

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARCINOMA PAVIMENTO-CELULAR DA LÍNGUA

Trabalho submetido por
Júlio César de Azevedo dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CARCINOMA PAVIMENTO-CELULAR DA LÍNGUA

Trabalho submetido por
Júlio César de Azevedo dos Santos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

novembro de 2024

respondeu Jesus :

“Eu Sou o Caminho a Verdade e a Vida.
Ninguém vem ao Pai a não ser por mim.”

João 14:6

AGRADECIMENTOS:

Ao meu orientador, o excecional Professor Doutor Carlos Zagalo, pelo humanismo, transmissão de conhecimento e disponibilidade, sentido de amizade e de consideração. O meu sincero reconhecimento e agradecimento! O sentido muito generoso , muito competente e muito amigo com que ajuda os alunos é exemplar!

A todos os profissionais, docentes e não docentes, do Instituto Universitário Egas Moniz e à própria Instituição! Também uma palavra de agradecimento ao saudoso Professor Doutor Martins dos Santos pelo carisma com que fui recebido enquanto aluno do primeiro ano.

Ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, pela oportunidade de aprendizagem, contacto próximo com aqueles que estão a receber tratamento, sem dúvida uma grande mais-valia pedagógica.

Aos colegas, com quem partilhei o tempo de aprendizagem, em especial ao João Sereno, Marta Ferreira Gomes, Andreia Infante Rodrigues!

Aos meus Queridos Pais, Júlio Dias dos Santos e Ana Maria Martinho N. Azevedo D. Santos!

Aos meus avós: Irene de Jesus, Salete dos Santos Martinho, Francisco dos Santos Simões e José Nunes de Azevedo.

À minha irmã, Ana Margarida!

A pessoas, que de uma forma ou de outra, tanto me ajudaram e a quem aproveito para dar testemunho do meu agradecimento: Rosa de Carvalho Brito, Dr. José Manuel Marto, Pastor evangélico Francisco e também ao Papa Francisco - A JMJ de Lisboa foi extraordinária!

À minha namorada, companheira de uma vida, Vera Márcia da Cunha Quadrado!

E a Ti, Nosso Senhor Jesus Cristo!

RESUMO

O carcinoma pavimento-celular da língua, tal como outras formas de cancro oral e da orofaringe, é uma doença de elevada complexidade, difícil de tratar, mas cuja etiologia está na maior parte dos casos associada a hábitos culturais. Por outro lado, uma vez desenvolvida a doença, verifica-se que o seu tratamento pode ser simplificado se diagnosticada precocemente. A existência deste trabalho no âmbito da medicina dentária deve-se apesar de tudo à importância do médico dentista na fase maior probabilidade de sucesso no combate à doença: prevenção e diagnóstico precoce. Por forma a contribuir para a consciencialização acerca da doença, foi feita uma revisão geral, descrevendo-se os principais aspetos da doença: na epidemiologia onde se verifica uma dispersão que acompanha a dos principais fatores etiológicos ; na carcinogénese, com a noção da acumulação de alterações genéticas com vista a progénie mutante e sua heterogeneidade; nos fatores etiológicos com o destaque para o efeito sinérgico tabaco-álcool e infeção por vírus como o HPV, entre outros; na prevenção, com destaque para o Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral – PIPCO ; na anatomia , pela importante perceção de como a localização topográfica e restantes características anatómicas ajudam a explicar a dispersão da doença ; na patogénese pela explicação do cursar da doença; na identificação de lesões potencialmente malignas, apresentação clínica da doença, caracterização de sinais e sintomas e descrição dos principais exames complementares de diagnóstico, pela sua importância com vista ao diagnóstico; no prognóstico e consequentes grupos de estadiamento identificando os principais fatores e já atualizando os respetivos grupos de estadiamento; no tratamento, fazendo referência a algumas das abordagens mais utilizadas e últimas técnicas, nomeadamente no âmbito da cirurgia robótica ; na descrição das principais complicações e sequelas ao tratamento sua gestão e análise da resultante qualidade de vida ;

Palavras-chave: cancro oral, carcinoma pavimento-celular língua, cancro oral rastreio dentista, cancro cabeça e pescoço

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of the tongue, like other forms of oral and oropharyngeal cancer, is a highly complex disease, difficult to treat, but whose etiology is in most cases associated with cultural habits. On the other hand, once the disease develops, it appears that its treatment can be simplified if diagnosed early. The existence of this work in the field of dentistry is, despite everything, due to the importance of the dental surgeon in the phase that is most likely to be successful in combating the disease: prevention and early diagnosis. In order to contribute to raising awareness about the disease, a general review was carried out, describing the main aspects of the disease: in epidemiology, where there is a dispersion that accompanies the main etiological factors; in carcinogenesis, with the notion of the accumulation of genetic changes aimed at mutant progeny and their heterogeneity; in etiological factors, with emphasis on the synergistic effect of tobacco-alcohol and infection by viruses such as HPV, among others; in prevention, with an emphasis on the Early Oral Cancer Intervention Project – PIPCO; in anatomy, due to the important perception of how topographic location and other anatomical characteristics help to explain the spread of the disease; in pathogenesis by explaining the course of the disease; in the identification of potentially malignant lesions, clinical presentation of the disease, characterization of signs and symptoms and description of the main complementary diagnostic tests, due to their importance for diagnosis; in the prognosis and consequent staging groups, identifying the main factors and updating the respective staging groups; in treatment, making reference to some of the most used approaches and latest techniques, particularly within the scope of robotic surgery; in the description of the main complications and sequelae of treatment, management and analysis of the resulting quality of life;

Keywords: oral cancer, tongue squamous cell carcinoma, oral cancer screening dentist, head and neck cancer

ÍNDICE GERAL

1	INTRODUÇÃO	11
2	DESENVOLVIMENTO	13
2.1	Epidemiologia	13
2.2	Carcinogénese	17
2.3	Etiologia e prevenção	21
2.4	Anatomia	35
2.5	Patogénese	39
2.6	Diagnóstico	44
2.6.1	<i>Lesões potencialmente malignas</i>	<i>44</i>
2.6.2	<i>Apresentação clínica do carcinoma pavimento-celular da língua.....</i>	<i>47</i>
2.6.3	<i>Semiologia</i>	<i>49</i>
2.6.4	<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	<i>52</i>
2.6.5	<i>Classificação do tumor (estadiamento)</i>	<i>60</i>
2.7	Prognóstico	61
2.8	Tratamento	62
2.8.1	<i>Tratamento oncológico da língua</i>	<i>62</i>
2.8.2	<i>Tratamento da língua móvel (2/3 anteriores da língua)</i>	<i>65</i>
2.8.3	<i>Tratamento da base da língua (1/3 posterior da língua)</i>	<i>68</i>
2.8.4	<i>Resultados do tratamento oncológico</i>	<i>73</i>
2.8.5	<i>Complicações e sequelas</i>	<i>74</i>
2.8.6	<i>Gestão das complicações e sequelas</i>	<i>76</i>
2.9	Qualidade de vida	82
3	CONCLUSÃO.....	85
4	BIBLIOGRAFIA	89

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1 - Incidência estimada de cancro padronizada por idade, ambos os sexos , 2022 em lábio e cavidade oral (A); orofaringe (B) , adaptado de (Ferlay et al., 2024).....</u>	<u>14</u>
<u>Figura 2- Exemplo de modelo de progressão do carcinoma pavimento celular, com acumulação de eventos carcinogénicos , resultando na progressão de mucosa normal até carcinoma invasivo , adaptado de (Shah et al., 2020a).</u>	<u>17</u>
<u>Figura 3 -Marcos do cancro, traduzindo-se em capacidades gerais e características promotoras da aquisição dessas capacidades, que se pensam ser comuns aos processos de malignização. Adaptado de Hanahan (2022).</u>	<u>20</u>
<u>Figura 4 - Risco de desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço com aumento supermultiplicativo resultante do efeito sinérgico pelo consumo de tabaco e álcool. (Shah et al., 2020c)</u>	<u>25</u>
<u>Figura 5 – Fluxograma do Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral – PIPCO , adaptado de programa-nacional-de-promocao-da-saude-oral-2021-2025.pdf (ucccb.pt)).....</u>	<u>34</u>
<u>Figura 6 – Epitélio da orofaringe apresenta uma estrutura diferente do epitélio da cavidade oral, nomeadamente um epitélio reticular designado de linfoepitélio, o que tem sido associado à justificação da infeção por HPV e consequente carcinogénese. Adaptado deYarbrough, Wendell G. Zanation et al., (2022).....</u>	<u>37</u>
<u>Figura 7 - Drenagem linfática da cavidade oral e orofaringe. A linfa drena habitualmente da superfície para a profundidade e de cima para baixo , na região da cabeça e pescoço. Pode verificar-se drenagem entre níveis de modo não sequencial ,inclusivamente devido a doença ou tratamento. Adaptado de Giraldez-Rodriguez et al.(2017)</u>	<u>38</u>
<u>Figura 8 - Drenagem linfática da língua, com evidência de drenagem ipsilateral, bilateral e contralateral. adaptado de Schünke et al. (2019)</u>	<u>38</u>
<u>Figura 9 - Carcinoma pavimento-celular da língua, com significativo desenvolvimento endofítico, (Shah et al., 2020e)</u>	<u>40</u>
<u>Figura 10 - Metástase para gânglio submandibular com origem num carcinoma pavimento-celular da língua, adaptado de Regezi et al.(2017b)</u>	<u>41</u>
<u>Figura 11 - Incidência de metástases ganglionares cervicais, para tumores primários da cavidade oral e tumores primários da orofaringe, em situações de diagnóstico clínico positivo (N+) e negativo (N0). Adaptado de Thankappan et al.(2018).....</u>	<u>42</u>
<u>Figura 12 - a espessura to tumor (B) é considerada para prever o parâmetro importante e fator independente de diagnóstico que é a profundidade de invasão ilustrada em (A). A profundidade de invasão do tumor primário está relacionada com o risco de metástases em pescoço clinicamete N0, portanto metástases ocultas. Por sua vez a percentagem de pacientes que morre</u>	

da doença também se relaciona com a profundidade de invasão do tumor primário. Adaptado de Shah et al.(2020e).....	43
Figura 13 - Leucoplasia (hiperqueratose) da língua movel , adaptado de Shah et al. (2020e)	45
Figura 14 - Eritroplasia no bordo lateral e face dorsal da língua , adaptado de Regezi et al.(2017a)	45
Figura 15 - Carcinoma pavimento-celular cT1 , no bordo lateral da língua identificado numa consulta de rotina em medicina dentária. Adaptado de Watters & Hansen (2018).....	47
Figura 16 – Sequência geral de palpação dos gânglios cervicais durante o exame clínico de forma sistemática(a);(b-f) início de cada grupo individualmente, começando zona submentoniana/submandibular , ângulo da mandíbula , bordo anterior do esternocleidomastóideo, grupo supraclavicular, grupo ao longo do nervo acessório e grupo nugal. Adaptado de Schünke et al.(2019).....	50
Figura 17 -Exame físico no âmbito do cancro oral , adaptado de HTTPS://WWW.NIDCR.NIH.GOV/SITES/DEFAULT/FILES/2020-10/DETECTING-ORAL-CANCER-HEALTHCARE-PROFESSIONALS.PDF	51
Figura 18 - Exame de biopsia do(s) gânglio(s) sentinela (SPECT auxiliado por CT para deteção do(s) gânglio(s) sentinela e consequente biopsia) utilizando substância de contraste. (a) Tumor T1 no bordo lateral direito da língua antes da injeção do radiofármaco (99mTc-tilmanocept/LymphoseekTM; (b) (SPECT)/CT onde é possível observar 3 prováveis gânglios sentinela no pescoço de modo ipsilateral ao tumor ; (c) fotografia com a localização dos 3 gânglios sentinela e com a incisão para biopsia executada de modo a poder ser continuada para dissecação eletiva do pescoço, conforme resultado da biopsia; (d) identificação de níveis de radiação em um gânglio identificando-o como gânglio sentinela, adaptado de Mydlarz & Lai(2020)	57
Figura 19 - Espécime cirúrgico correspondente à ressecção dos grupos ganglionares II a IV , bilateralmente. Nota para o cuidado na identificação com vista a ser analisado pelo patologista. O resultado pode determinar um novo estadiamento com consequências na gestão da doença. Adaptado de Shah et al. (2020b).....	63
Figura 20 – Hemiglossectomia oral por carcinoma pavimento-celular da língua, abordagem peroral adaptado de Giraldez-Rodriguez et al. (2017).	65
Figura 21 - Mandibulotomia garante acesso a tumores mais volumosos da cavidade oral e orofaringe. Adaptado de Shah et al. (2020e).....	66
Figura 22 - Ressecção de tumor da base da língua através de TORS , vista esquematizada sagital ,adaptado de Patel et al (2018).....	69
Figura 23 - Tratamento por IMRT de tumor da base da língua com extensão até valécua e N+ ipsilateral . Destaque para plano tratamento com poupança de glândula parótida contralateral	

; tratamento bilateral IB-V e retrofaríngeos (63Gy) e espaço pré-epiglótico; 70Gy inclui tumor primário e margens ; adaptado de (Misiukiewicz et al., 2018)	71
Figura 24 - Mucosite , intensificada pela existência de dentes restaurados a amálgama que reflete a radiação para os tecidos envolventes, geralmente bordo lateral da língua e mucosa oral envolvente. Adaptado de Shah et al (2020f)	75
Figura 25 - Esquematização por fases da videofluoroscopia da deglutição normal. (A) fase preparatória ; (B) fase transitória , com elevação da ponta da língua da língua para assistir no transito oral;(C) início fase faríngea com elevação da laringe para proteção via aérea; (D) conclusão da fase faríngea com aproximação da base da língua à parede faríngea; (E) fase esofágica com relaxamento pós-deglutição da musculatura faríngea. Considerado um teste ideal para avaliação e tratamento da disfagia, adaptado de Graville & Palmer (2018).....	77
Figura 26 - Ortopantomografia de paciente com osteorradionecrose tratado com pentoxifilina; (A) início do tratamento ; (B) após 2 anos, verificando-se aumento da densidade óssea e preenchimento dos defeitos, adaptado de Shah et al (2020d)	81
Figura 27 - Reconstrução da língua com retalho microvascularizado do antebraço, adaptado de Giraldez-Rodriguez et al.(2017)	81
Figura 28 - Reabilitação oral após mandibulectomia segmentar no âmbito da oncologia oral. Tratamento guiado por software para planeamento e produção , (CAD-CAM) , desde logo na reconstrução do arco mandibular ressecado auxiliando no planeamento do retalho livre microvascularizado , mas também no desenho de guias para colocação de implantes osteointegrados, com vista a colocação de prótese proporcionando excelente resultado estético e funcional. adaptado de (Shah et al., 2020d)	82

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ASR – *Age-Standardized Rate* (taxa padronizada por idade)

CAD-CAM - *Computer-Aided Design-Computer-Aided Manufacturing* (projeto assistido por computador – fabrico assistido por computador)

CNB - *Core-Needle Biopsy* (microbiópsia)

EBRT – *External Beam Radiation Therapy* (radioterapia de raios externos)

FNAC – *Fine Needle Aspiration Cytology* (citologia aspirativa por agulha fina)

GVHD – *Graft versus Host Disease* (doença do enxerto contra hospedeiro)

HPV – *Human Papillomavirus* (vírus do papiloma humano)

IARC - *International Agency for research on Cancer*

IMPT – *Intensity Modulated Proton Therapy* (terapia de prótons de intensidade modulada)

IMRT – *Intensity Modulated Radiation Therapy* (radioterapia de intensidade modulada)

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

PET - *Positron Emission Tomography* (tomografia por emissão de positrões)

PIPCO – Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral

RM – Ressonância Magnética

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

SPECT/CT – *Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed tomography* (tomografia computadorizada por emissão de fóton único/ tomografia computadorizada)

TC – Tomografia Computorizada

TORS – *TransOral Robotic Surgery* (cirurgia robótica transoral)

TSG – *Tumor Suppressor Gene* (gene supressor de tumor)

US - Ultrassom

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma pavimento-celular da língua constitui uma das neoplasias mais relevantes para profissionais de saúde oral. No âmbito das neoplasias orais, o carcinoma pavimento-celular corresponde à quase totalidade dos casos, sendo a língua a região anatómica onde se regista maior incidência (Fedewa & Chen, 2017; Giraldez-Rodriguez et al., 2017; Neskey et al., 2017). Esta doença resulta da transformação maligna da mucosa em grande parte devido à incidência de fatores ambientais como o álcool e o tabaco. Outros fatores, tais como, infeção por vírus – com destaque para HPV –, suscetibilidade genética, estados de inflamação crónica, entre outros, também contribuem, destacando-se, no entanto, que esta doença se deve em grande parte a fatores que podem ser evitados (Gosselin, 2021a; Sethia & Meyers, 2024). Existe evidência que os casos detetados precocemente obtêm melhores resultados no tratamento que os casos detetados em estado mais avançado (Vendramin et al., 2021), sendo este um dos fundamentos da implementação de rastreio à população em geral. Habitualmente, um conjunto de lesões da mucosa designadas de lesões potencialmente malignas antecedem e dão sinal do potencial de transformação maligna. Noutros casos, o carcinoma desenvolve-se assintomaticamente (Ganly et al., 2009). A prevenção, através da sensibilização da população para os fatores de risco, assim como, as implementações de programas de rastreio constituem medidas significativas no controlo da doença. Em Portugal o diagnóstico do cancro oral ainda é efetuado tardiamente, com cerca de 76,9% das neoplasias da língua a serem diagnosticadas em estado avançado – doença não ressecável ou metastizada (L. L. Santos & Teixeira, 2011). O médico dentista constitui na ação preventiva um agente privilegiado: por um lado, contacta frequentemente com os pacientes, por outro, o âmbito das consultas de medicina dentária são propícias ao rastreio e deteção precoce da doença. O médico dentista deve estar ciente deste seu papel, sendo importante que o desenvolva na sua prática clínica (Institute of Dental & Research, 2020; Messadi et al., 2009; Sachdev, 2021). Este trabalho tem como objetivo contribuir para sensibilização do profissional de saúde e do paciente, fazendo uma revisão, na generalidade, dos diferentes aspetos da doença

.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Epidemiologia

A epidemiologia do carcinoma pavimento-celular da língua é normalmente representada na epidemiologia do cancro oral e orofaríngeo ou em âmbito mais alargado na epidemiologia do cancro da cabeça e pescoço. No mundo ocidental, no âmbito do cancro oral e do cancro orofaríngeo a língua é frequentemente considerada uma das zonas de maior ocorrência. O tipo histológico pavimento-celular é apontado em cerca de 90% dos casos (Fedewa & Chen, 2017; Giraldez-Rodriguez et al., 2017; Gonzalez & March, 2023; Gormley et al., 2022; Neskey et al., 2017) . Verificam-se hábitos culturais que vão ser determinantes da dispersão da doença. São no entanto diferenças ao nível desses hábitos culturais e ainda outras associadas a idade , género, fatores genéticos e fatores económicos, por exemplo, que vão ser os responsáveis pelas características na dispersão da doença não só ao nível do mundo ocidental mas também a nível global (Balfour et al., 2009; Gosselin, 2021a).

