais de HNSCC, relativamente às citocinas estimuladoras do sistema imunológico (Turksma et al., 2013; Xie et al., 2017).

Existem dois tipos principais de citocinas estudadas para o tratamento do cancro: as interleucinas (IL) e os interferões (IFN). Existem citocinas inibitórias dos tumores, que promovem o crescimento das células T, como é o caso da IL-2 e a IL-12; e existem citocinas estimulatórias do crescimento tumoral, que são produzidas pelas células do tumor e que têm a capacidade de reduzir a resposta imune do organismo, funcionando como supressores, como é o caso da IL-6, IL-10 e TGF- β . Existem ainda fatores inflamatórios de transcrição que podem vir a ser estudados para intervenção terapêutica, como o fator nuclear κ B, transdutores de sinal e ativadores de transcrição, que são ativados nas células tumorais (Lollini et al., 2006; Turksma et al., 2013; Xie et al., 2017).

As interleucinas são proteínas produzidas pelas células brancas e auxiliam na ativação do sistema imune para a produção de células capazes de combater o cancro. A IL que tem sofrido mais investigações é a IL-2. Esta promove a distribuição específica dos antígenos pelas células T, estimulando a sua atividade enquanto destruidoras de tumores. Esta terapia tem sido amplamente estudada para aplicação no HNSCC. Alguns estudos acerca da administração de IL-2 por via local, perilinfática ou peritumoral, em pacientes acometidos de HNSCC não ressecável, têm demonstrado aumentar o número de células T Natural Killer, com o conseqüente aumento da resposta imune na localização do tumor e o aumento significativo da sobrevivência dos pacientes. Os constantes ensaios clínicos têm verificado que elevadas doses de IL-2 se tornam tóxicas para o organismo. Porém, em baixas doses a IL-2 fica sem ação visível, na medida em que não se verificam diferenças entre grupos de pacientes tratados apenas com QT e grupos tratados com QT e IL-2 concomitantes. Assim,

é de essencial importância a determinação exata da dose ideal de IL-2 a ser administrada em cada situação (Turksma et al., 2013; Xie et al., 2017).

Os interferões são proteínas produzidas por leucócitos e fibroblastos, que auxiliam na luta do organismo contra infecções virais e cancros, tendo a capacidade de diminuir o crescimento tumoral. Existem três tipos de interferões, o IFN- α , o IFN- β e o IFN- γ , porém apenas o IFN- α é aprovado pela FDA para o tratamento anti-cancerígeno. Este tem a capacidade de estimular algumas células imunes a atacarem as células cancerígenas e também de desacelerar o crescimento dos vasos sanguíneos alimentadores dos tumores. Como exemplos de IFN temos o STAT3, fator de transcrição que influencia a ativação de IL-10 e a supressão de DC e de IL-12; o VEGF, tem sobre-expressão em 90% do HNSCC e é um potente promotor da angiogénese, diminuindo a imunidade do hospedeiro através de mudanças na função das DC; os recetores do tipo Toll (TLR), induzem a produção de outras citocinas pró-inflamatórias como o IFN- γ e o TNF- α , capazes de promover a apoptose das células tumorais; e o TGF- β , que controla a diferenciação celular. O TGF- β é a principal citocina no tratamento anti-cancerígeno, por ser grandemente produzida pelas células cancerígenas, estimulando a angiogénese e a metástase. Elevados níveis de TGF- β no plasma determinam uma doença em estadio avançado. A terapêutica anti-TGF- β permite retroceder a imunossupressão induzida pelo tumor e aumentar a sensibilidade das células cancerígenas à imunoterapia (Ferris, 2015).

Ensaio clínico de fase II utilizaram como citocina o IRX-2, para o tratamento do HNSCC. O IRX-2 corresponde a uma combinação que inclui interleucinas, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12; fator de necrose tumoral α (TNF- α); interferão γ (IFN- γ); e fatores de estimulação de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Nos pacientes englobados pelo estudo, 16% tiveram respostas tumorais e 74% sofreram redução do tamanho do tumor previamente à cirurgia definitiva. Este e outros estudos que têm sido realizados com base na terapêutica anti-tumoral com recurso a citocinas, têm demonstrado constantes melhorias com o aumento da infiltração de linfócitos na região tumoral e a consequente regressão do HNSCC (Turksma et al., 2013; Xie et al., 2017).

2.3.3.3. IMUNOTERAPIA PASSIVA

2.3.3.3.1. INIBIDORES DOS *CHECKPOINTS* IMUNES

A resposta imune de um organismo a um elemento invasor depende do reconhecimento das substâncias como próprias ou invasoras. As células do organismo têm, então, proteínas na sua superfície ou no seu interior que ajudam a reconhecer as células e substratos. Estas proteínas são denominadas de *checkpoints* imunes e permitem diminuir a resposta do sistema imune, de modo a evitar a destruição de alvos endógenos. As células T percorrem o organismo na tentativa de encontrar sinais de doença. Quando estas se deparam com células cujas proteínas da superfície indicam presença tumoral ou de doença, iniciam o seu ataque imune. Nesta altura, o sistema imune do hospedeiro inicia a produção de mais *checkpoints* imunes, ou seja, de proteínas especializadas que impedem o ataque a células sãs do organismo. Os inibidores dos *checkpoints* imunes detetam proteínas específicas e ajudam o sistema imune no reconhecimento e ataque apenas às células cancerígenas e doentes (Bauml et al., 2016; Xie et al., 2017).

A resposta das células T é regulada por fatores co-estimuladores e co-inibidores. Os co-estimuladores são proteínas expressas na superfície de APC, que estimulam a ativação de linfócitos T *naive*, promovendo a sua consequente resposta. Os co-inibidores são proteínas expressas na superfície de APC, células T ou B reguladoras e células dos tecidos, que se ligam aos recetores inibitórios das células T efetoras bloqueando a sua ativação. A figura 20 representa os fatores co-estimuladores e co-inibidores (Abbas et al., 2015).

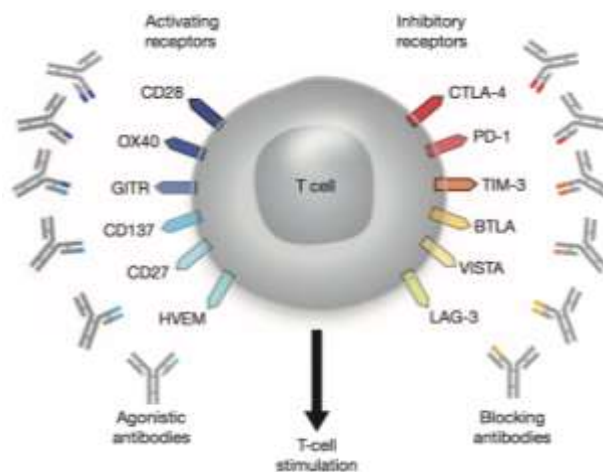


Figura 20 - Alvos das células T na imunoterapia. Adaptado de Mellman et al., 2011

Os fatores inibidores mais relevantes no tratamento imunoterapêutico são a CTLA-4 (Proteína-4 do Linfócito T Citotóxico ou CD152) e a PD-1 (Morte Celular Programada-1). Ambos são reguladores negativos da função imune das células T, cuja inibição induz a morte das células cancerígenas pelas células T (Mellman et al., 2011; Xie et al., 2017).