A nível global, o cancro oral, frequentemente considerado em conjunto com cancro do lábio, é o 16º (decimo sexto) mais comum e o cancro orofaríngeo o 24º (vigésimo quarto). Este posicionamento é aproximadamente representado na realidade Portuguesa e contrasta com países de maior incidência onde o cancro oral chega a ser o 2º (segundo) mais frequente (Ferlay et al., 2024) .As taxas mais elevadas de cancro oral são geralmente apresentadas na Papua Nova Guiné, Sri Lanka, Índia, Paquistão e Bangladesh onde cerca de 30% de todos os novos casos de cancro no sexo masculino são de cancro oral. França e Hungria são os países europeus com taxas mais elevadas, onde cerca de 6% de todos os novos casos de cancro registados anualmente são casos de cancro oral. Estes valores comparam com uma média de cerca de 3% que se registam no Reino Unido (Ferlay et al., 2024; Ganly et al., 2009). Nos Estados Unidos da América ,o National Cancer Institute através do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program estimou para 2024, cerca de 58.450 novos casos de cancro oral e faríngeo o que representa cerca de 2,9% de todos os novos casos de cancro diagnosticados (Surveillance, Epidemiology, 2024a) . Destes 58.450 novos casos, cerca de 19.360 ou 33% do total são atribuídos à zona da língua o que é demonstrativo da relevância e representatividade desta zona

anatômica no âmbito do cancro oral e faríngeo , e representação de 1% relativamente a todos os novos casos de cancro (Surveillance, Epidemiology, 2024b) .

A grande discrepância na taxa de incidência de cancro oral em várias partes do globo,

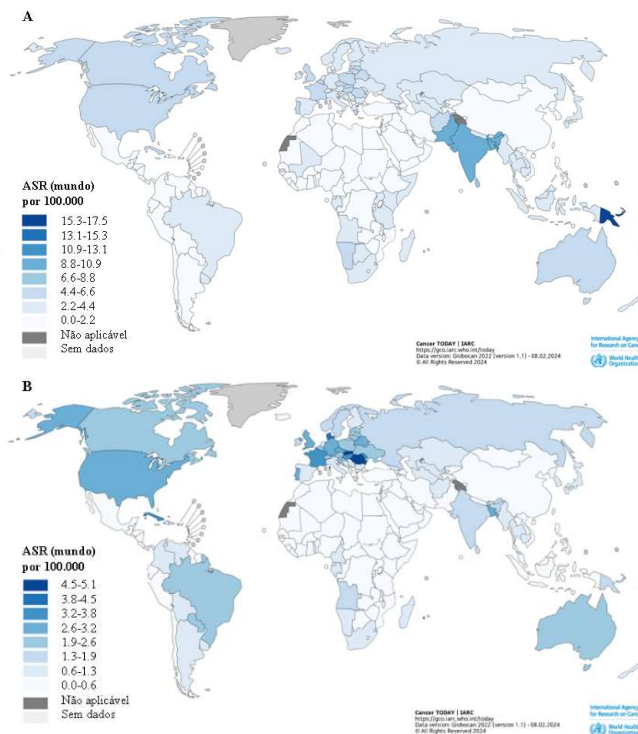


Figura 1 - Incidência estimada de cancro padronizada por idade, ambos os sexos , 2022 em lábio e cavidade oral (A); orofaringe (B) , adaptado de (Ferlay et al., 2024)

está normalmente associado a diferentes hábitos culturais no consumo de álcool e tabaco (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022). São também apontados fatores étnicos, industriais, ambientais e sociais, incluindo o efeito de privação, como influentes nas diferentes taxas de incidência ao nível de cada país e no mundo (Balfour et al., 2009) . Também tem sido reportado um aumento significativo de cancro oral e faríngeo em alguns países da Europa ocidental e da Europa central e oriental o que tem sido atribuído a

um aumento do consumo de bebidas alcoólicas, considerando que há evidências que demonstram diminuição do consumo de cigarros e diminuição das taxas de cancro do pulmão (Balfour, Evans, & Patel, 2009).

No que respeita à distribuição racial verifica-se nos Estados Unidos da América, segundo regista o National Cancer Institute através do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (Surveillance, Epidemiology, 2024a), uma maior taxa de incidência na raça branca , seguida de nativos americanos/Alasca , negros, asiáticos/ilhas do pacifico, e hispânicos. A taxa de mortalidade associada é maior na raça branca seguida da raça negra, hispânicos, asiáticos/ilhas do pacifico e nativos americanos/Alasca, respetivamente, no entanto as diferentes são relativamente atenuadas em comparação com a taxa de incidência. Tem sido avançado que estas diferenças refletem provavelmente diferentes acessos a cuidados de saúde, em vez de diferenças atribuíveis a raça, conforme refere Gosselin (2017), sendo também atribuíveis a diferentes hábitos culturais associados

aos principais fatores de risco: tabaco e álcool, e mais recentemente, infecção por HPV (Fedewa & Chen, 2017).

Em Portugal, a doença oncológica foi registada para o ano de 2022 com 69.567 novos casos de cancro - todos os novos casos de cancro a nível nacional para o ano de 2022 - de onde se contabilizam cerca de 1.293 relativos a lábio e cavidade oral e 570 relativos à orofaringe (Ferlay et al., 2024). A língua é a região anatómica com maior taxa de incidência, confirmando a tendência verificada no mundo ocidental (L. L. Santos & Teixeira, 2011). Relativamente à língua, a porção oral (2/3 anteriores) compreende cerca de 75% dos casos, enquanto que os restantes 25% na porção orofaríngea (1/3 posterior) (Ridge et al., 2016).

O cancro oral e faríngeo é geralmente muito mais comum no sexo masculino do que no sexo feminino com uma proporção de 3:1 (Siegel et al., 2018) e 2:1 (L. L. Santos & Teixeira, 2011) no mundo ocidental . Este facto e a tendência de aproximação na taxa de incidência entre homens e mulheres tem sido frequentemente explicada com evolução dos hábitos tabágicos e alcoólicos. (Fedewa & Chen, 2017; Ridge et al., 2016).

A infecção por HPV tornou-se a causa primária de cancro orofaríngeo nos Estados Unidos , apresentando um rácio de homem/mulher de 4:1. Apesar de ainda não ser clara a justificação para esta proporção, (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022) , parece existir alguma evidência que suporta este facto com diferente comportamento de sexo, maior seroconversão na mucosa infetada por HPV nas mulheres , persistente infecção oral por HPV de alto risco (Thomas et al., 2019) .

A taxa de incidência de cancro oral e faríngeo aumenta com a idade (Fedewa & Chen, 2017). Nos países ocidentais cerca de 98% dos casos ocorrem a partir dos 40 anos. (L. L. Santos & Teixeira, 2011). Nos Estados Unidos da América, cerca de 62% dos casos de cancro da língua são diagnosticados entre os 55 e os 74 anos, com uma mediana aos 65 anos. Cerca de 31% dos óbitos por cancro da língua verificam-se entre os 65 e os 74 anos, com uma mediana aos 69 anos (Surveillance, Epidemiology, 2024b). De acordo com Tavares et al. (2016) num estudo que tem por base uma amostra da população Portuguesa , a maioria dos casos de cancro oral foram diagnosticados na 5ª década de vida para os homens , e da 7ª década de vida para as mulheres.

É considerado, para os Estado Unidos, que cerca de 1,2% de toda a população será diagnosticada com cancro oral ou faríngeo em algum período ao longo da sua vida, e em

específico 0,4% de toda a população apresentará cancro da língua. Na maioria dos casos, a doença já apresenta metástases regionais, tanto considerando o cancro da cavidade oral e faríngeo, ou especificando para a zona anatómica da língua. (Surveillance, Epidemiology, 2022, 2024a)

Também em Portugal é considerado que a doença é apresentada tardiamente, sendo a maioria dos casos diagnosticados no estágio III ou IV (L. L. Santos & Teixeira, 2011; Tavares et al., 2016)

Alterações nos padrões de consumo tabágicos e alcoólicos acompanhados de presumíveis novos hábitos sexuais promotores de infeção por HPV parecem ser responsáveis por novos dados epidemiológicos relativos ao cancro oral e orofaríngeo (Fedewa & Chen, 2017) .

A infeção por HPV está fortemente relacionada com um tipo de carcinoma pavimento-celular, de perfil menos agressivo e mais associado ao surgimento em populações jovens, sexualmente ativas e sem incidência dos principais fatores etiológicos: tabaco e álcool (Lechner et al., 2022) . Este tipo de carcinoma pavimento-celular está associado à porção orofaríngea da língua. (Pytynia et al., 2014; Ridge et al., 2016; Westra, 2009; Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022) . O DNA do vírus HPV é encontrado em 2 em cada 3 casos de cancro orofaríngeo (Ridge et al., 2016) , sendo que numa meta análise realizada por Mehanna et al citada por Sethia & Meyers (2018) ficou mesmo evidente não só este tipo de proporção mas também a evolução ao longo do tempo com prevalência de HPV+ em cerca de 40,5% dos casos de carcinoma pavimento-celular da orofaringe antes do ano 2000, passando para 64,3% entre 2000 e 2004 e 72,2% entre 2005 e 2009. Na última edição do sistema de classificação da “The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” já foram considerados diferentes estadiamentos para o cancro orofaríngeo conforme a causa esteja ou não associada a infeção por HPV. Até esta última edição (8º edição) o fator causal/histológico no estadiamento do cancro orofaríngeo não era considerado (Amin et al., 2017) .

Tem também sido identificado um outro subgrupo de pacientes jovens, idades inferiores a 40 anos, que apresentam cancro oral, especificamente cancro da língua, sem estarem associados a fatores etiológicos como tabaco e álcool, nem infeção por HPV. Estes pacientes parecem evidenciar uma maior suscetibilidade genética para desenvolver cancro, sendo avançada como hipótese causas associadas a linhagens celulares que apresentavam mutações, possivelmente devido a exposição a carcinogénicos comuns, e

que foram passadas de pais para filhos. Outra hipótese é que estes pacientes tenham sido expostos aos carcinogênicos comuns de forma involuntária e relativamente discreta, por exemplo durante a gestação ou na infância de forma passiva (Thomas et al., 2019).

2.2 Carcinogênese

O Modelo de Evolução Clonal proposto por Nowell e o Modelo de Progressão Molecular proposto Fearon e Vogelstein continuam a constituir bases conceituais para compreensão do cancro (Aronberg et al., 2017; Ding et al., 2013), no entanto alguns autores acrescentam que a noção evolutiva subjacente, com base nos princípios Darwinianos originais, pode não explicar toda a evidência, sugerindo modelos complementares (Vendramin et al., 2021). Entretanto, novas evidências acerca da constituição da massa tumoral têm mostrado linhas evolutivas diversas e pressões evolutivas complexas resultando num tumor de natureza e constituição heterogênea que é muito mais difícil de tratar porque existem simultaneamente diferentes vias carcinogênicas (Aronberg et al., 2017; Ding et al., 2013) o que é destacado como mais um argumento para a importância do diagnóstico precoce visto que em fases iniciais a massa tumoral é mais homogênea e apresenta menos resistências ao tratamento (Vendramin et al., 2021).

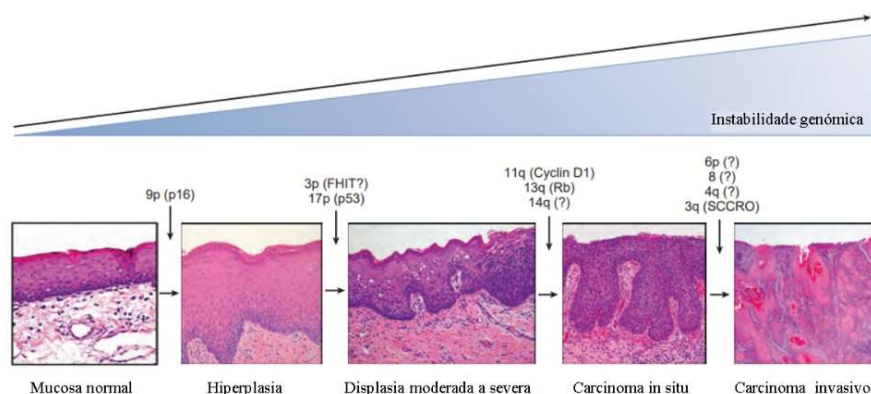


Figura 2- Exemplo de modelo de progressão do carcinoma pavimento celular, com acumulação de eventos carcinogênicos, resultando na progressão de mucosa normal até carcinoma invasivo, adaptado de (Shah et al., 2020a).

O Modelo de Evolução Clonal, enuncia que a carcinogênese se baseia num princípio de seleção natural, no qual uma série de “eventos” mutagênicos, ao

nível genético ou epigenético, conferem à célula uma vantagem seletiva de crescimento. Entretanto, à medida que essa célula prolifera originando uma progênie mutante, e que sucessivos “eventos” carcinogênicos vão atuando nas sucessivas gerações mutantes, o mecanismo evolutivo com base na seleção natural vai tendo lugar, permitindo o desenvolvimento de uma população clonal mutante com características invasivas, ou seja, o tumor maligno ou cancro (Aronberg et al., 2017; Ding et al., 2013). O Modelo de

Progressão Molecular, substancializa a teoria enunciada por Nowell, pois já identifica especificamente alguns dos “eventos genéticos” (genótipo) correlacionando-os com a progressão histológica verificada na carcinogénese (fenótipo) , no qual a mucosa normal progride para uma mucosa a hiperplásica, displásica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo, respetivamente (D. E. Johnson et al., 2020) . É de referir que o que parece ser importante na progressão carcinogénica, é a acumulação de múltiplos eventos genéticos e não a ordem pela qual estes eventos vão surgindo (Aronberg et al., 2017; Meric-Bernstam & Pollock, 2015) .

Os referidos “eventos genéticos” traduzem, numa visão clássica, alterações ou interferências ao nível das duas grandes classes de genes envolvidos no cancro: oncogenes e genes de supressão de tumor (TSGs) (Bunz & Vogelstein, 2022). É no entanto de referir que o melhor conhecimento acerca da progressão do tumor tem mostrado que genes que não podem ser classificados como oncogenes ou genes de supressão do tumor também estão implicados (Aronberg et al., 2017). Os oncogenes são genes que enquanto “inativos” codificam normalmente para produtos que expressam em alguma fase do ciclo celular e que nesta condição se designam de proto-oncogenes. Quando ativados, porém, essa ativação traduz-se num ganho de função quantitativa e/ou qualitativa que se repercute num aumento de capacidade proliferativa. De facto, a grande maioria dos oncogenes tem uma função relacionada com o crescimento celular e/ou diferenciação celular.