A CTLA-4 é a primeira proteína do grupo dos recetores inibitórios a ser especificamente encontrada nas células T. Quando a CTLA-4 se liga à proteína B7 de outra célula, impede que a célula T a mate. O inibidor de CTLA-4 localiza esta proteína e impede a sua ligação à proteína B7 na superfície das APC ou de células tumorais. Assim, a B7 fica livre para se ligar à proteína CD28. Esta ligação estimula a ativação e sobrevivência da célula T, permitindo a destruição das células cancerígenas. Na figura 21 é possível observar esta interação. O inibidor de CTLA-4 aprovado pela FDA, mais reconhecido é o Ipilimumab e é utilizado no tratamento do melanoma. O Ipilimumab tem sido grandemente investigado em estudos de fase III em comparação com tratamentos quimioterapêuticos. Este foi recentemente aceite como terapia benéfica com melhorias significativas na sobrevivência dos pacientes (Linardou & Gogas, 2016; Pardoll, 2012; Xie et al., 2017).

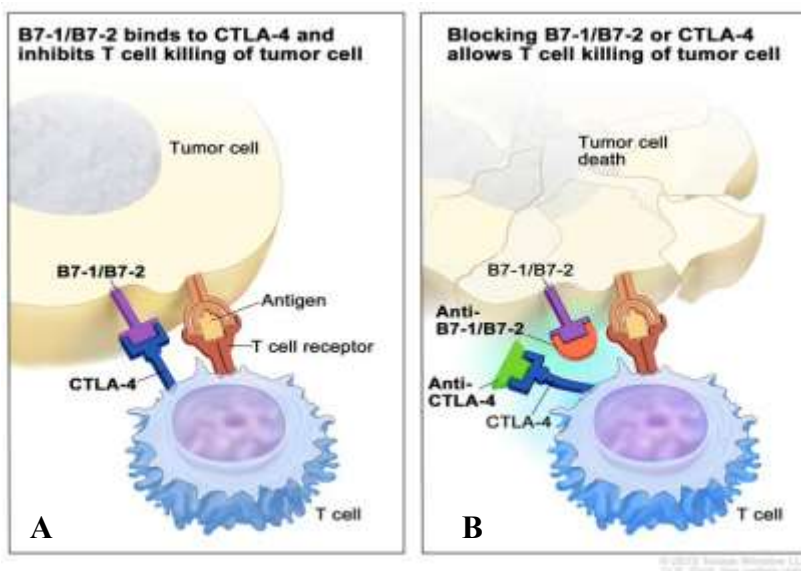


Figura 21 - Inibidor CTLA-4 dos checkpoints imunes. A – Ligação da B7-1/B7-2 à CTLA-4 e inibição da morte da célula cancerígena pela célula T; B – Bloqueio da B7-1/B7-2 ou CTLA-4 e morte da célula cancerígena pela célula T. Disponível em <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606>. Fonte: National Cancer Institute

A PD-1 é outra proteína pertencente ao grupo dos recetores inibitórios, expressa nas células T ativas. Quando esta se conecta aos seus ligandos PD-L1 ou PD-L2 existentes em muitas células do organismo, impede a célula T de matar células. A inibição da interação entre a PD-1 e PD-L1 permite aumentar a resposta das células T às células cancerígenas, mediando a atividade anti-tumoral. Na figura 22 é possível observar esta interação. Vários tumores, incluindo o HNSCC conseguem expressar o ligando PD-L1, o que induz a capacidade de invasão do sistema imune pelo tumor. Alguns inibidores de PD-1 e PD-L1 aprovados pela FDA para o tratamento do HNSCC em estado avançado são o Pembrolizumab e o Nivolumab, que têm sido amplamente estudados em comparação com tratamentos quimioterapêuticos e com o Ipilimumab, onde se comprovou a sua resposta e perfis de toxicidade favoráveis (Bauml et al., 2016; Farkona et al., 2016; Linardou & Gogas, 2016; Xie et al., 2017).

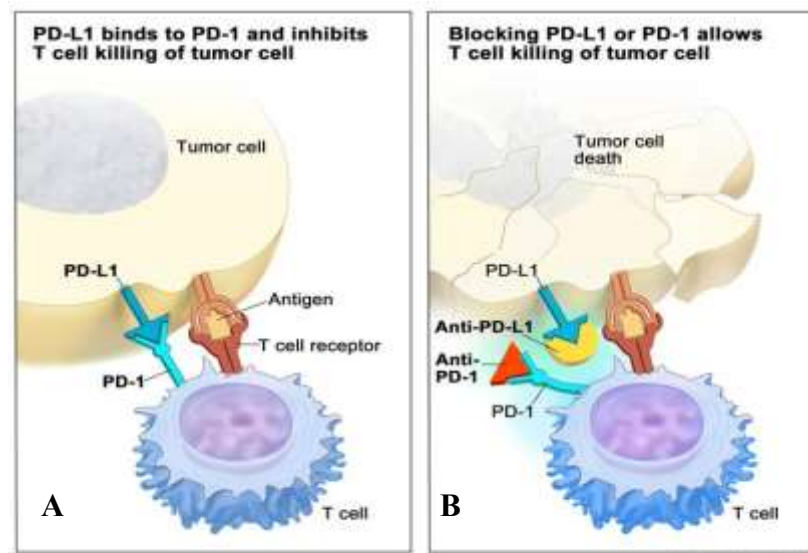


Figura 22 – Inibidor PD-1 dos checkpoints imunes. A – Ligação da PD-L1 à PD-1 e inibição da morte da célula cancerígena pela célula T; B – Bloqueio da PD-L1 ou PD-1 permite a morte da célula cancerígena pela célula T. Disponível em <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606>.

Fonte: National Cancer Institute

Os inibidores dos *checkpoints* imunes revolucionaram o tratamento de pacientes com cancro metastático revelando maiores taxas de sobrevivência do que as terapêuticas convencionais. O anticorpo monoclonal anti-PD-1 e o anticorpo antigénico CTLA-4 têm sido sujeitos a pesquisas que estimulam a sua aplicação clínica (Linardou & Gogas, 2016).

Porém, a presença de cancro induz um conjunto de alterações no organismo, sendo que as células cancerígenas conseguem, muitas vezes, utilizar os *checkpoints* imunes como escudos para evitarem o seu reconhecimento e o consequente ataque do sistema imune. Por outro lado, a falta de especificidade das células T leva a que os inibidores dos *checkpoints* imunes induzam a ação do sistema imunológico do paciente em algumas células sãs, criando efeitos colaterais e toxicidades ao nível do fígado, pâncreas, pulmões, intestinos e rins. Outro efeito negativo desta terapêutica é o facto de a resposta a este tipo de medicação imunológica induzir toxicidades únicas que podem demorar vários meses a se manifestarem, dificultando a determinação da resposta ideal (Farkona et al., 2016).

Os efeitos colaterais dos inibidores dos *checkpoints* imunes incluem várias toxicidades na pele, como *rash* cutâneo, prurido e vitiligo; no fígado, como hepatotoxicidade; no sistema endócrino, causando endocrinopatias por alterações da função da glândula tiroide; e no sistema gastrointestinal, como diarreia e colite. Surgem ainda outras complicações menos frequentes, como parestesias ou síndromes neurológicas severas; toxicidade ocular, causa de conjuntivite e uveíte ocular; tosse, dispneia e pneumonia; toxicidade renal, causa de insuficiência renal ou nefrite auto-imune. Os sintomas mais raros que podem ocorrer correspondem ao aumento assintomático das enzimas lipase e amilase; alterações na produção das células sanguíneas; síndrome de Guillain-Barre; mielite transversa ou encefalopatias (Linardou & Gogas, 2016).