Os genes de supressão de tumor (TSGs) têm um papel contrário aos oncogenes. Enquanto ativos eles são como “guardiães do genoma”, com foi referiu Lane citado por Lindström et al (2022), exemplificando com TP53, cuja proteína (P53), excetuando a insulina, é a mais estudada na história da ciência. Os TSGs atuam no controlo da apoptose, regulação do ciclo celular, reparação do DNA, ou adesão celular. O TSG que apresenta mais frequentemente mutações implicadas no carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço é o TP53 (Souza et al., 2014). Este gene pertence ao cromossoma 17 (17p13) e quando ativo participa na manutenção da integridade do genoma enviando as células para apoptose ou regulando o crescimento celular através do controlo do ciclo celular. Apesar de se ter verificado a superexpressão de p53 mutado nalguns casos de cancro, o que inicialmente até levou a confundir este TSG com um oncogene, é essencialmente, devido à inativação dos TSG que é conferida à célula uma vantagem seletiva de crescimento que a pode tornar cancerosa. A inativação dos TSG pode ser feita tanto pela alteração do seu

DNA, através de mutações ou deleções, como através de eventos epigenéticos, principalmente através de hipermetilação do promotor. Segundo Souza et al.(2014) quase todas as mutações de p53 são perfil HPV-, ou seja associadas ao tabaco.

Atualmente é considerado que o surgimento da maioria dos tumores malignos requer um mínimo de três mutações ao nível de oncogenes ou genes de supressão do tumor (Bunz & Vogelstein, 2022) , mas outras considerações já foram sugeridos, como quatro, cinco ou seis mutações (Carson et al., 2019)

Várias iniciativas ou projetos, como o Projeto do Genoma Humano , o Atlas do Genoma do Cancro ou o Projeto HapMap , tem contribuído de forma importante para a identificação de vias carcinogénicas e entidades biológicas implicadas (Samuels et al., 2019). Tem sido identificado para além dos oncogenes e dos genes de supressão de tumor (TSG) outro tipo de genes que não podem ser classificados como oncogenes ou genes de supressão do tumor. São disso exemplo os genes reparadores de ADN (American Cancer Society, 2022) . D. E. Johnson et al.(2020) refere que o desenvolvimento do carcinoma pavimento celular da cabeça e pescoço, geralmente envolve a inativação de TSGs como CDKN2A e TP53 na fase inicial e PTEN na fase final.

Foi proposto por Hanahan em 2000 (Hanahan & Weinberg, 2000), com revisões em 2011 (Hanahan & Weinberg, 2011) e 2022 (Hanahan, 2022), um conjunto de marcos funcionais, ou capacidades adquiridas, característicos da transformação maligna da célula , estabelecendo relação e entendimento entre os princípios de evolução clonal e progressão molecular com características biológicas dessa transformação maligna, portanto, identificando capacidades adquiridas pela célula que resultam na sua malignidade constituindo o cancro . Simultaneamente, esses marcos ou capacidades funcionais passaram a ser interpretados como requisitos funcionais da transformação maligna da célula e nesse sentido como ferramenta de trabalho para investigadores, na medida em que orientam a pesquisa para a descoberta das causas que lhes estão subjacentes a nível genético e molecular (Hanahan, 2022) .

Esses então chamados marcos do cancro - ou em texto original: *Hallmarks of Cancer* - correspondem a capacidades adquiridas pela célula sendo que na última revisão foram incluídas noções que podem não ter sido ainda comprovadas como capacidades em si, mas que se julga serem pelo menos características facilitadoras ou promotoras da aquisição de algumas dessas capacidades. Nesse sentido, partindo das seis capacidades referidas no texto original em 2000, são hoje consideradas um total de oito a catorze entre

capacidades e características que a célula vai adquirir ou usufruir e que lhe vão conferir malignidade constituindo o cancro. São considerados as seguintes capacidades adquiridas ou marcos do cancro: (A) evasão aos inibidores de crescimento, (B) evitar destruição imunológica, (C) capacidade replicativa ilimitada, (D) inflamação promotora de tumor, (E) capacidade de invasão e metastização, (F) indução da Angiogénese, (G) instabilidade genómica e mutações, (H) resistência à morte celular, (I) reprogramação do metabolismo energético, (J) autossuficiência para os sinais de crescimento. São geralmente consideradas pelo próprio autor as seguintes características como promotoras da aquisição dessas capacidades: (G) instabilidade genómica e mutações, (D) inflamação promotora de tumor. São propostas novas capacidades ou características, conforme se venham a comprovar, distinguindo-se: (I)desbloqueio da plasticidade fenotípica, (II)senescência celular, (III) reprogramação epigenética não mutacional, (IV) microbiomas polimórficos (Hanahan, 2022).

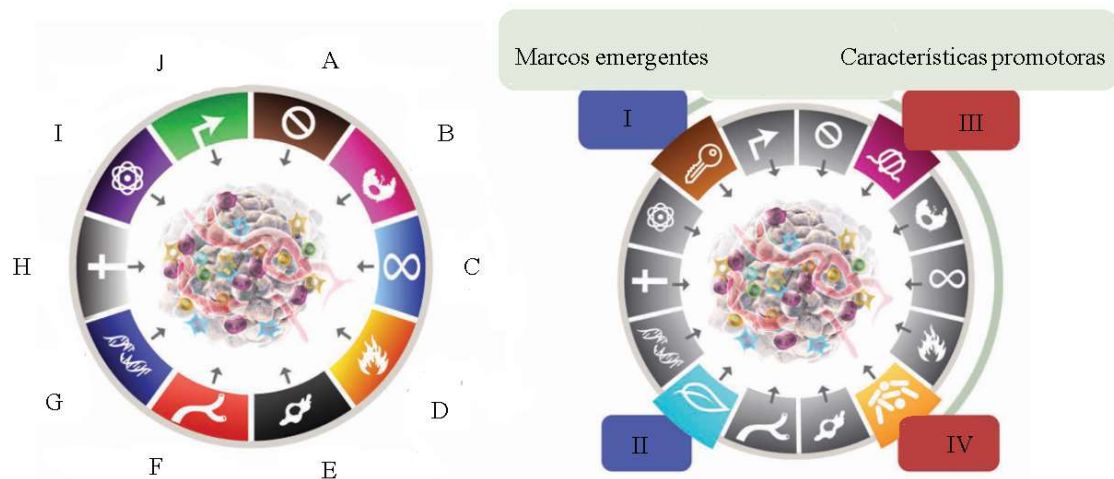


Figura 3 -Marcos do cancro, traduzindo-se em capacidades gerais e características promotoras da aquisição dessas capacidades, que se pensam ser comuns aos processos de malignização. Adaptado de Hanahan (2022).

É ainda importante referir na carcinogénese da cabeça e pescoço o conceito de cancerização em campo. Este conceito procura explicar, o porquê de surgirem múltiplas lesões primárias, segundas lesões primarias e lesões recorrentes. Atualmente são aceites duas perspetivas: a primeira , corresponde à teoria original apresentada por Slaughter (Slaughter et al., 1953), que apresenta a cancerização em campo enquanto conceito que resulta da pressão carcinogénica constante sobre o mesmo tecido, conduzindo a múltiplas lesões distintas molecularmente. A segunda, que essas múltiplas lesões têm como origem a migração epitelial das células alteradas, originando lesões similares (Aronberg et al., 2017). O conceito de cancerização em campo parece não ter expressão quando o

carcinoma deriva de infecção por HPV (HPV+), no entanto aplica-se aos casos mais tradicionais associados ao consumo de tabaco e álcool.

Recentemente passaram a ser considerados dois perfis de carcinomas pavimento-celular da cabeça e pescoço. A distinção entre em dois perfis está associada a um fator causal principal, ou seja, se HPV+ ou HPV-, conforme se verifique presente a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Concluiu-se que o processo carcinogénico em lesões HPV+ inclui vias carcinogénicas em parte distintas de lesões HPV-, e conduz a uma doença menos agressiva, com consequências práticas na avaliação da doença, nomeadamente, o já referido grau de agressividade, prognóstico e tratamento, por exemplo. Esta distinção passou a vir expressa nos sistemas de classificação e estadiamento que agora distinguem entre HPV+ e HPV- para o estadiamento orofaríngeo (Zanoni et al., 2019).

Estatisticamente tem sido verificado que os genes implicados na carcinogénese diferem consoante se esteja presente de uma lesão HPV+ ou HPV-, havendo, no entanto, alguns genes em comum. Os genes mais associados a lesões HPV+ são: TRAF3, PIK3CA, E2F1 ; Os genes mais implicados em lesões HPV- são :CCND1 , FADD , BIRC2 , CASP8 , HRAS, AJUBA , FAT1 , NOTCH1. Genes associados em ambos os casos : TP63 ,SOX2 , PIK3CA (Cancer Genome Atlas Network, 2014) .

É também referido em linhas gerais que a ação carcinogénica do perfil HPV+ é devida essencialmente ao silenciamento de importantes genes de supressão do tumor (TSG) através das oncoproteínas virais , enquanto que a ação carcinogénica no perfil HPV- é devido essencialmente à desregulação da genes de supressão do tumor (TSG) e oncogenes (Souza et al., 2014).

2.3 Etiologia e prevenção

Objetivamente, a etiologia do cancro oral não é conhecida (*About Tongue Cancer | Tongue Cancer | Cancer Research UK*, 2022). Os fatores relacionados com o aparecimento desta patologia são vulgarmente designados de fatores de risco ou fatores predisponentes. Porém, o progresso científico nesta área tem tornado cada vez mais evidentes os mecanismos carcinogénicos envolvidos, bem como, a relação destes mecanismos com determinados fatores ambientais e hereditários, o que tem levado alguns autores a falarem mesmo de fatores etiológicos ou causais do cancro oral. De facto, The International Agency for Research on Cancer – IARC , já classificou , por exemplo, o

tabaco como causa para o cancro oral (Fedewa & Chen, 2017). Para melhor compreender a etiologia do cancro oral, não deve ser esquecido que o desenvolvimento do primeiro tumor é geralmente um fenómeno com origem local, e por isto, a ação carcinogénica de alguns agentes é de forte componente tópica, ou seja, surge do contacto direto dos agentes carcinogénicos com os tecidos orais quer seja por via direta aquando da ingestão, quer indiretamente, através da saliva (N. Johnson et al., 2005). O carcinoma pavimento-celular da língua desenvolve-se na camada escamosa do epitélio que reveste a língua. Esta assume no ambiente bucal uma posição “privilegiada” de contacto com o fumo do tabaco nos tabagistas, bem como, com os eventuais carcinogénicos alimentares, estando mais protegida da influência traumática de próteses dentárias, fortemente incidentes no palato duro e pavimento da boca, e da comprovada ação cancerígena da radiação ultravioleta, esta última fortemente incidente na patologia do lábio inferior (Ridge et al., 2016).

Independentemente da terminologia utilizada para referir os fatores carcinogénicos, o cancro é entendido como uma doença genética em que a carcinogénese se pode dever a fatores hereditários ou adquiridos por exposição a carcinogénicos ou infeções por micro-organismos e vírus (Aronberg et al., 2017), mais recentemente também o microambiente criado pelo microbioma oral em eventuais situações de disbiose oral começam a ser implicadas na carcinogénese (Talapko et al., 2024; Wang et al., 2024). A evidência científica suporta atualmente como estando implicados na génese do cancro oral, e em particular na génese do carcinoma pavimento-celular da língua, os seguintes:

Tabaco: O agente independente mais relevantemente implicado (Sloan et al., 2017). Vários autores fundamentam na comprovada mutação de p53 desencadeada pelo tabaco, o principal contributo para a carcinogénese (Wein et al., 2015). No entanto, é de referir que atualmente já se identificam cerca de 60 a 72 substâncias carcinogénicas no fumo do cigarro (Giraldez-Rodriguez et al., 2017; O'Connor, 2015), a destacar hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, substâncias oxidantes, radicais livres (Aronberg et al., 2017) e nitrosaminas, pelo que o papel carcinogénico será provavelmente muito mais relevante do que aquele que resulta apenas da mutação de p53. Esta relação carcinogénica do tabaco, é fortemente evidente a nível estatístico verificando-se que alterações tabágicas numa população são acompanhadas por alterações na incidência de cancro oral dessa mesma população, numa relação que sugere que os dois fatores estão interligados (Ganly et al., 2009). Assim, segundo (Fedewa & Chen, 2017) verifica-se nos fumadores uma probabilidade de 11 a 12 vezes maior de desenvolver cancro oral e faríngeo do que em

não fumadores. Aqueles que deixam de fumar ao fim de 1 a 9 anos tem uma redução de cerca de 30% nessa probabilidade, sendo esta de 50% a partir de 9 anos (Davidson, 2001a). Tem também sido citado um estudo em que ao fim de 10 anos sem fumar a probabilidade de desenvolver cancro oral seria equiparada aqueles que nunca fumaram (Balfour et al., 2009; Davidson, 2001a; Fedewa & Chen, 2017). Vários (Gosselin, 2021a; Wein et al., 2015) têm citado um estudo de Moore em que 40% daqueles continuaram a fumar após tratamento desenvolveram recorrência ou segundo tumor vs 6% para aqueles que deixaram de fumar. Também o tipo de tabaco consumido, a forma como é consumido, a quantidade em que é consumido e o período de tempo em que é consumido sugerem esta relação estreita com a carcinogénese, uma vez que a acompanhar diferentes hábitos tabágicos encontram-se distribuições no cancro oral tendencialmente específicas para esse hábito tabágico (Davidson, 2001a; Fedewa & Chen, 2017). Assim, têm sido encontrada uma maior incidência de cancro oral naqueles que fumam cachimbo ou charuto, comparativamente com os que fumam cigarros e também naqueles que fumam tabaco preto comparativamente com os que fumam tabaco amarelo (Davidson, 2001a). O tabaco de mascar ou aspirar é frequentemente associado a um menor risco de desenvolver cancro oral e faríngeo, sendo referido um maior tempo de exposição para desenvolvimento de cancro, apesar de ser identificado enquanto um agente carcinogénico independente (Davidson, 2001a; Fedewa & Chen, 2017; Koch et al., 2014; O'Connor, 2015). Entretanto, alguns estudos efetuados na Suécia e Noruega onde é utilizada uma forma humidificada de tabaco de mascar ou aspirar não identificaram risco aumentado no desenvolvimento de cancro oral e faríngeo (Fedewa & Chen, 2017). É identificado no tabaco de mascar e aspirar um risco carcinogénico que vai de baixo a elevado conforme a diferente composição, inclusivamente devido às fases de cultivo, cura e processamento. (Janbaz et al., 2014). O hábito de fumar cigarro aparece mais associado ao cancro da língua e comissura labial. Também o aumento de incidência de cancro oral em mulheres aparece relacionado com o aumento do consumo de tabaco verificado neste grupo, ainda que para todos os níveis de consumo as mulheres pareçam ter o dobro da probabilidade de desenvolver carcinoma pavimento-celular oral do que os homens, o que segundo Davidson (2001b) sugere hábitos tabágicos específicos dos dois grupos.

Álcool: estatisticamente a associação do álcool ao cancro oral é inequívoca, verificando-se que a probabilidade de desenvolver a doença é cerca de 6 vezes maior em indivíduos com hábitos alcoólicos do que em não alcoólicos, ao qual acresce a evidência de que 75

a 80% de todos os casos de cancro oral ocorrem em indivíduos que consomem álcool. O verdadeiro mecanismo carcinogénico que sustenta estas evidências estatísticas não é, no entanto, ainda muito claro. Assim alguns autores destacam o álcool como um fator carcinogénico independente (Stokowski, 2015) , desregulando a ação do sistema de enzimas citocromo P-450 e com isso promovendo a carcinogénese. Destacam ainda o efeito carcinogénico no deficit nutricional que o alcoolismo provoca, como por exemplo, o deficit em riboflavina, ou a comprovada interferência na capacidade de enzimas de reparação do DNA, ou ainda na diminuição de células T. Outros autores, porém, evidenciam o efeito tóxico do álcool sobre as mucosas, destacando a sua Ação irritativa, e principalmente, destacando que o álcool pode atuar como solvente permitindo a ação de outras substâncias vincadamente carcinogénicas (Balfour et al., 2009). A fundamentar esta visão, verificam-se evidências das diferenças carcinogénicas entre bebidas alcoólicas, ou seja, para uma mesma quantidade de álcool verificou-se haver diferença quanto ao poder carcinogénico consoante o tipo de bebida, o que suporta a noção de que a diferença carcinogénica resultou dos diferentes componentes não alcoólicos carcinogénicos dessas bebidas, ou inclusivamente a presença de componentes que até podem ter um efeito protetor, como por exemplo os compostos fenólicos tipicamente encontrados no vinho (Silva et al., 2020) . Verifica-se haver variação quanto à probabilidade de desenvolver cancro e quanto à zona anatómica específica, consoante o tipo de bebida alcoólica. Assim, o cancro da língua foi mais associado ao consumo de vinho. Enquanto o consumo de cerveja foi associado a uma maior probabilidade de cancro oral, comparativamente a outras bebidas alcoólicas. É ainda de referir que o carcinoma pavimento-celular do bordo lateral da língua prevalece sobre outras regiões da língua em não alcoólicos, enquanto que em alcoólicos esta tendência já não se verifica (Davidson, 2001a).