É essencial que, quer o médico, quer o paciente, estejam atentos a alterações que revelem este diferente perfil de toxicidade, por forma a reconhecer atempadamente os sintomas e atuar para que não se tornem irreversíveis, incapacitantes e demasiado graves para o indivíduo portador da doença. Todavia, o Ipilimumab, o Pembrolizumab e o Nivolumab aumentaram a esperança dos pacientes com cancro, principalmente aqueles com doença em estado avançado, funcionando como base para o desenvolvimento de novos moduladores imunológicos, que atuem de forma mais seletiva e eficaz, com menos efeitos adversos (Farkona et al., 2016; Linardou & Gogas, 2016).

2.3.3.3.2. TERAPIA CELULAR ADOTIVA

A terapia celular adotiva (ACT) baseia-se na administração de células imunes com elevada atividade anti-cancerígena, no organismo do paciente acometido pelo tumor. Esta transferência pode ser autóloga quando as células T são provenientes do corpo do paciente; e alogênica quando as células imunes são provenientes de um paciente da mesma espécie. As células tratadas nesta terapêutica têm reatividade anti-cancerígena excepcional, o que induz melhorias nas características e na funcionalidade da resposta do sistema imunológico contra a doença. Existem dois tipos de ACT: ACT com células naturais do hospedeiro que apresentam reatividade anti-tumoral, como os linfócitos infiltrados no tumor (TIL); e ACT geneticamente modificada, com recetores das células tumorais (TCR) ou recetores de antígenos quiméricos (CAR) (Ferris, 2015; Rosenberg & Restifo, 2015).

A técnica de ACT a partir de TILs autólogos é a mais eficaz para a obtenção de respostas imunes duradouras. Assim, o processo de transferência autóloga das células adotivas de linfócitos infiltrados no tumor baseia-se na ressecação de parte do tumor, que é depois dividido em vários fragmentos que serão cultivados em IL-2. Os linfócitos que apresentarem multiplicação exacerbada são capazes de destruir eficazmente os tumores, devido ao elevado grau de reconhecimento que possuem. Num prazo aproximado de 5 a 6 semanas após a ressecação tumoral podem ser obtidos *in vitro* até 10^{10} linfócitos para reintrodução no paciente. Na figura 23 é possível observar o esquema geral do processo de transferência das células imunes na técnica de ACT autóloga (Rosenberg & Restifo, 2015).

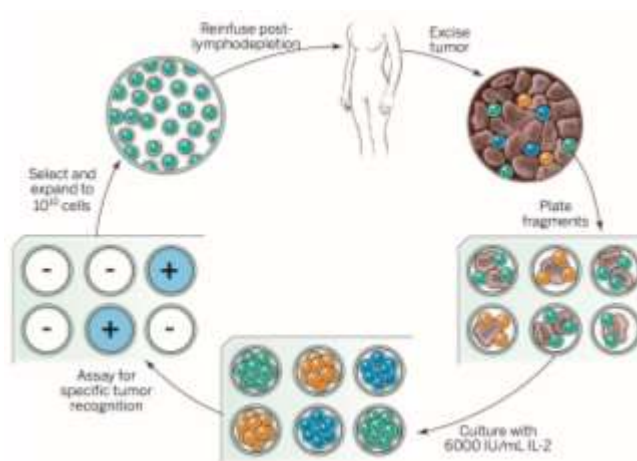


Figura 23 - Processo de ACT autóloga. Adaptado de Rosenberg & Restifo, 2015

A indução de imunossupressão prévia à infusão celular tem demonstrado melhorias ao nível da incidência e da duração das respostas clínicas. O método mais comum é a administração de ciclofosfamida 60 mg/Kg durante 2 dias e fludarabina 25 mg/m² durante 5 dias. Esta supressão de células linfocitárias representa uma importante etapa do tratamento de ACT (Farkona et al., 2016; Rosenberg & Restifo, 2015).

Com o objetivo de estender a ACT a vários tipos de cancro, foram desenvolvidas novas técnicas que permitiram introduzir recetores anti-tumorais nas células T sãs, que podiam ser utilizadas na terapêutica. Na figura 24 é possível observar a esquematização da modificação genética dos linfócitos do sangue periférico, para que possam ser utilizados na ACT, diferenciando entre a apresentação de TCR e a apresentação de CAR nas células T do paciente. Os recetores das células tumorais e os recetores de antigénios quiméricos apresentam diferenças ao nível da sua estrutura e das estruturas que reconhecem. Os TCR são compostos por uma corrente α e uma corrente β ; e reconhecem antigénios processados e apresentados pelo próprio complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do paciente. Os CAR são recetores artificiais formados pela união de regiões variáveis das cadeias leves e pesadas de anticorpos às cadeias de sinalização intracelular; e reconhecem antigénios que não necessitam de ser específicos do MHC do paciente, mas que devem ser expressos na superfície da célula tumoral (Rosenberg & Restifo, 2015).

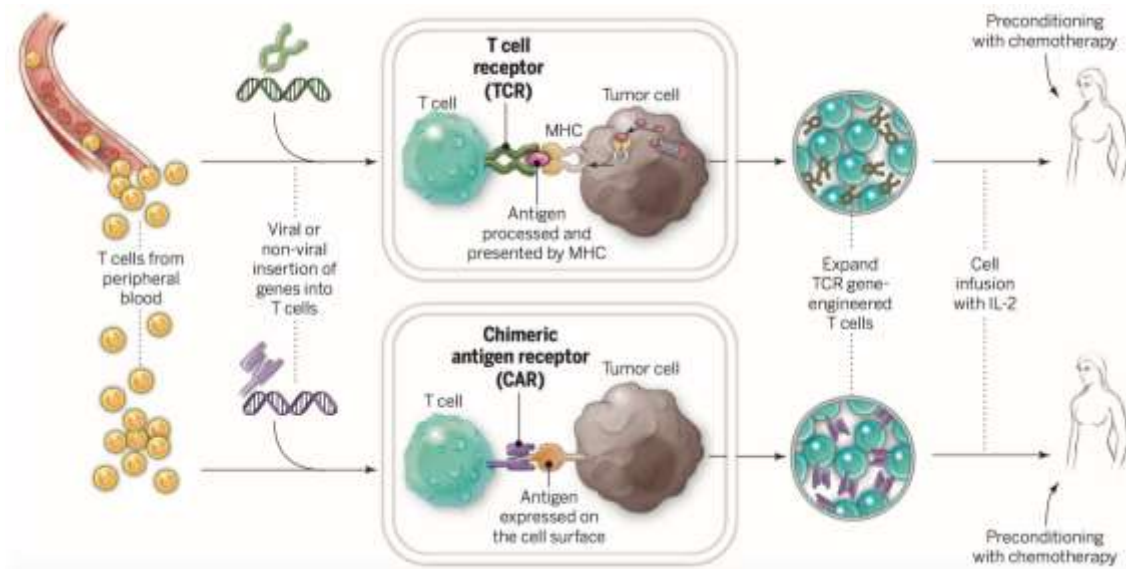


Figura 24 - Modificação genética dos linfócitos do sangue periférico. Adaptado de Rosenberg & Restifo, 2015

A ACT é uma das mais complexas terapêuticas para o tratamento imunoterapêutico do cancro. A transferência das células imunes, que podem ser obtidas a partir do tumor ou do sangue periférico do doente, tem como principal intuito a regressão tumoral numa variedade de cancro. Porém, são constantemente necessários desenvolvimentos que auxiliem na melhoria da técnica de ACT e na identificação e desenvolvimento das células T especificamente personalizadas para o tumor e paciente em questão. Apesar dos bons resultados obtidos, a ACT apresenta algumas desvantagens, como o custo e o tempo necessários para desenvolver as células T desejadas; e a aplicação restrita da terapia TIL ao melanoma, sendo o único tipo de cancro em que os TIL apresentam, ainda, atividade clínica (Farkona et al., 2016; Ferris, 2015; Rosenberg & Restifo, 2015; Turksma et al., 2013).

Apesar das melhorias que devem ser realizadas, a técnica de ACT apresenta várias vantagens que devem ser tidas em conta aquando da escolha do tipo de tratamento: a ACT não induz a manipulação do hospedeiro antes da transferência celular, o que promove a manutenção de um microambiente que suporta melhor a imunidade anti-tumoral; a fácil manipulação das células T permite direcionar a resposta imune especificamente para o tumor em questão; a fácil distribuição das células T pelo organismo, após a sua introdução; e a reduzida amostra necessária para a terapêutica. A principal limitação desta técnica é a dificuldade na identificação das células exatas que têm como alvo, antigénios específicos expressos apenas pelo tumor e não por tecidos sãos. Assim, a aplicação da técnica de terapia celular adotiva encontra-se em constantes pesquisa, para que possa ser eficazmente aplicada no caso de HNC e de outros cancros (Ferris, 2015; Rosenberg & Restifo, 2015).

3. COMBINAÇÃO DE TERAPÊUTICAS E PERSPETIVAS FUTURAS

Consoante a presença de uma doença precoce ou em estado avançado, surgem diferentes atuações terapêuticas possíveis. No caso do carcinoma superficial da cavidade oral, a terapia de radiação ou excisão cirúrgica apresentam excelentes taxas de cura, sendo, portanto, fatores como o custo, qualidade de vida e conveniência, que determinam a decisão. No caso do tumor precoce da língua, surge preferência pelo tratamento cirúrgico, visto que a radioterapia pode promover sequelas a longo prazo, como xerostomia, disfagia e osteoradionecrose (Genden et al., 2010).

No caso da doença avançada da cavidade oral, a melhor opção de tratamento é a terapia combinada, que pode englobar cirurgia com ou sem reconstrução, associada a terapia de radiação pré ou pós-operatória. Apesar de a radiação pré-operatória trazer benefícios na diminuição da massa tumoral, normalmente, a ressecção cirúrgica do tumor é feita previamente, para que as massas tumorais persistam dentro das margens iniciais, e também, devido às complicações causadas pela radiação pré-operatória. No entanto, estudos recentes afirmam que a quimioradioterapia primária pode ser uma abordagem de tratamento eficaz em pacientes com lesões T4, sugerindo que as taxas de sobrevivência e complicações são comparáveis às associadas ao tratamento cirúrgico primário e radioterapia pós-operatória. Por outro lado, a escolha da QRT como tratamento primário, tenta evitar a ressecabilidade total, por exemplo, numa glossectomia total. Em casos de alto risco de recorrência, o tratamento escolhido tende a ser a radioterapia pós-operatória com ou sem quimioterapia concomitante (Genden et al., 2010).

A compreensão da interação entre as células tumorais e as células imunes do paciente é muito importante, na medida em que tem permitido o desenvolvimento de fármacos e técnicas terapêuticas que evitam a progressão dos tumores. A combinação entre técnicas convencionais de tratamento e a imunoterapia tem revelado benefícios clínicos. Os constantes avanços na terapêutica de tratamento do cancro têm conseguido reduzir a intensidade de doenças e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Existem vários mecanismos que podem ser utilizados de modo sinérgico, entre as várias terapêuticas anticancerígenas atualmente disponíveis e que estão esquematizados na figura 25 (Hodge et al., 2012; Xie et al., 2017).

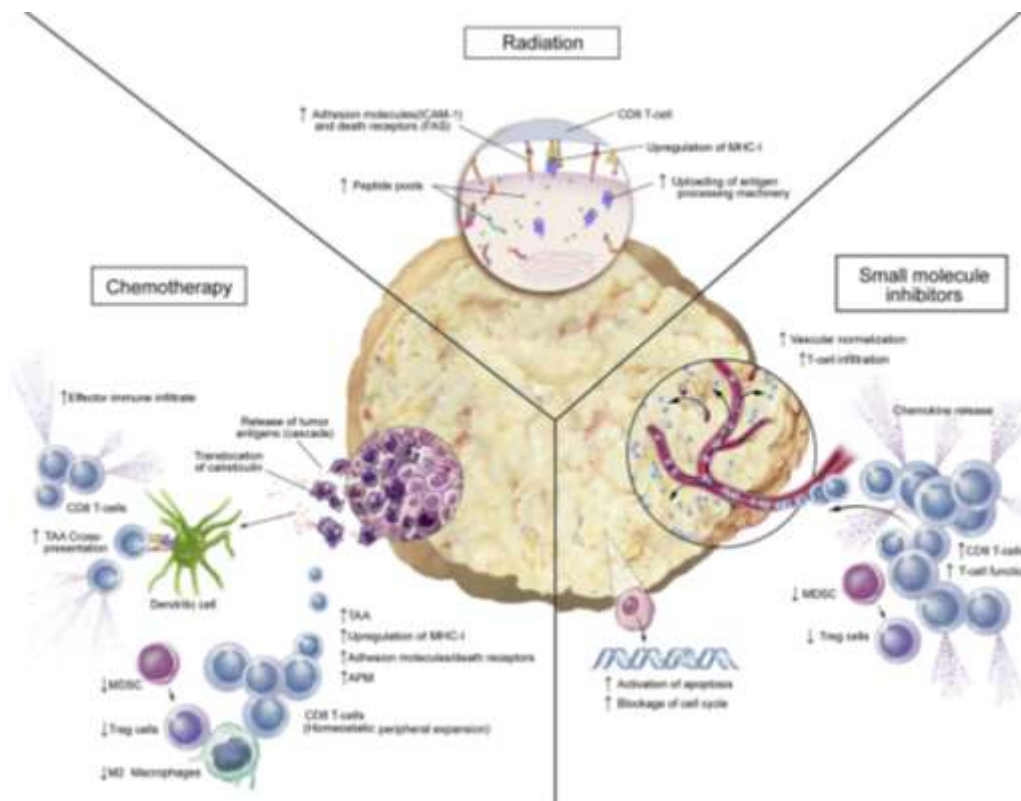


Figura 25 - Mecanismos sinérgicos entre RT, QT, inibidores de pequenas moléculas e imunoterapia. Adaptado de Hodge et al., 2012

Vários fatores introduzem mudanças ao nível do ciclo de imunidade tumoral, revelando-se importantes alvos terapêuticos. Na figura 26 é possível observar alguns exemplos de terapias em atual avaliação clínica, que afetam o ciclo de imunidade tumoral. Pela sua análise observamos que na etapa 1 a RT, QT e terapias-alvo promovem a liberação de antígenos cancerígenos pelo tumor. Na etapa 2 as vacinas promovem a apresentação dos antígenos cancerígenos. Na etapa 3 o anti-CTLA4 promove a ativação das células T. Na etapa 5 os inibidores do VEGF promovem a infiltração de células T nos tumores. Na etapa 6 os CAR promovem o reconhecimento das células cancerígenas pelas células T. E na última etapa do ciclo tumoral os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1 promovem a morte das células cancerígenas (Chen & Mellman, 2013).