Sinergismo tabaco-álcool: Apontado unanimemente como a combinação mais relevante para o desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular oral, é-lhe atribuída cerca de 75% dos casos diagnosticados (Koch et al., 2014) . O risco de vir a desenvolver a doença é elevado para cerca de 7 a 35 vezes (Balfour et al., 2009; Eskander et al., 2019; Giraldez-Rodriguez et al., 2017)

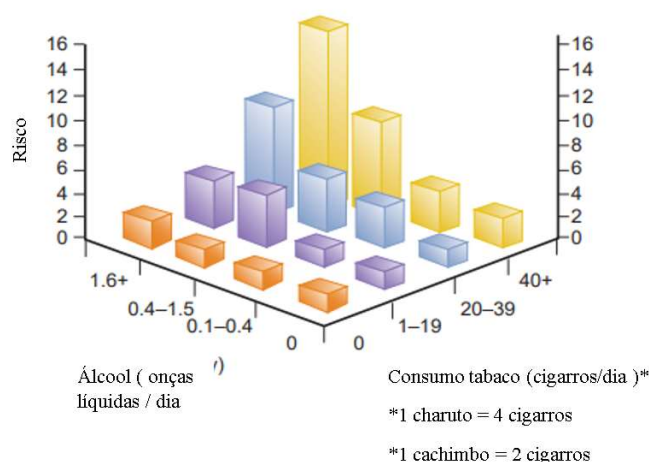


Figura 4 - Risco de desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço com aumento supermultiplicativo resultante do efeito sinérgico pelo consumo de tabaco e álcool. (Shah et al., 2020c)

O efeito sinérgico supermultiplicativo registado na cavidade oral sugere a importância do contacto tópico no desenvolvimento do carcinoma pavimento-celular, uma vez que noutras regiões anatómicas, com menor contacto tópico simultâneo, como por exemplo no esófago, este efeito não se verifica, tendo sido apenas registado um efeito aditivo a multiplicativo (Shah et al., 2020c).

Noz de Areca: considerada como carcinogénico humano pela IARC (Ashley & Kemp, 2019) ganha relevância pela elevada disseminação em algumas partes do oriente, particularmente no sul da Ásia, correspondendo a um elevado número de consumidores, sendo considerado um importante fator causal do cancro da cabeça e pescoço à escala mundial. É de destacar que apesar da geografia relativamente circunscrita dos seus consumidores, é estimado que estes correspondam a cerca de 10% da população mundial. É culturalmente consumida numa composição conhecida como Betel Quid, (noz de areca, folha de Betel, lima, condimentos e especiarias, podendo juntar-se ainda tabaco e álcool). Os diferentes componentes do Betel Quid parecem atuar de forma sinérgica numa perspetiva carcinogénica mesmo na ausência de tabaco e álcool (Aghiorghiesei et al., 2022). A noz de areca também pode ser consumida de forma direta, sendo mascada (Sloan et al., 2017). Está associada a uma probabilidade até sete vezes superior de carcinoma pavimento-celular oral (Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

Fatores dentários: os fatores dentários assumem especial destaque para os médicos dentistas uma vez que é sua particular responsabilidade preveni-los e tratá-los, existindo mesmo estudos que relacionam visitas regulares ao dentista com um decréscimo de até 26% na incidência do cancro oral (Aghiorghiesei et al., 2022).

A ação dos chamados fatores dentários parece resultar essencialmente dos estados inflamatórios que promovem, sendo também relevante a interferência com o metabolismo do álcool.

Assim, verificam-se implicados os seguintes fatores:

Má higiene oral: segundo estudo a uma população brasileira, frequências de escovagem dentária inferiores a uma (1) por dia foram implicadas estatisticamente com o dobro da probabilidade de carcinoma pavimento-celular da língua. O menor número de dentes também parece implicado com um aumento desta probabilidade, verificando-se que o número de dentes funciona como um indicador dos níveis de higiene oral (Aghiorghiesei et al., 2022; Davidson, 2001a). De facto, fazendo uma revisão da literatura vários autores enunciam a associação entre má higiene oral e maior probabilidade de carcinoma pavimento-celular oral (Samuels et al., 2019). Os mecanismos subjacentes ainda são pouco conhecidos, mas pensa-se que a implicação da má higiene oral se deva ao facto de esta acarretar maiores índices de placa bacteriana. De facto, verifica-se que a acumulação de placa bacteriana está relacionada com o desenvolvimento de estados inflamatórios como a gengivite, e que o carcinoma pavimento-celular tem sido encontrado com maior incidência em indivíduos com gengivite. Talapko et al. (2024) estabelecem a relação entre a carcinogénese e a periodontite destacando estados inflamatórios crónicos promovidos pela presença de bactérias patogénicas. Por outro lado, há a evidência científica que a placa bacteriana promove um aumento dos níveis de acetaldeído, um conhecido carcinogénico proveniente do metabolismo do etanol. Este aumento dos níveis de acetaldeído é, segundo E. N. Myers & Simental (2003), em dobro do valor normal para indivíduos com má higiene oral. Talapko et al. (2024) descrevem um conjunto de vias pelas quais o biofilme bacteriano promove a carcinogénese. Estes autores associam a ação carcinogénica do biofilme à influência que tem na resposta imunitária do hospedeiro, aos estados de inflamação crónica que promove, à secreção de toxinas carcinogénicas, à modulação do microambiente influenciando a progressão do tumor e à alteração do metabolismo do hospedeiro.

Próteses mal-adaptadas: A associação entre próteses mal adaptadas e um aumento de probabilidade de carcinoma pavimento-celular oral tem sido estabelecida por vários estudos e constituem fatores independentes para o desenvolvimento de carcinoma pavimento celular oral. Tanto próteses excessivamente largas como excessivamente apertadas parecem resultar em processos inflamatórios e feridas nos tecidos orais com os quais se relacionam, julgando-se ser esta a razão implicada com a carcinogénese (Giraldez-Rodriguez et al., 2017). As feridas provocadas pelo uso de prótese duplicam a probabilidade carcinogénica na língua, havendo particular evidência para o

desenvolvimento de carcinomas no bordo lateral da língua, verificando-se também mais frequentemente no sexo feminino. Alguns autores sugerem ainda que a utilização de próteses dentárias promove a retenção de placa bacteriana, promovendo também desse modo o efeito carcinogénico, no entanto é de referir que a utilização prolongada de próteses não tem sido implicada com um aumento da probabilidade carcinogénica (Singhvi et al., 2017).

Superfícies dentárias ásperas ou afiadas que promovam fricção com os tecidos orais , em particular com o bordo lateral da língua, também se encontram implicadas com a promoção do carcinoma pavimento-celular através da irritação crónica e processo de inflamatório que promovem (Genden et al., 2008) , mas outros referem não haver evidência suficiente que relacione esse tipo de fricção com os tecidos orais e o desenvolvimento de cancro oral (Singhvi et al., 2017) .

Colutórios: a sua implicação com a carcinogénese não é clara uma vez que os resultados evidenciados pelos diferentes estudos são contraditórios. Alguns autores destacam que o conteúdo em álcool torna estes fármacos carcinogénicos, pelo que o seu uso deve ser ponderado (Aghiorghiesei et al., 2022). No entanto Talapko et al.(2024) indicam que a utilização de colutórios podem reduzir o risco de cancro oral pela ação de equilíbrio que podem ter no microbioma, anulando o desenvolvimento bactérias potencialmente patogénicas.

Fatores nutricionais: vários fatores nutricionais têm sido relacionados com a carcinogénese.

Numa abordagem mais clássica, a implicação resume-se à evidência de que determinados micronutrientes como algumas vitaminas, nomeadamente, A, C e E, e alguns sais minerais como ferro, parecem estar em carência em pessoas que desenvolvem cancro oral. Este facto, encontra-se principalmente associado a uma dieta pobre em frutas e verduras, visto serem estes os alimentos ricos nesses micronutrientes (Rodríguez-Molinero et al., 2021). Fazendo-se uma revisão da literatura verifica-se que este aspeto é largamente difundido, sendo comum a noção que dietas pobres em frutas e vegetais estão associadas a uma maior probabilidade de desenvolvimento de cancro oral (American Cancer Society, 2021a). É referido que mesmo uma dose diária adicional de frutas ou vegetais reduz em cerca de 50% a probabilidade de desenvolver cancro oral (E. N. Myers & Simental, 2003). Peters et al. (2008) começam por fazer igual referência, sendo este um dos fundamentos que os levou a investigar os efeitos da dieta na probabilidade de carcinoma pavimento-

celular da cabeça e pescoço, no entanto as conclusões a que chegaram e as hipóteses que levantaram vão de certo modo num sentido que retira força ao fundamento protetor universal conferido pelos micronutrientes implicados positivamente nas frutas e vegetais. Neste estudo os investigadores chegaram à conclusão que o efeito protetor estatisticamente relevante das frutas e vegetais desaparece quando se tem em conta outros fatores de risco nomeadamente, a ingestão de álcool e tabaco, entre outros. Estes investigadores levantaram a hipótese dos outros estudos não fazerem um controlo de um grande número de fatores de risco e com isso poderem induzir em erro as conclusões obtidas no que respeita ao verdadeiro efeito protetor das frutas e vegetais. Argumentaram ainda que há uma associação do indivíduo que consome altas quantidades de frutas e vegetais com hábitos de vida mais saudáveis, inclusivamente estando provado que aqueles que consomem mais frutas e vegetais têm uma relação inversamente proporcional com a ingestão de álcool e tabaco. Estes investigadores registaram ainda uma relação causal entre a magreza e um aumento da probabilidade de desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço (6 vezes mais frequente em pessoas extremamente magras), e ainda um aumento da probabilidade com a ingestão de productos lácteos, vitamina B12, carotenos e gorduras animais. Curiosamente um aumento da massa corporal apresentou uma diminuição do risco, o que parece ser algo específico para a região anatómica da cabeça e pescoço.

Também Rugo (2008), cita uma vasta gama de estudos onde um aumento da ingestão de determinados micronutrientes, nomeadamente retinoides e β -carotenos, não refletiram um efeito protetor adicional. O ponto comum deste com os outros autores é obviamente o da relação dos micronutrientes contidos nas frutas e vegetais com a proteção carcinogénica. No entanto, este autor refere nas suas conclusões que a ingestão de determinado tipo de micronutrientes através de um concreto alimento ou fórmulas medicamentosas pode não refletir o efeito benéfico da equilibrada mistura de antioxidantes contida numa dieta rica e equilibrada em diversos tipos de frutas e vegetais.

Vokes (2021) refere ainda que uma dieta equilibrada, rica em vitaminas, incluindo carotenoides, podem ter um efeito protetor, no entanto já o suplemento de retinoides, tais como o ácido cis-retinoico, não têm mostrado um efeito protetor adicional, tendo ainda mostrado um risco aumentado em fumadores.

Resumindo, os conhecimentos acerca dos efeitos da dieta contra a carcinogénese ainda não são claros nem seguros, no entanto há fortes indícios de que uma dieta equilibrada

rica em frutas e vegetais, possa contribuir para um efeito protetor contra o cancro. O papel dos suplementos à dieta ainda é pouco claro segundo alguns autores, e vários estudos têm apresentado que pouco ou nenhum benefício é obtido, sendo, no entanto, rara a obtenção de efeitos prejudiciais devido a estes suplementos. Certos alimentos como produtos lácteos, carnes vermelhas, e gorduras animais parecem ter um efeito prejudicial, bem como estados de magreza excessiva.

Fatores genéticos: entende-se por fatores genéticos no contexto da etiologia do cancro, os fatores do genoma que por si só significam, direta ou indiretamente, uma suscetibilidade aumentada de mutagénese, havendo, portanto, uma maior probabilidade de carcinogénese. Na globalidade do cancro, cerca de 70 genes têm sido associados com o chamado cancro hereditário, ou seja, mutações associadas à chamada germline. Na sua maioria trata-se de genes de supressor do tumor. É também de destaque que mutações somáticas interagem com mutações hereditárias resultando numa maior probabilidade carcinogénica (Carson et al., 2019). O aumento de suscetibilidade deriva em certos casos de um defeito na capacidade reparadora do ADN, tal como se verifica em certas condições tais como Xeroderma Pigmentosa, Anemia de Fanconi e Ataxia Telangiectasia (Ganly et al., 2009) . O síndrome de Li-Fraumeni, relacionado com uma mutação de p53, e o síndrome de Bloom também têm sido implicados na carcinogénese da cabeça e pescoço (Aronberg et al., 2017) .

A associação entre a anemia de Fanconi e o risco aumentado de carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço tem sido vincado, sendo referido que cerca de 3% dos portadores de Anemia de Fanconi desenvolveram carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço o que representa um aumento de cerca de 700 vezes face à população em geral, sendo ainda referido a elevada suscetibilidade para cancro causado por HPV (Aronberg et al., 2017).

O síndrome de Plummer-Vinson e de Patterson-Brown Kelly, relacionados com anemia ferropénica e alterações na mucosa oral e faríngea, têm também sido associados a uma incidência aumentada de cancro oral (Eskander et al., 2019; E. N. Myers & Simental, 2003).

Têm ainda sido referidas variantes hereditárias nos genes que codificam para enzimas relacionadas com o metabolismo do álcool, com resultados que mostram variação nos efeitos do consumo de álcool no enquadramento da carcinogénese do trato aerodigestivo superior, estabelecendo uma causa hereditária (Im et al., 2022) .

Mais recentemente têm sido identificado uma incidência crescente de casos de carcinoma pavimento-celular na língua móvel em grupos de jovens, onde se identificam mutações gene-específico e alterações na frequência de cópias idênticas aos que se verificam em pacientes idosos, o que realça a importância da instabilidade genética e suscetibilidade genética no desenvolvimento de cancro oral (Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

Na generalidade da doença cancerosa, existem alguns fatores que sugerem que se pode estar presente de cancro de causa hereditária (Carson et al., 2019) : desenvolvimento do tumor em idade muito mais jovem do que habitual ; doença bilateral ; múltiplos tumores primários ; doente pertence ao sexo menos afetado ; presença do mesmo tipo de cancro em familiares ; ocorrência de cancro em associação com outras condições como deficiência ou retardo mental ou lesões patognomónicas da pele.

Infeções: algumas infeções têm sido relacionadas com o cancro oral e orofaríngeo. A destacar: as infeções pelo vírus do papiloma humano (HPV), vírus do herpes (HSV1), vírus do herpes 8 (HHV-8), vírus Epstein-Barr (EBV) *Candida Albicans*, sífilis e ainda vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Davidson, 2001b; Talapko et al., 2024). Mais recentemente, o estudo do microbioma oral tem sugerido haver muito mais relevância do que tradicionalmente era julgado não apenas para a carcinogénese como para a saúde em geral. Já são consideradas bactérias, vírus, fungos e parasitas (Talapko et al., 2024) .

Destes, o vírus do papiloma humano (HPV) , enquanto fator causal, é responsável pela grande alteração do paradigma no que respeita à interpretação do cancro da cabeça e pescoço, com implicações em todas as fases da doença e na consideração da doença em si, ao ponto de poder ser interpretado que casos de cancro da cabeça e pescoço que tenham como fator causal infeção por HPV constituem uma doença diferente de casos de cancro da cabeça e pescoço que tenham como fator causal os tradicionais fatores como tabaco e álcool. De facto , já em 1983 o vírus do papiloma humano era relacionado com o cancro da cabeça e pescoço (Syrjänen, 1983) , no entanto só nos últimos vinte anos começaram a ser verificadas evidências suficientemente fortes para estabelecer o HPV enquanto fator etiológico principalmente associado à orofaringe - cerca de 90% HPV16 e restantes 10% , HPV 18, 31, 33, 35, 39, 66 , entre outros. O mecanismo carcinogénico conhecido está associado à ação das oncoproteínas virais do HPV, E6 e E7, e na sua respetiva atuação sobre P53 e gene do retinoblastoma. No entanto, a mutação genética mais comum relacionada com a infeção por HPV é o gene PIK3CA. A nível histológico a presença de coilocitose constitui observação característica da infeção por HPV. A infeção está

associada a hábitos sexuais, principalmente oro-sexual (Aronberg et al., 2017; Bauman, 2020; Mendenhall et al., 2019; L. L. Santos & Teixeira, 2011; Thomas et al., 2019).

Fatores imunológicos: várias condições de supressão e depressão imunitária bem como condições autoimunes têm sido referenciadas como promotoras de cancro oral e particularmente de cancro da língua. Doentes transplantados devido a terapêutica com imunossupressores particularmente de rim e medula tem sido implicados com um aumento de probabilidade de desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular oral (Gervazio et al., 2022). No que respeita ao transplante da medula um fenómeno associado descrito como *graft versus host disease* (GVHD) tem sido implicado como gerador de carcinogénese na língua (principalmente no bordo lateral e face dorsal). Existe a referência habitual de uma probabilidade até duas vezes e meia superior de transformação maligna da mucosa associados a GVHD, mas num exemplo de caso clínico reportado como linfoma seguido de GVHD os autores fazem referência a probabilidades de até 35 vezes (Katz et al., 2022). Pensa-se que os tratamentos prévios, nomeadamente com radioterapia, quimioterapia e imunossupressores num caso de GVHD que sucedeu o tratamento por linfoma, possam ter neste criado o ambiente favorável ao desenvolvimento secundário de carcinoma pavimento-celular oral. Geralmente a lesão oral associada à reação por (GVHD) são lesões liquenoides (Katz et al., 2022). Condições inflamatórias crónicas como líquen plano têm sido apontadas como fatores etiológicos de carcinoma pavimento-celular oral particularmente em pacientes sem outros fatores etiológicos relevantes nomeadamente álcool e tabaco. Salum et al. (2006) citam um outro caso clínico demonstrativo da relevância dos fatores imunológicos acima referenciados na génese do carcinoma pavimento-celular da língua. Nesse caso, um paciente de apenas 11 anos de idade com anemia de Fanconi sujeito a transplante de medula desenvolveu uma forma agressiva de carcinoma pavimento-celular da língua. Esta forma agressiva e sem os fatores ambientais comuns (álcool e tabaco) foi justificada tanto quanto possível pelo quadro inicial de depressão imunitária, seguido de supressão pela terapêutica, e estado inflamatório crónico na reação GVHD.