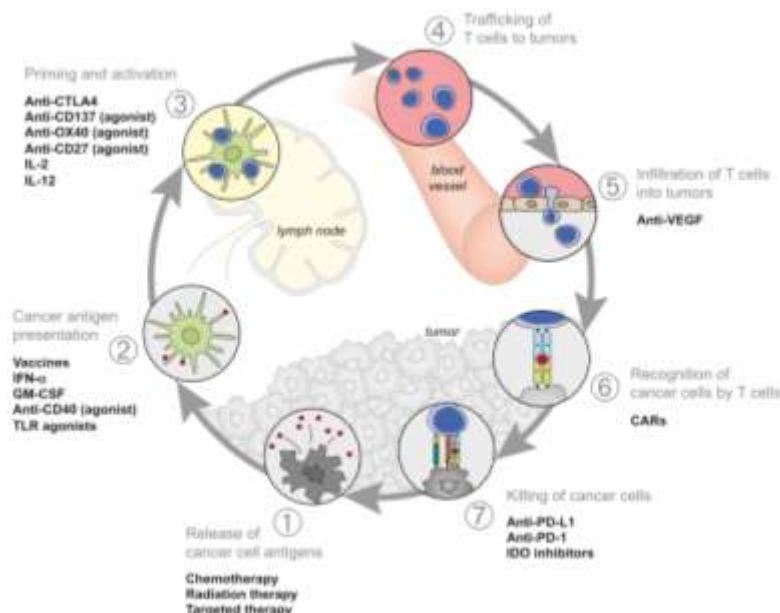


Figura 26 - Terapias que afetam o ciclo imunológico. Adaptado de Chen & Mellman, 2013

A compressão da biologia imunológica relativa ao cancro permite desenvolver estratégias de aproveitamento da resposta imunológica básica do organismo humano contra tumores, de forma a obter respostas duradouras que sejam acompanhadas pelo tratamento e erradicação do tumor. Ao longo dos anos, diversas terapias foram desenvolvidas. A imunoterapia é uma das mais complicadas, visto que se baseia num organismo humano, que se encontra em constante mudança. Imensos fatores influenciam o sucesso ou o fracasso das várias terapias existentes. Porém, a combinação das várias terapêuticas que atuam sinergicamente, permite ultrapassar todos os obstáculos surgidos, garantindo uma redução das taxas de morbilidade e mortalidade e um conjunto de melhorias na qualidade de vida e no estado de saúde dos pacientes acometidos pelo tumor (Chen & Mellman, 2013).

Apesar dos enormes avanços nas pesquisas acerca do cancro ainda existem falhas ao nível da prevenção e tratamento da maioria dos tipos de cancro. No caso dos tumores da região da cabeça e pescoço, mais propriamente os tumores da cavidade oral, as terapêuticas escolhidas são, normalmente, as convencionais. Porém, todos os avanços científicos atuais relativos a outros tipos de cancro e que permitem a utilização de técnicas menos debilitantes, devem sofrer novos testes para que possam ser convertidos e utilizados no cancro oral. Assim, é de tremendo interesse o desenvolvimento de novas técnicas e terapêuticas que permitam erradicar este flagelo que é o cancro oral (Lollini et al., 2006).

III – CONCLUSÕES

O cancro é um dos flagelos que maior morbidade e mortalidade causa nas populações ao redor do mundo. O cancro oral, em específico, induz alterações multidimensionais na qualidade de vida dos pacientes. O facto destes tumores englobarem a anatomia craniofacial pode levar à afeção de inúmeras funções importantíssimas na vida do paciente, como a visão, olfato, audição, deglutição, respiração, fonação e aspeto físico. O cancro oral, como tantos outros tipos de cancro, é um constante desafio ao nível da terapêutica ideal, que pode variar consoante o tecido de origem do cancro e o seu estadio de desenvolvimento. O correto diagnóstico e o conseqüente plano exato de tratamento, revelaram-se essenciais métodos de tentativa de erradicação da doença.

A cirurgia, radioterapia e quimioterapia têm sido as mais comuns terapêuticas utilizadas no tratamento do cancro da cabeça e pescoço. Apesar dos constantes desenvolvimentos terapêuticos nestas técnicas, surgem, por vezes, efeitos adversos significativos ao nível da saúde oral e geral do paciente. A associação entre a investigação e a prática clínica é essencial para a manutenção da qualidade de vida do paciente e para a administração de tratamentos que repercutam menores efeitos adversos.

Nos últimos anos, a imunoterapia revelou-se um método terapêutico eficaz, com grandes avanços, ao nível da cessação da progressão de alguns tipos de cancro, sendo, atualmente, a primeira escolha em bastantes situações. Isto foi conseguido pela crescente compreensão da biologia dos tumores e das suas interações com o sistema imunológico dos pacientes. Contrariamente às terapêuticas anti-tumorais convencionais que atuam diretamente na região tumoral, impedindo a divisão das suas células, a imunoterapia atua num organismo doente, estimulando o seu sistema imune a detetar e destruir as células cancerígenas. Esta técnica, que já é usada no cancro do pulmão, melanoma e carcinoma do rim, foi agora comprovada como eficaz e segura no tratamento do cancro da cabeça e pescoço, apresentando melhorias visíveis ao nível da sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes. Porém, o microambiente do cancro encontra-se em constante mudança, o que induz desafios constantes ao nível da terapêutica, visto que o tumor consegue estimular a imunossupressão e, assim, impedir a ativação e infiltração das células T. Deste modo, é visível que a imunoterapia ainda não é capaz de funcionar como terapia individual e

erradicar tumores sozinha, porém, a sua combinação com outras terapias apresenta um enorme potencial de sucesso clínico no tratamento dos tumores que acometem os pacientes.

As constantes pesquisas têm permitido identificar características tumorais distintas que promovem a delimitação correta dos limites do alvo tumoral, e assim, permitem um planeamento adequado e uma ação mais precisa aquando do tratamento. Também os desenvolvimentos informático, imagiológico e tecnológico permitiram a ação específica de acordo com o tumor em questão. Assim, é de extrema importância a constante pesquisa de novas técnicas e a consequente extrapolação dos resultados positivos obtidos nessas pesquisas, para a prática clínica, de modo a garantir o mais eficaz e menos debilitante tratamento possível para pacientes acometidos pelo flagelo atual que é o cancro.

IV – BIBLIOGRAFIA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S. (2015). *Imunologia Celular e Molecular* (8ª ed). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier.
- Amini, A., McDermott, J. D., Gan, G., Bhatia, S., Sumner, W., Fisher, C. M., ... Karam, S. D. (2014). Stereotactic body radiotherapy as primary therapy for head and neck cancer in the elderly or patients with poor performance. *Frontiers in Oncology*, 4 (274). doi:10.3389/fonc.2014.00274
- Arisawa, E. A. L., Silva, C. M. O. M., Cardoso, C. A. C., Lemos, N. R. P., Pinto, M. C. (2005). Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à químio e à radioterapia. *Revista Biociências*, 11 (1-2), 55-61. Disponível em <http://periodicos.unitau.br/ojs-2.2/index.php/biociencias/article/viewFile/188/154>
- Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., González-Fernandez, Á. (2011). Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers*, 3 (3), 3279-3330. doi:10.3390/cancers3033279
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., Yeoh, K. (2012). Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9 (3), 193-199. doi:10.7150/ijms.3635
- Bauml, J. M., Cohen, R. B., Aggarwal, C. (2016). Immunotherapy for head and neck cancer: latest developments and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8 (3), 168–175. doi:10.1177/1758834016631529
- Bernardo, M., Nunes, O. (2010). Tumores da cabeça e pescoço: o que há de novo na quimioterapia. *Cadernos otorrinolaringologia-clínica, investigação e inovação*. Disponível em <http://www.cadernosorl.com/artigos/6/3.pdf>
- Bhide, S. A., Newbold, K. L., Harrington, K. J., Nutting, C. M. (2012). Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *The British Journal of Radiology*, 85 (1013), 487–494. doi:10.1259/bjr/85942136
- Bourhis, J., Etehami, A., Lusinchi, A. (2005). New trends in radiotherapy for head and neck cancer. *European Society for Medical Oncology*, 16 (2), ii255–ii257. doi:10.1093/annonc/mdi736

- Calabrese, L., Bruschini, R., Ansarin, M., Giugliano, G., Cicco, C., Ionna, F., Paganelli, G., Maffini, F., Werner, J. A., Soutar, D. (2006). Role of sentinel lymph node biopsy in oral cancer. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 26 (6), 345-349. Disponível em <http://www.actaitalica.it/issues/2006/6-06/calabrese.pdf>
- Campana, J. P., Meyers, A. D. (2006). The Surgical Management of Oral Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 39 (2), 331–348. doi:10.1016/j.otc.2005.11.005
- Chen, D. S., Mellman, I. (2013). Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*, 39 (1), 1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Cognetti, D. M., Weber, R. S., Lai, S. Y. (2008). Head and Neck Cancer: An Evolving Treatment Paradigm. *American Cancer Society*, 113 (7), 1911-1932. doi:10.1002/cncr.23654
- Conway, D. I., Petticrew, M., Marlborough, H., Berthiller, J., Hachibe, M., Macpherson, L. M. D. (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer*, 122 (12), 2811–2819. doi:10.1002/ijc.23430
- Delaney, S. W., Shi, H., Shokrani, A., Sinha, U. K. (2017). Management of Chyle Leak after Head and Neck Surgery: Review of Current Treatment Strategies. *International Journal of Otolaryngology*. doi:10.1155/2017/8362874
- Dogan, V., Rieckmann, T., Münscher, A., Busch, C. (2017). Current studies of immunotherapy in head and neck cancer. *Clinical Otolaryngology*. doi:10.1111/coa.12895
- Dowthwaite, S. A., Franklin, J. H., Palma, D. A., Fung, K., Yoo, J., Nichols, A. C. (2012). The Role of Transoral Robotic Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer: A Review of the Literature. *International Scholarly Research Network Oncology*. doi:10.5402/2012/945162
- Farkona, S., Diamandis, E. P., Blasutig, I. M. (2016). Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BioMed Central Medicine*, 14 (73). doi:10.1186/s12916-016-0623-5
- Feldman, J., Appelbaum, L., Sela, M., Voskoboinik, N., Kadouri, S., Weinberger, J., Orion, I., Meirovitz, A. (2014). Novel high dose rate lip brachytherapy technique to improve

- dose homogeneity and reduce toxicity by customized mold. *Radiation Oncology*, 9 (271). doi:10.1186/s13014-014-0271-x
- Ferris, R. L. (2015). Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33 (29), 3293-3304. doi:10.1200/JCO.2015.61.1509
- Freitas, D. N., Caballero, A. D., Pereira, M. M., Oliveira, S. K. M., Silva, G. P., Hernández, C. I. V. (2011). Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Revista CEFAC*, 13 (6), 1103-1108. doi:10.1590/S1516-18462011005000071
- Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, E. C., Goloni-Bertollo, E. M. (2013). Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79 (2), 239-247. doi:10.5935/1808-8694.20130041
- Gasche, J. A., Goel, A. (2012). Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncology*, 8 (11), 1407–1425. doi:10.2217/fon.12.138
- Genden, E. M., Ferlito, A., Silver, C. E., Takes, R. P., Suárez, C., Owen, R. P., ... Rinaldo, A. (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 267 (7), 1001–1017. doi:10.1007/s00405-010-1206-2
- Gil, Z., Fliss, D. M. (2009). Contemporary management of head and neck cancers. *Israel Medicine Association Journal*, 11 (5), 296-300. Disponível em <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/41/20729.pdf>
- Gomes, F. C., Küstner, E. C., López, J. L., Zubeldia, F. F., Melcior, B. G. (2003). Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Medicina Oral*, 8 (3); 178-87. Disponível em http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv8_i3_p178.pdf
- Graff, J. N., Chamberlain, E. D. (2015). Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*, 10, 1–10. doi:10.2147/CE.S54712
- Guo, C., Manjili, M. H., Subjeck, J. R., Sarkar, D., Fisher, P. B., Wang, X. (2013). Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present, and Future. *Advances in Cancer Research*, 119 (7), 421-475. doi:10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1

- Harréus, U. (2012). Surgical errors and risks – the head and neck cancer patient. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 12 (4). doi:10.3205/cto000096
- Hejmadi, M. (2010). *Introduction to Cancer Biology* (2nd ed). Bookboon. Disponível em <http://csbl.bmb.uga.edu/mirrors/JLU/DragonStar2017/download/introduction-to-cancer-biology.pdf>
- Herrassi, M. Y., Bentayeb, F., Malisan, M. R. (2013). Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer. *Journal of Medical Physics*, 38 (2), 98–105. doi:10.4103/0971-6203.111331
- Hinni, M. L., Salassa, J. R., Grant, D. G., Pearson, B. W., Hayden, R. E., Martin, A., Steiner, W. (2007). Transoral Laser Microsurgery for Advanced Laryngeal Cancer. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 133 (12), 1198-1204. doi:10.1001/archotol.133.12.1198
- Hodge, J. W., Ardiani, A., Farsaci, B., Kwilas, A. R., Gameiro, S. R. (2012). The Tipping Point for Combination Therapy: Cancer Vaccines With Radiation, Chemotherapy, or Targeted Small Molecule Inhibitors. *Seminars in Oncology*, 39 (3), 323-339. doi:10.1053/j.seminoncol.2012.02.006
- Homer, J. J. (2016). Surgery in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130 (S2), S68–S70. doi:10.1017/S0022215116000475
- Huang, S., O’Sullivan, B. (2013). Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18 (2), 233-240. doi:10.4317/medoral.18772
- Kamangar, F., Dores, G. M., Anderson, W. F. (2006). Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *Journal of Clinical Oncology*, 24 (14), 2137-2150. doi:10.1200/JCO.2005.05.2308
- Kerawala, C. J. (2010). Complications of head and neck cancer surgery – Prevention and management. *Oral Oncology*, 46 (6), 433-435. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.013