Microbioma : Cada vez mais em destaque, a análise de situações de disbiose oral é cada vez mais estudada e implicada com a carcinogénese, percebendo-se também que o próprio cancro oral vai interagir com o microbioma por forma a criar condições mais vantajosas para o seu próprio desenvolvimento. Vários fatores tradicionalmente implicados com a carcinogénese verificam-se agora também implicados pela via da

potencial disbiose que podem originar (Talapko et al., 2024; Wang et al., 2024). Assim, o consumo de tabaco, álcool, noz de areca, má higiene oral, periodontites, stress, desequilíbrio hormonal e diabetes surgem implicados com a remodelação do microbioma oral criando potencialmente situações de disbiose (Wang et al., 2024).

Prevenção

Prevenção: a intervenção preventiva no cancro oral e em concreto no cancro da língua estabelece-se em 3 níveis: primário ou prevenção propriamente dita evitando fatores de risco; secundário ou de diagnóstico precoce tratando lesões potencialmente malignas; terciário ou de redução dos danos e efeitos colaterais da doença, mas também na prevenção de segundos tumores primários no entendimento do conceito de cancerização em campo. (Rugo, 2008; Saintigny et al., 2014)

A **prevenção primária** visa sobretudo o controlo dos fatores de risco supracitados e quimioprevenção. É unânime, entre os diferentes autores, a noção que grande parte dos casos de cancro, em particular de cancro oral, podem ser evitados pelo simples controlo dos fatores de risco. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 30% a 50% de todos os casos diagnosticados de cancro seriam evitados pela simples abstinência de hábitos prejudiciais (World Health Organization, 2022). Nesta medida o cancro assume-se em grande parte como uma doença derivada de aspetos culturais, sendo que a correta instrução das populações num sentido preventivo seria de suma importância para o combate da morbilidade e mortalidade associada ao cancro. São particularmente importantes a cessação tabágica e controlo dos hábitos alcoólicos, adoção duma dieta equilibrada com pelo menos 5 peças diárias de frutas ou vegetais ao longo do dia e um consumo de gorduras que não supere 30% do total calórico ingerido. Ao nível oral, são recomendados cuidados de higiene adequados, prevenção de estados inflamatórios e prevenção de traumas, cuidados com próteses mal adaptadas e mal higienizadas não só pelo trauma mecânico como também por constituírem depósitos de substâncias carcinogénicas, com principal destaque nos fumadores (American Society of Clinical Oncology, 2022).

A quimioprevenção, principalmente retinoides e β -carotenos, tem sido amplamente estudada, mas os resultados apenas têm sido positivos nas lesões potencialmente

malignas, mostrando-se inconclusivos nas lesões malignas. São destacados estudos a envolver zonas do trato aerodigestivo superior, nomeadamente o pulmão, onde β -carotenos foram associados a um aumento do cancro do pulmão contrariando aquela que poderia ser a noção vigente. Com estes resultados os autores fundamentam a necessidade de obter evidência significativa antes do lançamento de programas amplos de quimioprevenção à população (Croswell et al., 2022) .

São ainda referidas outras substâncias tais como: os AINES sulindaco e celecoxib; Erlotinib que atua sobre o recetor do fator epidérmico de crescimento, bloqueando-o ; Inibidor de Bowman-Birk (uma proteína derivada dos grãos de soja) ; e extrato de framboesa preta , chá verde (polifenóis) também tem sido estudados. (American Cancer Society, 2021a; Rugo, 2008; Saintigny et al., 2014)

É ainda importante a vacinação contra o vírus do HPV, já existindo evidência de uma redução significativa de infeção oral de HPV para quem recebeu a vacina (Aronberg et al., 2017; K. Johnson, 2017) . Nos Estados Unidos a vacinação contra o vírus do HPV já é recomendada para o sexo feminino e masculino entre os 11 e 26 anos , onde se espera que resulte numa muito significativa redução de casos de cancro orofaríngeo HPV+, sendo descritos vários tipos de vacina, a última , nonavalente - HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 - (Bauman, 2020). A ação de educação e consciencialização acerca da importância dos cuidados a nível sexual para os não vacinados deve também ser tida em conta. (Aronberg et al., 2017).

A prevenção secundária substancializa-se no diagnóstico precoce passando pelo tratamento de lesões potencialmente malignas (Hunter, 2020; Saintigny et al., 2014). Vários são os fundamentos a favor dos benefícios do diagnóstico precoce do cancro oral, a destacar a evidência de que lesões tratadas em fases mais precoces tem melhores resultados, havendo, portanto, a convicção que o rastreio ao paciente assintomático deva ser implementado. Neste sentido a American Cancer Society, bem como outras instituições, aconselham o rastreio ao cancro oral a todos os pacientes do sexo masculino e feminino com idade igual ou superior a 20 anos em todas as consultas de rotina, devendo também ser aproveitada a oportunidade para sensibilizar o paciente para os fatores de risco da doença. O papel do médico dentista tem vindo a ser valorizado neste âmbito, sendo estudada e avaliada a sua contribuição para o combate à doença, sendo evidente o sentido de oportunidade que a consulta em medicina dentária naturalmente proporciona para avaliação de lesões malignas e potencialmente malignas na cavidade oral (Psoter et

al., 2019). Também Abadeh, Ali, Bradley & Magalhaes (2019) concluíram recentemente acerca do papel positivo no diagnóstico precoce do carcinoma pavimento-celular oral e lesões potencialmente malignas sendo sublinhada a crescente importância dos médicos dentistas e restantes profissionais de saúde oral no combate à doença. Em Portugal, de acordo com (*Programa Nacional de Promoção Da Saúde Oral — Projeto de Intervenção Precoce No Cancro Oral*, 2023), foi criado um programa baseado na emissão de cheque-dentista, em que um conjunto de profissionais de saúde creditados, incluindo médicos dentistas, participam do esforço de diagnóstico precoce de cancro oral. O procedimento está regulado pela circular normativa nº 002/2014 de 25/02, e esquematizado na figura 5.

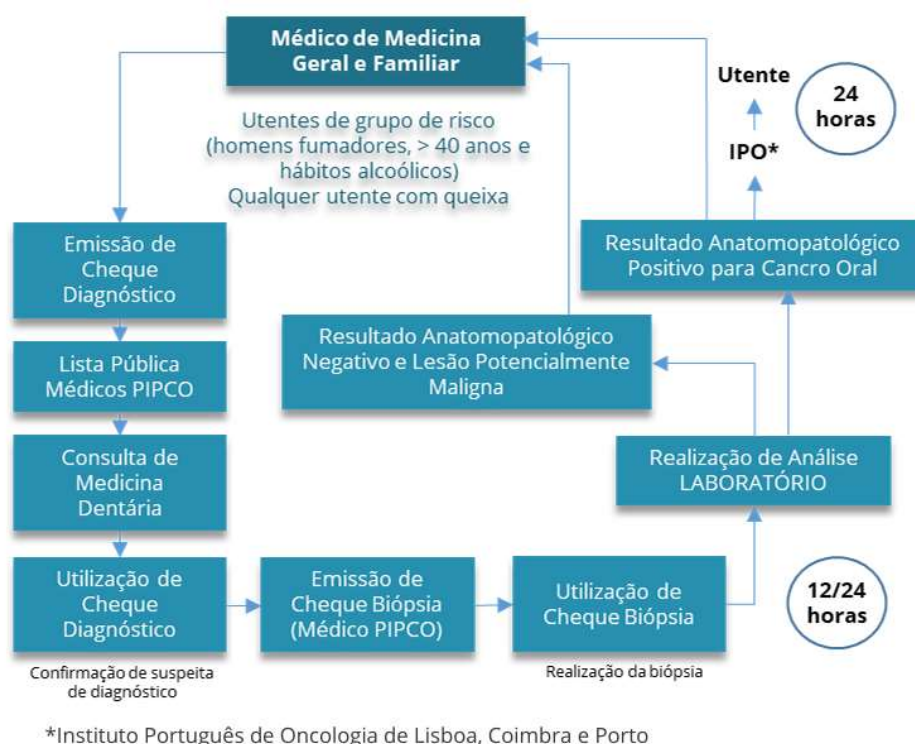


Figura 5 – Fluxograma do Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral – PIPCO, adaptado de [programa-nacional-de-promocao-da-saude-oral-2021-2025.pdf \(ucccb.pt\)](#)

A **prevenção terciária** substancializa-se num conjunto de ações destinadas a quem já desenvolveu a neoplasia, com o objetivo de reduzir os danos e efeitos adversos da doença, incluindo a prevenção de recorrência. Neste âmbito, é destacado o papel da quimioprevenção de modo a prevenir a ocorrência de segundos tumores primários dentro do conceito da cancerização em campo (Croswell et al., 2022).

2.4 Anatomia

A língua é um órgão muscular e mucoso, sob ponto vista funcional também referido enquanto órgão neuromuscular, ocupando a parte média do pavimento da cavidade oral nos seus 2/3 anteriores enquanto que o seu 1/3 posterior se continua para trás e para baixo constituindo a parede anterior da orofaringe (Rizvi & John, 2020; Rouvière & Delmas, 2005).

Tem como principais funções a participação na fala (linguagem) e deglutição, sendo também importante na nutrição pelo sentido do paladar. A articulação da fala é geralmente mais associada aos 2/3 anteriores da língua, ou língua móvel, enquanto a deglutição mais associada ao terço posterior, ou base da língua. A língua é também importante no processo de mastigação e digestão na medida em que movimenta e ajuda à formação do bolo alimentar (Gosselin, 2021a; Rizvi & John, 2020) .

A distinção entre os 2/3 anteriores da língua e o seu 1/3 posterior é mais significativa que a mera distinção de diferentes zonas anatómicas, uma vez que se verificam diferenças desde logo pela origem embrionária. A mucosa também vai apresentar composição diferente. Os 2/3 anteriores da mucosa da língua apresentam papilas linguais, nomeadamente, folheadas, circunvaladas, filiformes e fungiformes. O 1/3 posterior distingue-se por não apresentar papilas linguais, mas antes estruturas linfóides constituindo amígdalas linguais (Berkovitz, 2016) .

Segundo Smart et al. (2018) a nível embrionário , os 2/3 anteriores da língua - ou língua móvel - têm origem no primeiro arco faríngeo, derivando das protuberâncias linguais laterais e do tubérculo impar ; enquanto a base da língua deriva dos segundo, terceiro e quarto arcos faríngeos, em concreto das porções da copula e porção hipofaríngea, sendo por vezes considerado que o segundo arco faríngeo não tem verdadeira participação. A linha de união entre os 2/3 anteriores e o 1/3 posterior da língua resulta num sulco na face dorsal da língua designado de Sulco Terminalis.

A inervação motora e sensorial da língua é feita por nervos cranianos que são específicos de cada arco faríngeo. A composição da mucosa da língua e a sua inervação vão refletir a origem embrionária distinta (Morriss-Kay, 2016; Smart et al., 2018) .

Assim, Morriss-Kay (2016) , identifica o primeiro arco faríngeo com o ramo mandibular do nervo Trigêmeo (V) , o segundo arco faríngeo com o nervo Facial (VII) , o terceiro

arco faríngeo com o nervo Glossofaríngeo (IX) , o quarto arco faríngeo com o nervo Vago (X) .

Distinguindo-se, a nível sensitivo, os 2/3 anteriores são inervados pelo nervo lingual do ramo mandibular do nervo Trigêmeo (V) e também pelo nervo Corda do Tímpano do nervo Facial (VII). A base da língua é inervada a nível sensitivo pelo nervo Glossofaríngeo (IX) e na sua porção mais posterior, próxima da epiglote, pelo nervo Vago (X). A nível motor a inervação da língua é essencialmente fornecida pelo nervo Hipoglosso (XII), exceto para o músculo Palatoglosso que vai ter inervação motora pelo nervo Vago (X) via plexo faríngeo. Os músculos da língua vão ter origem nos somitos occipitais (Martin & Ahmed, 2019; Morriss-Kay, 2016) . A nível clínico, durante o exame físico, Eskande et al. (2019) destacam que parestesias e desvios da língua durante a protrusão podem indicar invasão do nervo lingual e hipoglosso pelo tumor invasivo. Gonzalez & March, (2023) fazem também referência ao desvio ipsilateral da língua como provável indicação de invasão no nervo hipoglosso e associam uma sensação alterada na língua a envolvimento do nervo lingual.

A língua é constituída por um total de 17 músculos, sendo 8 pares e 1 ímpar – o músculo longitudinal superior. Os músculos pares são intrínsecos – longitudinal superior, longitudinal inferior , transverso da língua e vertical da língua ; e extrínsecos: genioglosso, hioglosso, estiloglosso e Palatoglosso (Rouvière & Delmas, 2005).

Segundo Shah et al. (2020d) a musculatura intrínseca da língua relaciona-se entre si de um modo em que não se verifica grande resistência à invasão pelo carcinoma. A invasão da musculatura extrínseca é geralmente um fenómeno de carcinomas localmente avançados.

Segundo Berkovitz (2016) os papilas ou botões gustativos não são exclusivos das papilas linguais, mas também estão dispersas ao longo da face dorsal e bordo da língua. Entretanto, a zona onde se verificam maior número de papilas gustativas é na zona posterior da língua movel. A inervação sensorial dos 2/3 anteriores (exceto papilas circunvaladas) é feito pela corda do tímpano (nervo facial -VII) , enquanto a inervação sensorial das papilas circunvaladas e 1/3 posterior é feito pelo nervo Glossofaríngeo (IX) e também pelo nervo Vago (X) via ramo laríngeo interno.

Segundo Young & Heath (2001) o epitélio que cobre a língua é do tipo pavimentoso estratificado, que pode ou não ser queratinizado conforme está mais ou menos sujeito a

fricção e abrasão. Berkovitz, (2016) refere ausência de queratinização na zona posterior da face dorsal e na face ventral da língua, também nos seus bordos laterais (Martin & Ahmed, 2019), e queratinização nas zonas mais anteriores da face dorsal, principalmente sobre as papilas filiformes. Este tipo de epitélios são descritos como estando relativamente bem preparados para suportar abrasão, mas mal preparados para suportar ressecção, o que pode explicar as consequências nefastas da xerostomia na mucosa oral (Young & Heath, 2001).

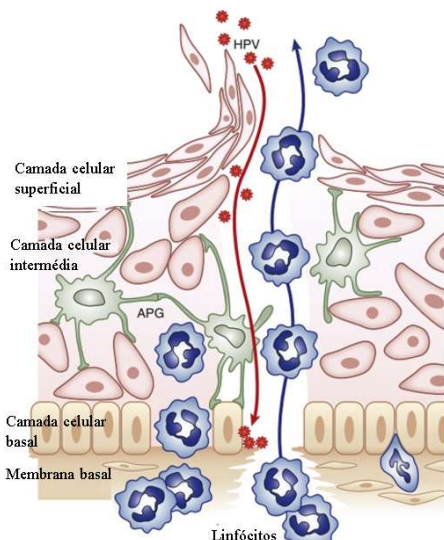


Figura 6 – Epitélio da orofaringe apresenta uma estrutura diferente do epitélio da cavidade oral, nomeadamente um epitélio reticular designado de linfoepitélio, o que tem sido associado à justificação da infeção por HPV e consequente carcinogénese. Adaptado de Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., (2022).

Tem sido sugerido que algumas características próprias do epitélio da base da língua (que também existem nas amígdalas faríngeas) nomeadamente a existência de tecido linfático, constituindo um epitélio reticular designado de linfoepitélio, estão na base da carcinogénese por HPV, sendo sugerido que são características moleculares dessas células linfoepiteliais ou a sua interação com outras células linfáticas que vão permitir ou acelerar a carcinogénese por HPV, explicando a elevada correlação estatística verificada de cancro por HPV para estas zonas anatómicas. (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022)

O padrão de drenagem linfático, inclusivamente o da língua, é tido como bem estabelecido entre os diferentes autores. O conhecimento da relação entre as diferentes cadeias ganglionares e as zonas de drenagem correspondentes são de extrema importância na doença oncológica (Giraldez-Rodriguez et al., 2017; Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022).

Segundo Berkovitz (2016), pode dividir-se a drenagem linfática da língua em três zonas de drenagem: marginal, central e dorsal. Assim os capilares linfáticos centrais e marginais drenam a linfa essencialmente da porção móvel da língua, enquanto os capilares linfáticos dorsais drenam a linfa essencialmente da base da língua.

Os linfáticos das zonas marginais da língua, quando relativo ao ápex, drenam para gânglios submentonianos e submandibulares podendo drenar diretamente para gânglios jùgulo-omo-hióideus. Alguns eferentes de gânglios submentonianos drenam diretamente para gânglios jùgulo-digástricos. A drenagem pode ocorrer contralateral. Os vasos

linfáticos marginais que drenam o bordo da língua encaminham a linfa para gânglios submandibulares, podendo seguir diretamente para gânglios júbulo-omo-hióideus e jugulo-digástricos. Nas porções mais posteriores do bordo, a drenagem marginal é encaminhada os gânglios jugulo-digástricos.