- Kovács, G. (2014). Modern head and neck brachytherapy: from radium towards intensity modulated interventional brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 6 (4), 404-416. doi:10.5114/jcb.2014.47813
- Kreeger, P., Lauffenburger, D. A. (2010). Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis*, 31 (1), 2-8. doi:10.1093/carcin/bgp261
- Krishna, A., Singh, S., Kumar, V., Pal, U. S. (2015). Molecular concept in human oral cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6 (1), 9-15. doi:10.4103/0975-5950.168235
- Kunkel, T. A., Erie, D. A. (2005). DNA mismatch repair. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 681-710. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133243
- Lee, N. Y., Le, Q. (2008). New developments in radiation therapy for head and neck cancer: intensity modulated radiation therapy and hypoxia targeting. *Seminars in Oncology*, 35 (3), 236-250. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.03.003
- Linardou, H., Gogas, H. (2016). Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. *Annals of Translational Medicine*, 4 (14:272). doi:10.21037/atm.2016.07.10
- Liu, X., Huang, S., Zhang, D. (2013). High Dose Rate versus Low Dose Rate Brachytherapy for Oral Cancer - A Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One*, 8 (6). doi:10.1371/journal.pone.0065423
- Liu, M., Wang, S. J., Yang, X., Peng, H. (2017). Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One*, 12 (1). doi:10.1371/journal.pone.0170322
- Lollini, P., Cavallo, F., Nanni, P., Forni, G. (2006). Vaccines for tumour prevention. *Nature Publishing Group*, 6 (3), 204-216. doi:10.1038/nrc1815
- Marur, S., Forastiere, A. A. (2008). Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 83 (4), 489-501. doi:10.4065/83.4.489
- Mellman, I., Coukos, G., Dranoff, G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Macmillan Publishers Limited*, 480 (7378), 480-489. doi:10.1038/nature10673
- Melong, J. C., Rigby, M. H., Hart, R. D., Trites, J., Taylor, S. M. (2015). Transoral laser microsurgery for the treatment of oropharyngeal cancer: the Dalhousie University

- experience. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 44 (39). doi:10.1186/s40463-015-0093-3
- NCI Dictionary of Cancer Terms - Immune checkpoint inhibitor. Disponível no National Cancer Institute em <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=772606>
- Nutting, C. (2016). Radiotherapy in head and neck cancer management: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130 (S2), S66–S67. doi:10.1017/S0022215116000463
- Nuyts, S. (2007). Defining the target for radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer Imaging*, 7 (A), S50-S55. doi:10.1102/1470-7330.2007.9009
- Ogle, O. E., Nikoyan, L. (2013). Radiation and Chemotherapy in Oral and Maxillofacial Surgery. *InTechOpen*, 9. doi:10.5772/53402
- Ohno, T. (2013). Particle radiotherapy with carbon ion beams. *EPMA Journal*, 4 (1:9). doi:10.1186/1878-5085-4-9
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12 (4), 252-264. doi:10.1038/nrc3239
- Pelisser, F. V. V., Rockenbach, M. I. B., Cherubini, K., Veeck, E. B., Figueiredo, M. A. Z. (2008). Considerações sobre as modalidades radioterapêuticas empregadas para o tratamento de neoplasias na região de cabeça e pescoço. *Revista da Faculdade de Odontologia*, 13 (1), 75-79. Disponível em <http://seer.upf.br/index.php/rfo/article/viewFile/597/390>
- Perez, R. S., Freitas, S. M., Dedivitis, R. A., Rapoport, A., Denardin, O. V. P., Sobrinho, J. A., (2007). Estudo Epidemiológico do Carcinoma Espinocelular da Boca e Orofaringe. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 11 (3), 271-277. Disponível em <http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/pdfForl/439.pdf>
- Pfister, D. G., Spencer, S., Brizel, D. M., Burtness, B., Busse, P. M., Caudell, J. J., ... Hughes, M. (2015). Head and Neck Cancers - Version 1-2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 13 (7), 847–856. Disponível em <http://www.jnccn.org/content/13/7/847.full.pdf>
- Rani, P., Bhardwaj, Y., Dass, P.K., Gupta, M., Malhotra, D., Ghezta, N. K. (2015). Neck dissection for oral squamous cell carcinoma: our experience and a review of the

- literature. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 41 (6), 299-305. doi:10.5125/jkaoms.2015.41.6.299
- Ratko, T. A., Douglas, G. W., Souza, J. A., Belinson, S. E., Aronson, N. (2014). *Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update*. Gaithers Road, EUA: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Rezende, T. M. B., Freire, M. S., Franco, O. L. (2010). Head and Neck Cancer: Proteomic Advances and Biomarker Achievements. *Cancer*, 116 (21), 4914-4925. doi:10.1002/cncr.25245
- 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). doi:10.1186/s13039-016-0293-1
- Rinaldi, V., Pagani, D., Torretta, S., Pignataro, L. (2013). Transoral robotic surgery in the management of head and neck tumours. *Ecancer Medical Science*, 7 (359). doi:10.3332/ecancer.2013.359
- Roach III, M., Schulte, R., Mishra, K., Faddegon, B., Barani, I., Lazar, A., Blakely, E. A. (2016). New Clinical and Research Programs in Particle Beam Radiation Therapy: The University of California San Francisco Perspective. *International Journal of Particle Therapy*, 2 (3), 471-473. doi:10.14338/IJPT-15-00025.1
- Rodrigues, M. A. L. (2007). *Qualidade de vida e satisfação com os cuidados recebidos das doentes com carcinoma da mama em tratamento com quimioterapia por via endovenosa* (tese de Mestrado). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Faculdade no Porto, Portugal.
- Rodriguez, T., Altieri, A., Chatenoud, L., Galuus, S., Bosetti, C., Vecchia, C. L. (2004). Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncology*, 40 (2), 207-213. doi:10.1016/S1368-8375(03)00168-4
- Roopashri, G., Baig, M. (2013). Current advances in radiotherapy of head and neck malignancies. *Journal of International Oral Health*, 5 (6), 119-123. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895729/pdf/jioh-05-06-119.pdf>
- Rosenberg, S. A., Restifo, N. P. (2015). Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 348 (6230), 62-68. doi:10.1126/science.aaa4967

- Rubinstein, M., Armstrong, W. B. (2011). Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: A primer and review of laser dosimetry. *Lasers in Medical Science*, 26 (1), 113-124. doi:10.1007/s10103-010-0834-5
- Ruddon, R. W. (2007). *Cancer Biology* (4th ed). New York, EUA: Oxford University Press
- Sadeghi, M., Enferadi, M., Shirazi, A. (2010). External and internal radiation therapy: Past and future directions. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6 (3), 239-248. doi:10.4103/0973-1482.73324
- Sagheb, K., Sagheb, K., Rahimi-Nedjat, R., Taylor, K., Al-Nawas, B., Walter, C. (2015). Sentinel lymph node biopsy in T1/T2 squamous cell carcinomas of the tongue: A prospective study. *Oncology Letters*, 11 (1), 600-604. doi:10.3892/ol.2015.3933
- Sambargi, U. C., Mahesh, D. R., Pai, A., Maligi, P., Ramanarayan, B. K., Sanjay, C. J. (2012). Recent advances in chemotherapy for head and neck cancers. *Journal of Orofacial Sciences*, 4 (1), 15-19. doi:10.4103/0975-8844.99880
- Sankaranarayanan, R., Ramadas, K., Amarasinghe, H., Subramanian, S., Johnson, N. (2015). Oral Cancer: Prevention, Early Detection, and Treatment. In H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan, S. Horton (Eds.), *Cancer: Disease Control Priorities* (3rd ed) (pp. 85 - 99). Washington (DC), EUA: The International Bank for Reconstruction and Development. doi:10.1596/978-1-4648-0349-9_ch5
- Saw, C. B. (2004). Therapeutic Radiological Physics. In C. B. Saw (Ed.), *Therapeutic Radiological Physics* (1). Omaha, Nebraska: C. B. Saw Publishing. Disponível em <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnxjYnNhZDIwMDI8Z3g6NDliZDNiZGEyYjFIMjQyZA>
- Schirmacher, V., Fournier, P., Schlag, P. (2014). Autologous tumor cell vaccines for post-operative active-specific immunotherapy of colorectal carcinoma: long-term patient survival and mechanism of function. *Expert Review of Vaccines*, 13 (1), 117-130. doi: 10.1586/14760584.2014.854169
- Schutt, C., Bumm, K., Mirandola, L., Bernardini, G., D’Cunha, N., Tijani, L., ... Chiriva-Internati, M. (2012). Immunological Treatment Options for Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International Reviews of Immunology*, 31 (1), 22-42. doi:10.3109/08830185.2011.637253

- Shah, S., Goldenberg, D. (2014). Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 5 (2). doi:10.5041/RMMJ.10148
- Silveira, A., Gonçalves, J., Sequeira, T., Ribeiro, C., Lopes, C., Monteiro, E., Pimentel, F. L. (2012). Oncologia de Cabeça e Pescoço: enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15 (1), 38-48. doi:10.1590/S1415-790X2012000100004
- Silverman, S. (2003). *Oral Cancer* (5th ed). San Francisco, California, EUA: American Cancer Society.
- Simard, E. P., Torre, L. A., Jemal, A. (2014). International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology*, 50 (5), 387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016
- Skowronek, J. (2013). Brachytherapy in the therapy of prostate cancer - an interesting choice. *Contemporary Oncology*, 17 (5), 407-412. doi:10.5114/wo.2013.38557
- Srivatsan, S., Patel, J. M., Bozeman, E. N., Imasuen, I. E., He, S., Daniels, D., Selvaraj, P. (2014). Allogeneic tumor cell vaccines: The promise and limitations in clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10 (1), 52-63. doi:10.4161/hv.26568
- Tanaka, T., Tanaka, M., Tanaka, T. (2011). Oral Carcinogenesis and Oral Cancer Chemoprevention: A Review. *Pathology Research International*. doi:10.4061/2011/431246
- Teoh, M., Clark, C. H., Wood, K., Whitaker, S., Nisbet, A. (2011). Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *British Journal of Radiology*, 84 (1007), 967-996. doi:10.1259/bjr/22373346
- Tolentino, E. S., Centurion, B. S., Ferreira, L. H. C., Souza, A. P., Damante, J. H., Rubira-Bullen, I. R. F. (2009). Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *Journal of Applied Oral Science*, 19 (5), 448-454. doi: 10.1590/S1678-77572011000500003
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 65 (2), 87-108. doi:10.3322/caac.21262

- Tsantoulis, P. K., Kastrinakis, N. G., Tourvas, A. D., Laskaris, G., Gorgoulis, V. G. (2007). Advances in the biology of oral cancer. *Oral Oncology*, 43 (6), 523-534. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.11.010
- Turksma, A. W., Braakhuis, B. J. M., Bloemena, E., Meijer, C. J. L. M., Leemans, C. R., Hooijberg, E. (2013). Immunotherapy for head and neck cancer patients: shifting the balance. *Immunotherapy*, 5 (1), 49-61. doi:10.2217/IMT.12.135
- Vidal, A. K. L., Revoredo, E. C. V. (2010). Radioterapia em tumores de boca. *Odontologia Clínico-Científica*, 9 (4), 295-298. Disponível em <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/occ/v9n4/a03v9n4.pdf>
- Ward, L. S. (2002). Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46 (4), 351-360. doi:10.1590/S0004-27302002000400006
- Warnakulasuriya, S. (2009). Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncology*, 46 (6), 407-410. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.02.015
- Williams, H. K. (2000). Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, 53 (4), 165-172. doi:10.1136/mp.53.4.165
- Wong, H. M. (2013). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Scientific World Journal*. doi:10.1155/2014/581795
- Xie, X., O'Neill, W., Pan, Q. (2017). Immunotherapy for head and neck cancer: the future of treatment? *Expert Opinion on Biological Therapy*, 17 (6), 701-708. doi:10.1080/14712598.2017.1315100
- Yamazaki, H., Yoshida, K., Yoshioka, Y., Shimizutani, K., Furukawa, S., Koizumi, M., Ogawa, K. (2013). High dose rate brachytherapy for oral cancer. *Journal of Radiation Research*, 54 (1), 1-17. doi:10.1093/jrr/rrs103
- Yorke, E., Gelblum, D., Ford, E. (2011). Patient Safety in External Beam Radiation Therapy. *American Journal of Roentgenology*, 196 (4), 768-772. doi:10.2214/AJR.10.6006
- Zargarzadeh, M. (2013). Head and Neck Cancer Treatment with Particle Beam Therapy. *International Journal of Computer Science Issues*, 10 (1:1). Disponível em <https://www.ijcsi.org/papers/IJCSI-10-1-1-621-626.pdf>

V – ANEXOS

Anexo 1: Definição TNM para o Cancro Oral, pela American Joint Commission on Cancer.

Adaptado de Campana & Meyers, 2006

<p><i>Primary tumor (T)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • TX: Primary tumor cannot be assessed • T0: No evidence of primary tumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: Tumor 2 cm or less in greatest dimension • T2: Tumor larger than 2 cm but 4 cm or less in greatest dimension • T3: Tumor larger than 4 cm in greatest dimension • T4: (lip) Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of the mouth, or skin of face (ie, chin or nose) • T4a: (oral cavity) Tumor invades adjacent structures (eg, through cortical bone, into deep [extrinsic] muscle of tongue [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus], maxillary sinus, and skin of face) • T4b: Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base or encases internal carotid artery (Note: Superficial erosion alone of bone/tooth socket by gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.) <p><i>Regional lymph nodes (N)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • NX: Regional lymph nodes cannot be assessed • N0: No regional lymph node metastasis • N1: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension • N2: Metastasis in a single ipsilateral lymph node, larger than 3 cm but 6 or less cm in greatest dimension; in multiple ipsilateral lymph nodes, 6 cm or less in greatest dimension; in bilateral or contralateral lymph nodes, 6 cm or less in greatest dimension • N2a: Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but 6 cm or less in greatest dimension • N2b: Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, 6 cm or less in greatest dimension • N2c: Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, 6 cm or less in greatest dimension • N3: Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension <p><i>Distant metastasis (M)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MX: Distant metastasis cannot be assessed • M0: No distant metastasis • M1: Distant metastasis

Anexo 2: Estádios de Cancro Oral, pela American Joint Commission on Cancer. Adaptado de Campana & Meyers, 2006

<p><i>Stage 0</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tis, N0, M0 <p><i>Stage I</i></p> <ul style="list-style-type: none">• T1, N0, M0 <p><i>Stage II</i></p> <ul style="list-style-type: none">• T2, N0, M0 <p><i>Stage III</i></p> <ul style="list-style-type: none">• T3, N0, M0• T1, N1, M0• T2, N1, M0• T3, N1, M0 <p><i>Stage IVA</i></p> <ul style="list-style-type: none">• T4a, N0, M0• T4a, N1, M0• T1, N2, M0• T2, N2, M0• T3, N2, M0• T4a, N2, M0 <p><i>Stage IVB</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Any T, N3, M0• T4b, any N, M0 <p><i>Stage IVC</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Any T, any N, M1 <hr/> <p>Initial staging is done clinically and radiographically. Final staging is based on histology if surgery is performed.</p>
--