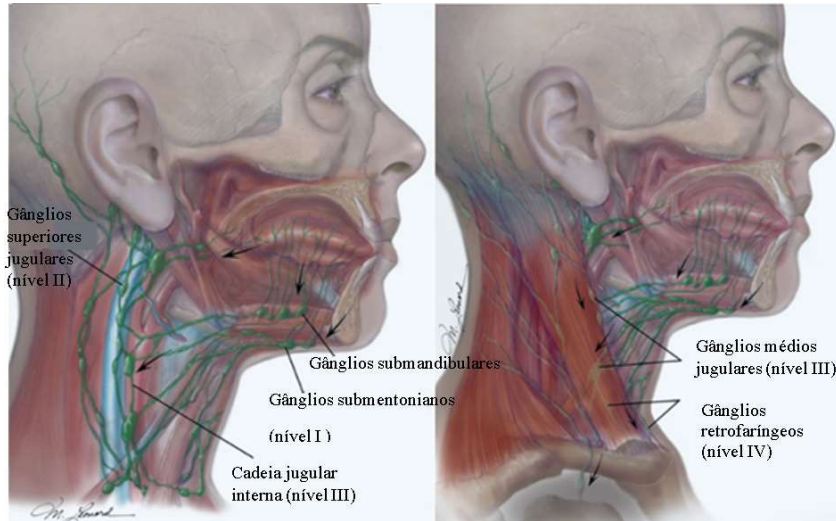


Figura 7 - Drenagem linfática da cavidade oral e orofaringe. A linfa drena habitualmente da superfície para a profundidade e de cima para baixo , na região da cabeça e pescoço. Pode verificar-se drenagem entre níveis de modo não sequencial ,inclusivamente devido a doença ou tratamento. Adaptado de Giraldez-Rodriguez et al.(2017)

A drenagem da zona central da língua acaba por ter um comportamento idêntico ao das zonas marginais. A drenagem dá-se essencialmente para os gânglios júbulo-omo-hióideus e jugulo-digástricos, alguns drenam primariamente para os gânglios submandibulares.

A drenagem da região dorsal da língua compreende essencialmente a base da língua. Os linfáticos juntam-se aos linfáticos das regiões marginais, drenando para gânglios jugulo-digástrico e gânglios júbulo-omo-hióideus. É feita referência a que um vaso possa drenar

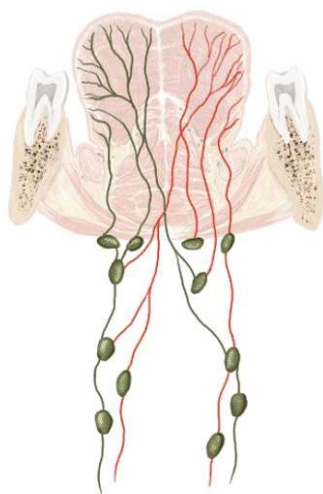


Figura 8 - Drenagem linfática da língua, com evidência de drenagem ipsilateral, bilateral e contralateral. adaptado de Schünke et al. (2019) .

diretamente para gânglios júbulo-omo-hióideus. A zona mais mediana está frequentemente associada a drenagem bilateral (Berkovitz, 2016). É por vezes feita referência a gânglios linguais, pequenos e inconstantes, e drenando para os gânglios cervicais profundos superiores, segundo Watkinson & Gleeson (2016).

A nível linfático , segundo Martin & Ahmed (2019), a drenagem ocorre de forma ipsilateral quando considerada a zona dos bordos laterais da língua nos 2/3 anteriores , enquanto que em zonas próximas da zona media e ponta a drenagem é tendencialmente

bilateral, podendo existir drenagem contralateral. Ao nível da base da língua verifica-se maior probabilidade de drenagem contralateral sendo referido que tumores da base da língua com extensão regional devem ter indicação de esvaziamento ganglionar em ambos os lados do pescoço (Sethia & Meyers, 2024)

Para além da tradicional nomenclatura anatómica dos grupos ganglionares , o “ The Memorial Sloan-Kettering Hospital “ criou originalmente um sistema de classificação associado aos linfáticos da cabeça e pescoço delimitando níveis ou escalões ganglionares no pescoço (Vinidh & O’Hara, 2019) O conhecimento de padrões de drenagem linfática permite estabelecer quais os gânglios com maior probabilidade de receber metástases em relação a um tumor primário de uma dada zona anatómica e desse modo identificar a extensão da doença (Vinidh & O’Hara, 2019). A delimitação destes níveis ou escalões está essencialmente relacionado a sua importância clínica e cirúrgica (Medina, 2017) .

De acordo com Vinidh & O’Hara (2019) , a drenagem linfática da porção móvel da língua faz-se primariamente para linfáticos do níveis I,II III e IV, enquanto que a drenagem linfática da base da língua é feita primariamente para os linfáticos dos níveis II,III e IV.

2.5 Patogénese

O carcinoma pavimento-celular da língua surge dum conjunto de alterações genéticas das células escamosas da mucosa lingual. Estas alterações genéticas traduzem-se em anormalidades citológicas e de maturação que consistem principalmente na proliferação de células imaturas, perda de polaridade celular, pleomorfismo e atividade mitótica aumentada. Em termos histopatológicos verifica-se habitualmente um desenvolvimento progressivo na mucosa lingual que começa com hiperplasia do epitélio escamoso, displasia, carcinoma in situ, terminando no carcinoma invasivo (Wenig & Cohen, 2014).

No entanto, está descrito que nem todos os carcinomas invasivos resultam desta via progressiva. É possível que o carcinoma invasivo se desenvolva apenas nas camadas inferiores do epitélio sem se manifestar carcinoma in situ. O que também significa que é possível que o carcinoma invasivo se desenvolva sem as manifestações habituais na superfície do epitélio, nomeadamente leucoplasia, geralmente caracterizada por hiperqueratose, disqueratose e acantose, eritroplasia ou eritroleucoplasia (Wenig & Cohen, 2014).

Entretanto, uma vez desenvolvido o carcinoma pavimento-celular da língua apresenta capacidade de invasão, localmente e por metastização. Localmente, invadindo estruturas contíguas tanto em superfície como em profundidade, seguindo vias de menor resistência. O local mais propenso para o aparecimento do carcinoma invasivo é o bordo e face ventral da língua, o que se pensa estar relacionado com um meio carcinogénico mais favorável (Ganly et al., 2009; J. R. Santos, 2006). Entretanto uma vez invadida a musculatura intrínseca da língua, não existem resistências significativas que evitem a propagação do

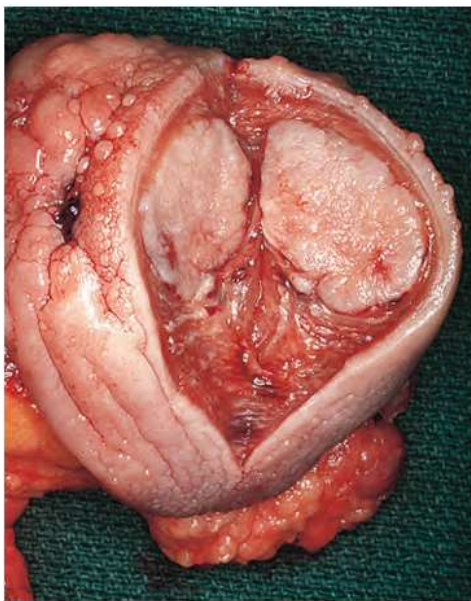


Figura 9 - Carcinoma pavimento-celular da língua, com significativo desenvolvimento endofítico, (Shah et al., 2020e)

carcinoma entre os fascículos musculares, atingindo a mandíbula e canal dentário. Segundo Smith et al. (2020) carcinomas que se desenvolvem na língua podem facilmente estender-se para o pavimento da boca, gengiva e mandíbula. No paciente desdentado a resistência à invasão da mandíbula é menor que no paciente dentado por causa do acesso aberto pelo alvéolo dentário (Koch et al., 2014). A metastização pelas vias linfática e hematogénica constituem uma propagação regional e à distância.

Entre as regiões anatómicas da cavidade oral, o carcinoma da língua é o que apresenta maior propensão para metastisar para os linfáticos do pescoço. (Ganly et al., 2009). Segundo Martin & Ahmed (2019) a maior propensão para metastização está eventualmente relacionada com a contração das fibras musculares da língua que promovem a entrada das células cancerígenas em profundidade para o maior contacto com os vasos linfáticos.

Segundo Shah et al. (2020b) o risco de metastização de tumores pavimento-celulares do trato aerodigestivo superior correlacionam independentemente com o valor do parâmetro T, apresentando o seguinte risco ou probabilidade: T1 (até 15%), T2 (15% a 30%), T3 (30% a 50%), T4 (até 75%). Destacam ainda que a profundidade da invasão do tumor é outro fator preditivo independente do risco de metástases ganglionares, portanto, quanto maior a profundidade da invasão, maior o risco. É ainda referido que tumores endofíticos apresentam maior risco do que aqueles que desenvolvem exofiticamente, o mesmo se verificando de tumores pouco diferenciados para bem diferenciados, mas

segundo Shah et al. (2020b) estes parâmetros não tem uma influencia independente do parâmetro T.

Martin & Ahmed (2019) fazem referência à maior espessura do tumor enquanto parâmetro relacionado com maior risco de metastização linfática cervical considerando que tumores de maior espessura alcançam zonas linfáticas mais ricas e com isso aumentando a probabilidade de extensão da doença.

Segundo Martin & Ahmed (2019) , a nível linfático, os carcinomas da língua metastizam essencialmente nas suas fases iniciais para linfáticos do nível I e II, mas carcinomas no bordo lateral da língua frequentemente metastizam diretamente para linfáticos do nível II. Verifica-se ainda com alguma frequência metastização direta de tumores da língua para gânglios do nível IV, no entanto o envolvimento de gânglios do nível V sem o envolvimento de gânglios de níveis anteriores (I a IV) é uma constatação rara. Há ainda que contar com os incomuns e inconstantes gânglios linguais, cuja presença deve ser considerada e avaliada. Segundo Gvetadze & Ilkaev (2020) verifica-se uma atenção crescente para a existência destes gânglios linguais no âmbito do carcinoma pavimento-celular da língua móvel , distinguindo que incidência de metástases para estes gânglios varia entre 1,3% e 17,1%.



Figura 10 - Metástase para gânglio submandibular com origem num carcinoma pavimento-celular da língua, adaptado de Regezi et al.(2017b)

Particularizando para tumores primários da língua móvel , é descrito que estes tumores estendem para gânglios dos níveis IB e II (Mendenhall et al., 2019). Byers et al citados por Mendenhall et al (2019) fazem referência a metástases cervicais nos níveis III ou IV sem envolvimento dos níveis I e II

em 16% dos pacientes. É ainda descrito que 35% dos pacientes com tumores primários na língua movel apresentam metástases cervicais no momento do diagnostico e 5% apresentam-se bilateralmente.

Ganly et al.(2009) fazem referência a metástases cervicais apenas nos gânglios contralaterais em 3% dos casos de tumores primários da língua movel, situação que associam à proximidade do tumor com a linha média.

O valor de metástases cervicais ocultas no momento do diagnóstico é de cerca 25% a 30% para tumores da língua movel. (Ganly et al., 2009; Mendenhall et al., 2019)

Relativamente a tumores da base da língua, Mendenhall et al. (2019) indicam que a doença metastiza para gânglios do nível II, estendendo pelo nível III e IV havendo ainda referência a gânglios retrofaríngeos. Destacam que gânglios do nível I (em concreto IB) parecem estar mais envolvidos do que inicialmente foi pensado, referenciando o envolvimento em cerca de 13% a 26% dos casos em enquadramento cN+. A envolvimento de gânglios no nível V é descrita como rara, mas o seu tratamento deve ser considerado no enquadramento $\geq$ cN2B. Mendenhall et al. (2019) fazem referência à extensão bilateral de metástases cervicais em cerca de 35% dos pacientes com tumor primário da base da língua, o que parece ser um resultado mais associado com os tumores primários próximos da linha média.

Hamilton (2018) refere uma deteção de metástases cervicais de cerca 75% através de palpação, indicando que esse valor aumenta para 91% quando utilizada a palpação e TC. Entretanto, verifica-se que a metastização linfática pode não ser clinicamente evidente através da palpação nem com o auxílio dos habituais exames complementares de diagnóstico como TC, RM e FDG/PET, tratando-se portanto de micrometástases ou células tumorais isoladas (De Bree et al., 2021). Nair et al. (2018) destacam probabilidade de 50% de metástases cervicais ocultas em pacientes clinicamente N0.

A utilização de cintigrafia para deteção do(s) gânglio(s) sentinela e consequente biopsia tem vindo a ser adotada (Hamilton, 2018; Mydlarz & Lai, 2020). Também a adoção de citologia aspirativa com auxílio de ultrassom tem sido utilizada na tentativa de melhorar o diagnóstico de metástases cervicais (Medina et al., 2016).

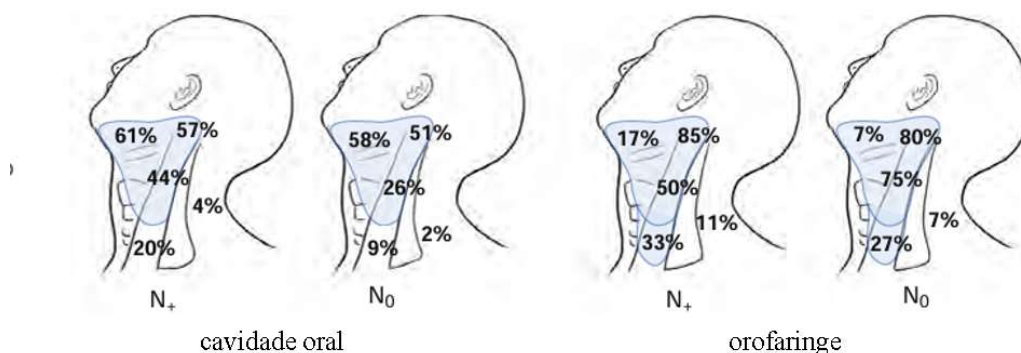


Figura 11 - Incidência de metástases ganglionares cervicais, para tumores primários da cavidade oral e tumores primários da orofaringe, em situações de diagnóstico clínico positivo (N+) e negativo (N0). Adaptado de Thankappan et al.(2018)

Thankappan et al.(2018) identificam a profundidade de invasão do tumor primário como o melhor preditor de metástases ocultas cervicais, afirmando que profundidade de invasão de até 2mm podem ser consideradas de modo a evitar o tratamento eletivo das metástases

cervicais. Com base no resultado de diversos estudos concluem que caso se opte pelo tratamento eletivo do pescoço, o esvaziamento ganglionar dos níveis I a IV deverá ser o adequado para a maioria dos pacientes com carcinoma da cavidade oral. Do mesmo indicam que para tumores primários da orofaringe o tratamento, quando eletivo, será eficaz em cerca de 96% dos pacientes ao considerar os níveis de II a IV.

Medina (2017) e Rizvi & John (2020) indicam que espessuras do tumor primário >4mm estão associadas com significativa maior probabilidade de existência de metástases cervicais ocultas, destacando ainda a vantagem de este parâmetro poder ser avaliado durante a cirurgia. Shah et al. (2020d) indicam que apesar de clinicamente não se conseguir estabelecer com precisão a profundidade da invasão do tumor primário, é estabelecida uma relação entre a espessura do tumor primário e a profundidade da invasão por estimativa através de palpação e assim estabelecer clinicamente o parâmetro T do estadiamento. A estimativa serve também para avaliar o risco de metástases cervicais e ajudar na decisão de tratamento eletivo.

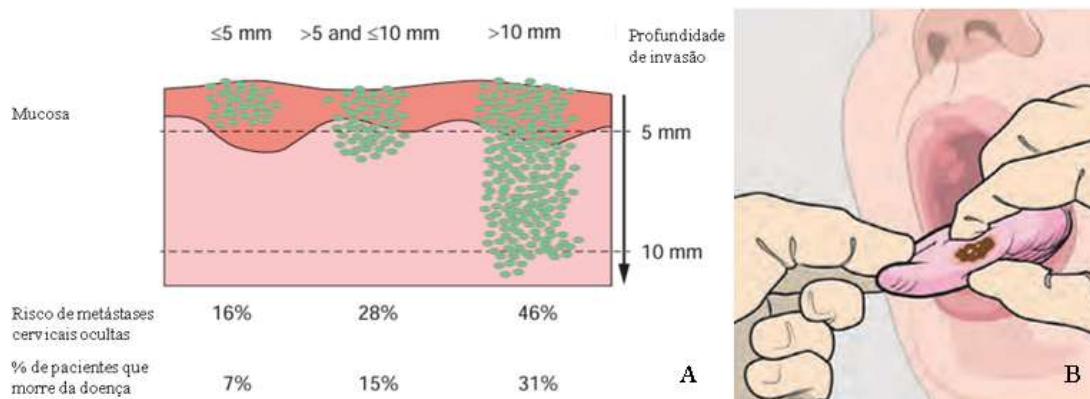


Figura 12 - a espessura do tumor (B) é considerada para prever o parâmetro importante e fator independente de diagnóstico que é a profundidade de invasão ilustrada em (A). A profundidade de invasão do tumor primário está relacionada com o risco de metástases em pescoço clinicamente N0, portanto metástases ocultas. Por sua vez a percentagem de pacientes que morre da doença também se relaciona com a profundidade de invasão do tumor primário. Adaptado de Shah et al.(2020e).

A metastização ganglionar resulta num processo em que as adenopatias formadas acabam por romper dando-se invasão das estruturas anatómicas adjacentes. Essas estruturas muitas vezes vitais determinam a irremediabilidade do cancro (J. R. Santos, 2006).

A extensão da doença oncológica da língua à distância é geralmente um fenómeno tardio, sendo mais comum para o pulmão (J. R. Santos, 2006; Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022), também, mas menos comum, para o fígado, ossos e cérebro. Este resultado está mais dependente do estadiamento ganglionar do que tamanho do tumor inicial.

(Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022) . Em sentido inverso, é verificado que , apesar de qualquer malignidade poder metastizar para a língua, as metástases ocorrem mais frequentemente vindo de carcinomas da mama, pulmão, rim e glândula adrenal (Gosselin, 2021a) .

Um carcinoma pavimento-celular da língua é caracterizado pela sua biologia própria. Essa biologia traduz-se nas particularidades de cada carcinoma no que respeita a padrões de crescimento e diferenciação, o que também significa, no seu grau de agressividade (Wenig & Cohen, 2014). Um aprofundado conhecimento que correlacione genética com características histopatológicas com comportamentos biológicos do carcinoma permitirão antecipar desenvolvimentos da doença.

2.6 Diagnóstico

2.6.1 Lesões potencialmente malignas

As lesões potencialmente malignas constituem essencialmente um fenómeno reativo a uma agressão por agentes carcinogénicos físicos, químicos ou biológicos. O tipo de reação vai depender de vários fatores como saúde geral, suscetibilidade genética, idade , sexo, assim como da duração e intensidade da agressão (Hofstede et al., 2014).

No âmbito do cancro da cabeça e pescoço em concreto do cancro da língua, as lesões potencialmente malignas têm importância de diagnóstico. Por um lado, estão fortemente associadas ao desenvolvimento do carcinoma, sendo comum que este se desenvolva a partir duma lesão potencialmente maligna - em grande parte, estas lesões constituem uma fase do processo carcinogénico em que ainda é possível evitar a transformação maligna dos tecidos - por outro lado, a lesão potencialmente maligna pode já ser em si sinal de carcinoma que, entretanto, se tenha desenvolvido subjacentemente. Neste sentido, descrevem-se as principais lesões potencialmente malignas associadas ao carcinoma pavimento-celular da língua:

Leucoplasia designa uma evidência clínica de placa ou mancha branca fortemente ligada à mucosa, impossível de classificar, clínica ou histologicamente, como sendo determinada doença. É a lesão oral potencialmente maligna mais comum, com uma prevalência de cerca de 4,9% na população mundial (Epstein & Güneri, 2020) . A caracterização histológica da leucoplasia é variada, visto que esta representa um estado de transformação da mucosa que pode estar mais ou menos avançado. Assim podemos

ter apenas hiperqueratose e hiperplasia, ou também paraqueratose e acantose, e por fim, estados em que já há carcinoma in situ e carcinoma invasivo, como elementos consumados da transformação maligna. A evidencia de displasia está presente apenas numa minoria dos casos (Reibel et al., 2017). A estas diferentes fases de transformação correspondem geralmente diferentes apresentações clínicas que assim vão desde placas



Figura 13 - Leucoplasia (hiperqueratose) da língua móvel , adaptado de Shah et al. (2020e)

esbranquiçadas finas e translúcidas, classificadas como Leucoplasias Homogêneas que geralmente apresentam uma taxa de transformação maligna de 5% , até placas mais espessas, rugosas e opacas classificadas de Leucoplasias não-homogêneas que geralmente apresentam uma taxa de transformação maligna de 25% (Epstein & Güneri, 2020). Também ao nível da displasia se verifica geralmente um gradiente desde formas suaves até moderadas e severas. Entretanto as lesões leucoplásicas podem regredir espontaneamente. As leucoplasias verificam-se geralmente em pessoas após os 40 anos, com o pico de frequência antes dos 50 anos, sendo duas a três vezes mais comuns em homens do que em mulheres. (Gosselin, 2021a). Na língua, verifica-se sobretudo nos bordos e face ventral (L. L. Santos & Teixeira, 2011) . Há ainda a destacar a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, que alguns autores referem como sendo uma entidade independente das restantes leucoplasias, geralmente mais presente em mulheres de maior idade, multifocal, resistente ao tratamento e com uma taxa de conversão maligna em de cerca 80% (Epstein & Güneri, 2020)

Eritroplasia designa uma evidência clínica de placa ou mancha vermelha, lisa ou aveludada, plana ou levemente elevada, que não é possível classificar clínica ou



Figura 14 - Eritroplasia no bordo lateral e face dorsal da língua , adaptado de Regezi et al.(2017a)

histologicamente como sendo determinada doença. Estas lesões traduzem, na grande maioria dos casos, displasia grave, carcinoma in situ ou carcinoma invasivo. Nos restantes casos existe, quase invariavelmente, presença de displasia leve a moderada. A presença de displasia significa um estado avançado no processo de malignização da mucosa, pelo que estas lesões deverão sempre ser

biopsiadas (Epstein & Güneri, 2020; J. R. Santos, 2006) . É mais incidente em pessoas de meia idade e idosos e relativamente à língua surge essencialmente em posições ventro-laterais mas a sua ocorrência é relativamente rara, sendo muito mais comum no palato mole (Gosselin, 2021a; Warnakulasuriya, 2018).

Eritroleucoplasia constitui uma “mistura” de leucoplasia com eritroplasia, tanto ao nível de apresentação clínica, como ao nível de potencial de transformação maligna. O potencial de malignização é até quatro vezes superior ao da leucoplasia homogénea (J. R. Santos, 2006). Anteriormente, a eritroleucoplasia era designada por leucoplasia “salpicada” (Warnakulasuriya, 2018) . É defendido que estas lesões se encontram mais próximas das eritroplasias devido ao significativo potencial de transformação maligna.

Fibrose submucosa oral constitui uma doença crónica de causa desconhecida. Cerca de 13 a 14% dos casos apresentam displasia, sendo estimados entre 2% e 7% os casos que originam carcinoma pavimento-celular. Na língua, a doença manifesta-se por áreas lisas e sem papilas, apresentando bandas fibróticas constatáveis pela palpação em toda a mucosa bucal, traduzindo zonas densas de tecido conjuntivo colagenoso avascular juntamente com inflamação crónica e atrofia epitelial. Apesar da causa desconhecida, a doença encontra-se fortemente associada a hábitos culturais de países asiáticos sendo rara a ocorrência desta doença no ocidente (Laskaris, 2004). O carcinoma pavimento celular quando associado à fibrose submucosa oral parece constituir uma forma menos agressiva de cancro (Warnakulasuriya, 2018).

Líquen plano oral constitui uma doença de causa desconhecida caracterizada por inflamação crónica, sendo mesmo referida como a doença inflamatória mais comum da pele e das membranas mucosas (Laskaris, 2004) São referidos seis tipos: reticular , em placa , papular, atrófico/erosivo, ulcerativo, bolhoso (Eccles et al., 2022). A sua associação ao desenvolvimento do carcinoma pavimento-celular é discutível, apesar deste ter sido relacionado com a existência de líquen plano em alguns casos do tumor no bordo lateral da língua em pacientes jovens não expostos aos principais fatores de risco. Alguns autores avançam mesmo que a taxa de transformação maligna do líquen plano seria muito baixa - inferior a 1% (Ganly et al., 2009) Em termos clínicos, esta doença apresenta-se como uma rede de estrias brancas, por vezes pápulas e placas. Pode verificar-se atrofia da mucosa, erosões e ulcerações, ocasionalmente acompanhadas por dor e sensação de queimadura principalmente após ingestão de alimentos ácidos ou picantes. A doença pode durar vários anos com períodos de remissões e exacerbações (Warnakulasuriya, 2018).

Outro tipo de lesões, semelhantes a Líquen plano oral, são as chamadas lesões liquenoides. As lesões liquenoides têm geralmente uma causa conhecida, sendo descritos três tipos: lesão liquenoide de contacto, geralmente por contacto com amalgama dentária; lesão liquenoide por interação medicamentosa, por exemplo hipoglicémicos orais e anti hipertensivos; lesão liquenoide associada a reação conhecida como graft-versus-host disease (Eccles et al., 2022).

Alguns autores fazem ainda referência a candidíase crónica, lúpus eritematoso discoide, sífilis terciária, disqueratose congénita, Epidermólise bolhosa (L. L. Santos & Teixeira, 2011; Warnakulasuriya, 2018).

2.6.2 Apresentação clínica do carcinoma pavimento-celular da língua

Na língua móvel (2/3 anteriores da língua) o desenvolvimento inicial da doença é frequentemente assintomático. A queixa mais comum, quando apresentada, é sensação leve de irritação na língua (Mendenhall et al., 2019), outros referem a queixa dolorosa como significativa, considerado inclusivamente um dos motivos para uma deteção numa



Figura 15 - Carcinoma pavimento-celular cT1, no bordo lateral da língua identificado numa consulta de rotina em medicina dentária. Adaptado de Watters & Hansen (2018)

fase mais inicial (Eskander et al., 2019). Em certos casos o carcinoma desenvolve-se endofiticamente numa mucosa aparentemente normal, sem qualquer sintomatologia dolorosa, apresentando-se como uma massa sólida ou nódulo submucoso apenas constatável clinicamente pela palpação. Na maioria dos casos, porém, apresenta-se com uma

pequena úlcera ou placa de leucoplasia, eritroplasia ou eritroleucoplasia à superfície da mucosa. A forma mais frequente de apresentação é a úlcera (L. L. Santos & Teixeira, 2011), maioritariamente no bordo da língua e na ponta ou extremidade anterior, menos mas também na face ventral. Tumores na face dorsal da língua são menos comuns sendo que destes os próximos da linha média geralmente não são lesões malignas (Eskander et al., 2019; J. R. Santos, 2006). Com o evoluir da doença destacam-se progressivamente vários sinais e sintomas, fruto do crescimento do tumor que, entretanto, se desenvolve

exofiticamente ou infiltrando-se em profundidade. O desenvolvimento infiltrativo é mais agressivo sendo também o mais comum na língua. A anatomia própria da língua sem significativas barreiras físicas favorece a invasão em profundidade traduzindo-se esta em disseminação local e metastização pela via linfática e hematogénica. A invasão das diferentes estruturas traduz-se em alterações e comprometimento funcional destas, muitas vezes acompanhadas de sintomatologia dolorosa localizada ou irradiada. Destacam-se como principais sinais e sintomas: dor localizada nas estruturas comprometidas que pode irradiar para o ouvido (otalgia) ou pescoço; anquiloglossia com comprometimento da deglutição e fonação, dor no trajeto do canal dentário associado à invasão da mandíbula; perda de sensação no dorso da língua, trismus decorrentes da invasão dos músculos mastigadores, inchaços no pescoço refletindo adenopatias cervicais, ulceração de vasos sanguíneos com hemorragia intensa (J. R. Santos, 2006).

Na base da língua (1/3 posterior da língua) o desenvolvimento da doença é fortemente assintomático. A localização oculta da base da língua e a sua constituição pobre em fibras sensitivas responsáveis pelo estímulo doloroso geralmente conduzem a uma deteção tardia da doença. São características habituais na apresentação da doença a referencia a otalgia, sensação de corpo estranho ao nível da garganta, hemoptises, e dor nos estados mais avançados (Mourad et al., 2014), mas o sinal inicial de leve dor de garganta e/ou massa ao nível II no pescoço também é referido (Mendenhall et al., 2019). O enquadramento HPV+ é geralmente ainda menos sintomático e muitas vezes o único sinal é uma massa ao nível do pescoço (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022) . O paciente pode ainda reportar dificuldade durante a deglutição e dificuldade na fala e alterações na voz (Sethia & Meyers, 2024). A invasão dos músculos mastigadores pode resultar em trismus (J. R. Santos, 2006) – a presença de trismus deve sinalizar ao clínico a potencial invasão do espaço pterigoide que caso se expanda para o musculo é presságio de invasão extensa (Genden & Varvares, 2008). A existência de metástases ganglionares é comum devido ao diagnóstico tardio, atingindo principalmente o nível II, mas também nível III e IV. Com o evoluir da doença o tumor pode invadir anteriormente para a língua móvel, superior e lateralmente para as amígdalas, inferiormente para a valécua, epiglote e espaço pré-epiglótico (Mourad et al., 2014; Sethia & Meyers, 2024).

2.6.3 Semiologia

A Semiologia deve incluir a anamnese, exame físico e exames complementares de diagnóstico.

A **Anamnese** deve incluir: revisão da história geral de saúde do paciente, incluindo medicação e alergias tanto a substâncias alimentares, como medicamentosas, e antecedentes familiares, detalhada historia pregressa averiguando período de iniciação dos sinais e sintomas e progressão dos mesmos, exposição a fatores de risco – com especial destaque para consumo e em que quantidade de tabaco e álcool - hábitos e cuidados de saúde e higiene orais , comportamento sexual e comorbidades (Shah et al., 2020c) Este conhecimento é importante na medida em que contribui para a interpretação de sinais e sintomas do paciente, permite enquadrar o paciente na sua realidade possibilitando ao clínico personalizar e adaptar toda a semiologia. (Koch et al., 2014)

Sintomas orais e gerais de dor e desconforto - no que respeita ao carcinoma pavimento-celular da língua são particularmente importantes: referência de ferida oral que não cicatriza num tempo de 2 semanas acompanhada ou não de hemorragia, dor localizada na língua ou tecidos subjacentes, dor difusa e irradiada para o ouvido, dor na mandíbula ao longo do canal dentário; sensação de corpo estranho na cavidade oral e garganta, dificuldade em movimentar a língua, alto ou massa no pescoço , dificuldade em deglutir e perturbações na fala e respiração; sensação de “desconforto” ao nível oral, perda de peso , alterações na voz , sensação de desconforto e pior adaptação de prótese dentária (American Cancer Society, 2021b)

Por vezes são propostos modos simples na promoção do diagnostico precoce que têm o objetivo de passar a informação de modo que se espera eficaz relativamente a principais sinais e sintomas associados ao cancro oral. Foi , por exemplo, proposto por Scully o acrónimo RULE em 2013 (Scully, 2013), com o significado revisto em 2016 (Scully, 2016) , com a seguinte indicação : R - Red or white patch (placa vermelha ou branca ; U – Ulceration (ulcera ou ulceração) ; L - Lump, Loose tooth or Lymphadenopathy (alto , mobilidade dentaria , linfadenopatia) ; E - Extending for three weeks or more (que dure mais do que três semanas, sem causa conhecida) ;

O **exame físico** constitui-se da inspeção e palpação ao nível extra-oral e intra-oral. São realçadas as necessidades adequados equipamentos e técnica. Por exemplo a utilização de lâmpadas ou espelhos de cabeça por forma a permitir ambas as mãos livres. A técnica

de palpação bimanual do pescoço e da língua. (Hornig et al., 2014) , ver como exemplificado na figura 16 e 17.

A nível extra-oral: inspeção da cabeça e pescoço procurando assimetrias ou inchaços;

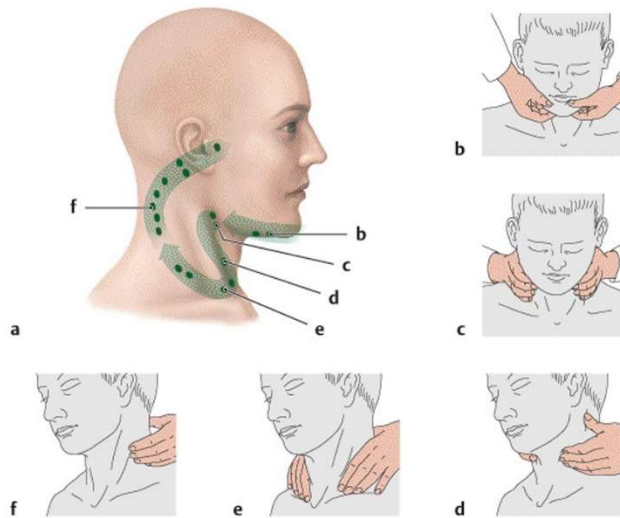


Figura 16 – Sequência geral de palpação dos gânglios cervicais durante o exame clínico de forma sistemática(a);(b-f) início de cada grupo individualmente, começando zona submentoniana/submandibular , ângulo da mandíbula , bordo anterior do esternocleidomastóideo, grupo supraclavicular, grupo ao longo do nervo acessório e grupo nual. Adaptado de Schünke et al.(2019).

palpação das cadeias submentonianas, submandibular e jugular com particular atenção para o tamanho, número, sensibilidade e mobilidade dos gânglios linfáticos; proceder a palpação bimanual de modo a obter melhor comparação dum lado com o seu contralateral (Hornig et al., 2014).

A palpação bimanual é uma vez mais importante na boa prática do exame físico para avaliação de nódulos na região

submandibular e submentoniana (Koch et al., 2014).

Medina (2017) refere como causas para a falha na deteção de metástases cervicais, a falta de experiência e perícia do médico, a variação no Habitus corporal do paciente, tratamentos já efetuados ao pescoço por cirurgia ou radioterapia e a pequena dimensão de algumas metástases (<3mm) e gânglios pouco dilatados. A nível intra-oral: inspeção da língua com particular atenção para as zonas de alto risco: bordos laterais, face ventral e base da língua; procuram-se úlceras, inchaços, descolorações da mucosa e outras anormalidades; procuram-se limitações, espasmos ou assimetrias nos movimentos da língua; deve proceder-se de modo adquirir condições que possibilitem uma boa inspeção. A mucosa deve estar seca utilizando-se gaze ou o esguicho de ar. O clínico utiliza um pouco de gaze e movimenta a língua com uma das mãos enquanto inspeciona. Complementarmente, solicita-se ao paciente que movimente a língua de modo a obter boa visualização da mucosa e também para avaliação da mobilidade , onde a presença de retrações e desvios podem ser sinais sugestivos de cancro; pedindo também ao paciente para colocar a ponta da língua no palato avaliando a mobilidades nos movimentos

laterais.(L. L. Santos & Teixeira, 2011) Na base da língua, a visão direta não é possível pelo que se recorre a um espelho ou laringoscópio de fibra ótica (Hornig et al., 2014). A palpação é considerada um fator chave (Genden et al., 2008; Giraldez-Rodriguez et al., 2017). Palpação de toda a mucosa lingual procurando massas ou áreas firmes e fixas. Segura-se e desloca-se a língua adequadamente, por intermédio de gaze, com uma das



Figura 17 -Exame físico no âmbito do cancro oral , adaptado de [HTTPS://WWW.NIDCR.NIH.GOV/SITES/DEFAULT/FILES/2020-10/DETECTING-ORAL-CANCER-HEALTHCARE-PROFESSIONALS.PDF](https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2020-10/detecting-oral-cancer-healthcare-professionals.pdf)

mãos, palpando com os dedos da outra mão. Avalia-se a profundidade da invasão da musculatura da língua através da palpação bimanual (E. N. Myers & Simental, 2003). Na base da língua, a palpação acarreta maior desconforto para o paciente, uma vez, que é necessário inserir os

dedos no espaço orofaríngeo, em qualquer dos casos é descrita como sendo de suma importância, considerando a dificuldade de examinação por visualização indireta e a maior probabilidade de lesões submucosas passarem despercebidas (Hornig et al., 2014)

O carcinoma pavimento celular da língua faz diagnostico diferencial com um conjunto de outras doenças ou lesões prováveis. São descritas as seguintes por Gibson et al (2024) : outras malignidades – linfoma , sarcoma , metástase tumoral para a língua , tumores malignos de glândulas salivares menores ; infeções – tuberculose , febre escarlate , sífilis ; tumores benignos – papiloma , lipoma , leiomioma , neurofibroma , schwannoma , tumor células granulares ; causa idiopática - glossite migratória benigna , língua pilosa , pênfigo , eritema multiforme , penfigoide benigno das membranas ; causas metabólicas - déficit vitamina B , amiloidose , diabetes mellitus , hipotireoidismo , acromegalia ;

Alguns autores destacam, por alguma dificuldade em conseguir o diagnostico diferencial , a sialometaplasia necrosante (Park et al., 2018; Rizvi & John, 2020) e o carcinoma mucoepidermoide (Park et al., 2018) .

2.6.4 Exames complementares de diagnóstico

Existem atualmente vários exames complementares de diagnóstico com uso no âmbito do cancro da cabeça e pescoço. O grau de desenvolvimento da doença determina qual ou quais os exames complementares de maior utilidade. Se é verdade que a biopsia e consequente análise anátomo-patológica constitui o *gold-standard* dos exames complementares de diagnóstico, sendo utilizado a partir do momento em que já existe uma lesão suspeita, também é verdade que, antes de biopsiar, existem exames que podem assumir relevância, como é o caso do corante azul de toluidina, exames de autofluorescência ou quimioluminescência ou até a citologia exfoliativa. Do mesmo modo, numa perspetiva precisa, alargada e contínua de diagnóstico, é necessário a detalhada avaliação da extensão da doença determinando a invasão local, metástases regionais e metástases distantes por forma a determinar o correto estadiamento da doença segundo os sistemas internacionais de classificação, assim como o seu acompanhamento durante e após tratamento, para o qual os exames imagiológicos, nomeadamente os mais comuns TC, RM, PET e ultrassom são indispensáveis, associados ou não entre si ou a outros exames como por exemplo a cintigrafia. (Forghani et al., 2017; Ionna et al., 2024; Rizvi & John, 2020).

Nesta perspetiva, distinguem-se os seguintes exames complementares:

Biopsia - Apesar dos muitos avanços tecnológicos, a biopsia cirúrgica e consequente exame anátomo-patológico permanece como exame de referência, ou gold standard, pelo qual o cancro é diagnosticado (Bsoul et al., 2005; Koch et al., 2014). A biopsia pode ser do tipo excisional ou incisional, sendo a incisional a mais comum (The Oral Cancer Foundation, 2016). A biopsia cirúrgica permite a recolha de tecido da lesão de modo a verificar a arquitetura do tecido, ao contrário da citologia aspirativa ou até da citologia exfoliativa no qual não há informação da disposição das células no tecido bem como da sua arquitetura (Shah et al., 2020c). Segundo alguns autores apresenta algumas limitações que se relacionam em grande parte com a exatidão do local a biopsiar, e com os diferentes critérios pelos diferentes patologistas. É ainda evidenciado que as alterações genéticas e moleculares podem não ter ainda correspondência na amostra histológica, em que idealmente deveria haver cruzamento do exame anátomo-patológico com uma análise molecular (Patton et al., 2008).

Em lesões mais acessíveis a biopsia é feita recorrendo apenas a anestesia local. Nos casos em que há necessidade de pesquisa mais aprofundada o procedimento ideal é sob

anestesia geral. É referido que o exame sob anestesia geral proporciona condições ótimas para biopsia, assim como avaliação da profundidade da invasão e palpação do pescoço (Ganly et al., 2009) .

TC - Considerado um exame imagiológico de primeira escolha na avaliação inicial da maioria das patologias da cabeça e pescoço pela seu caracter polivalente , relação custo/benefício , elevada disponibilidade e rapidez (Forghani et al., 2017; Gross et al., 2020; Hornig et al., 2014)

A sua utilização está largamente implementada, tanto isoladamente como em associação ou conjunto com outros exames. A nova geração de aparelhos de TC , para além de exporem o paciente a um nível menor de radiação ionizante, apresentam capacidade de produzir séries de imagens digitais de divisão de 0.5mm a 0.625 mm permitindo um exame que no seu todo apresenta elevado detalhe, permitindo identificar a localização de massas celulares que terão de ser biopsiadas se suspeitas, de modo a determinar o diagnóstico (Forghani et al., 2017) . É descrito pelos diferentes autores como um exame útil na delimitação inicial do tumor, para avaliação do tamanho, localização, e dispersão do tumor primário, tanto em tecidos moles, duros, como a nível cervical. Descrito como uma extensão natural do exame físico para efeitos de diagnóstico devendo ser incluindo de forma rotineira para avaliação do pescoço (Mendenhall et al., 2019). De facto a elevada utilidade na avaliação do pescoço é uma ideia transversal em diferentes autores (Gosselin, 2021a; Sethia & Meyers, 2024). Apesar deste carácter polivalente, no que respeita ao tipo de tecidos, é reconhecido que tem mais utilidade na avaliação de tecidos duros, como por exemplo, avaliação da invasão da cortical mandibular, do que em tecidos moles e também na avaliação da medular óssea onde a ressonância magnética apresenta melhor qualidade (Bennett, 2014). É descrito ainda como um bom exame para avaliação da musculatura profunda da base da língua assim como metástases no pulmão (Hornig et al., 2014) e para avaliação da extensão do tumor atravessando o septum lingual , importante para definir o tipo de glossectomia e considerado também vantajoso pelo facto de exigir menos tempo na sua realização e nesse sentido melhor para pacientes com dor oral e com dificuldades relacionadas com secreções orais (Bennett, 2014)

A par da ressonância magnética, é útil também na avaliação de metástases cervicais em pacientes obesos ou com o pescoço de tipo grosso. Apresenta especificidade e sensibilidade idêntico à RM para metástases cervicais (Hornig et al., 2014)

A sua utilização tem como desvantagem a necessidade de substância de contraste, a radiação para o paciente, e a degradação da qualidade pelos artefactos produzidos pela amalgama dentária – justificativo para escolha por RM (Mendenhall et al., 2019) - o que é relevante em oncologia oral. É ainda referido como desvantagens que este exame apresenta a taxa de falsos positivos e falsos negativos, assim como a sob estimativa e sobre estimativa da largura e profundidade da lesão.

RM - Segundo Filauro et al. (2021) é considerado o exame radiológico de primeira escolha para avaliação pré-tratamento na maioria dos carcinomas pavimento-celular da cabeça e pescoço. Este exame é muitas vezes utilizado em conjunto TC por produzirem em conjunto um resultado complementar e por vezes sinérgico da avaliação da lesão (Forghani et al., 2017). Apresenta como principal vantagem a qualidade de imagem em tecidos moles, sendo descrito como vantajoso, na avaliação da base da língua, invasão perineural ao longo do nervo alveolar inferior e toda a medula mandibular – se a dentição estiver completa há evidência que PET é melhor para a medula mandibular -, assim como para maior detalhe vascular, sendo ainda melhor que CT para deteção de tumores muito próximos à cortical óssea da mandíbula (Hornig et al., 2014). A vantagem na avaliação da invasão perivascular é destacada (Gross et al., 2020) . Apresenta ainda a vantagem de não apresentar distorções pelas amálgamas dentárias o que o torna particularmente útil em oncologia oral, e não sujeita o paciente a radiação ionizante, ao contrário da TC (Bsoul et al., 2005; Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

Apresenta ainda vantagem em comparação com TC na avaliação da musculatura da língua distinguindo melhor entre tecido normal e massa tumoral e também na avaliação pós-tratamento, permitindo distinguir entre o tecido fibroso e o tumor residual (Gosselin, 2021a). É também alternativa à TC nos pacientes que estão impossibilitados de tomar bólus venosos iodados – geralmente por reação alérgica ou insuficiência renal (Forghani et al., 2017) No entanto é um exame relativamente lento de realizar, com duração de 20 a 30 minutos , devendo um conjunto de resultados negativos a este fator, isto é , aqueles que resultam da dificuldade em manter o paciente imóvel durante o longo período (Forghani et al., 2017)

Ultrassom (Ecografia) Kisansa & Andronikou (2017) destacam a qualidade deste exame na verificação da espessura do tumor, vascularização do tumor e margens tumorais, assim como a utilidade na avaliação de metástases cervicais. Nair et al. (2018) destacam ainda como sendo de rápida execução, de baixo custo relativamente à

ressonância magnética, e confiável constituindo, portanto, um exame útil na avaliação pré-operatória da espessura do tumor com vista à decisão de tratamento eletivo do pescoço. É ainda feita referência a estudos em que o ultrassom se revela superior na avaliação da espessura do tumor comparativamente à TC e RM (Lo et al., 2022; Nair et al., 2018). De Koning et al., (2022) destacam ainda a utilização intraoperatória deste exame, ajudando na identificação das margens do tumor e com isso melhorando a qualidade da excisão tumoral com vantagens objetivas no resultado do tratamento. Destacam ainda que a utilização de ultrassom intraoral resulta em melhor avaliação da massa tumoral do que a palpação manual. Também Manavi et al.(2022) relacionam a utilização de ultrassom intraoral com a melhor determinação de margens tumorais em relação à palpação, principalmente em tumores mais profundos. Apesar de também fazer referência as várias vantagens acima descritas, para Filauro et al. (2021) este tipo de exame é no entanto muito dependente da habilidade do operador, menos indicado para lesões próximas de estruturas ósseas ou localizadas na porção posterior da cavidade oral. Lo et al.(2022) resumiam a importância do ultrassom, identificando a sua importância e utilização antes do tratamento, durante e após tratamento. Assim é feita referência a utilização antes do tratamento, na avaliação da espessura do tumor, profundidade da invasão , avaliação do nódulos linfáticos cervicais e indicação de justificação para citologia aspirativa (FNA ou CNB) , avaliação de alvos identificados por (PET)/TC ; durante o tratamento , no auxílio intraoperatório à determinação das margens tumorais, espessura do tumor e profundidade da invasão , e guia na dissecação do pescoço ; no pós-tratamento, na vigilância da doença , avaliação de alvos identificados por (PET)/TC , na indicação de justificação (recidiva) para citologia aspirativa (FNA ou CNB) , na avaliação de estenose da carótida e associadas complicações cerebrovasculares, enquanto auxílio na avaliação e reabilitação da deglutição.

Citologia aspirativa com agulha fina (FNAC) - Indicado para recolha do material celular de uma massa de células ou nódulos linfáticos, sendo referido, por exemplo, que qualquer inchaço ou nódulo suspeito no pescoço na apresentação inicial deve ser alvo de exame por forma diferenciar desde logo entre quisto braquial, linfoma ou carcinoma pavimento-celular. (Dwivedi et al., 2009)

A amostra deve recolher de diferentes localizações para que seja representativa. Deve ser também recolhida amostra da porção sólida ou parede do quisto de modo a minimizar resultados falsos negativos (Dwivedi et al., 2009). Num estudo de Frable and Frable foi

obtida uma percentagem de 92% de precisão na deteção de tumores malignos e 99% no diagnóstico correto de tumores benignos (The Oral Cancer Foundation, 2016). O sucesso do exame depende da exatidão na colocação da agulha e na experiência do patologista. Nos casos de difícil acesso o exame pode ser auxiliado por TC ou ultrassom (McCoy, 2016). A utilização em combinação com ultrassom é destacada como apresentando uma sensibilidade na deteção de nódulos metastáticos em pescoço N0 igual à TC e RM. Ainda em uso combinado com ultrassom, é referida uma especificidade de cerca de 100% na avaliação do pescoço, sendo melhor que TC e RM (Dwivedi et al., 2009; Giraldez-Rodriguez et al., 2017). Esta técnica depende muito da habilidade do utilizador e é pouco prática na rotina clínica (Dwivedi et al., 2009). É, no entanto, destacado enquanto exame robusto e confiável quando usado em combinação com ultrassom, sendo útil no diagnóstico de metástases no pescoço e contribuindo para avaliação de necessidade de esvaziamento cervical no tratamento da doença. (Mydlarz & Lai, 2020). Carson et al. (2019) descrevem este tipo de exame como fácil e relativamente seguro, mas referem como aspeto negativo o facto de não se obter a importante informação acerca da arquitetura dos tecidos.

Cintigrafia - A cintigrafia, utilizado enquanto linfocintigrafia para deteção dos padrões de drenagem linfática e determinação do(s) gânglio(s) sentinela(s) e consequente biopsia, tem vindo a ganhar importância crescente na deteção de metástases cervicais ocultas (N0) no âmbito da oncologia de cabeça e pescoço (De Bree et al., 2021; Mydlarz & Lai, 2020), sendo mesmo já referenciado enquanto um exame auxiliar muito poderoso no tratamento do pescoço e portanto na oncologia da cabeça e pescoço (Hu et al., 2014). A importância surge relacionada com o facto de que mesmo após palpação e auxílio com os principais exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, TC, RM, US e PET, cerca de 20-30% dos pacientes clinicamente N0 vêm a verificar-se com metástases cervicais após tratamento eletivo do pescoço (Ionna et al., 2024). Por outro lado, verifica-se que cerca de 70-80% dos pacientes clinicamente N0 (cT1-2N0) vêm a provar-se como não tendo doença ganglionar cervical no exame de patologia após a ressecção (De Bree et al., 2021), o que significa que a sensibilidade e especificidade das técnicas e exames atuais para metástases cervicais pode ser significativamente melhorada. Também Shah et al (2020b) referem que os exames TC, RM, US e PET não têm capacidade para detetar micrometástases cervicais estabelecendo benefício para técnicas como a linfocintigrafia e consequente biopsia, destacando ainda novos agentes como Lymphossek que ajudam

ao melhoramento da técnica de linfocintigrafia. Segundo Mydlarz & Lai (2020) a taxa de falsos negativos utilizando o Lymphoseek foi de apenas 2,56%. Mydlarz & Lai (2020) , De Bree et al. (2021) destacam que a biopsia do gânglio sentinela constitui uma técnica menos invasiva por comparação com o tratamento eletivo do pescoço , sugerindo a sua utilização para investigação e tratamento das metástases cervicais.

Sørensen et al. (2018) destacam ainda a técnica como útil ao detetar padrões de drenagem linfática inesperados, inclusivamente drenagem para contralateral, que de outro modo poderiam ficar por detetar. É ainda destacado a associação da técnica de linfocintigrafia a SPECT/CT com ganhos para melhor identificação dos gânglios sentinela e detalhe topográfico da sua localização.



Figura 18 - Exame de biopsia do(s) gânglio(s) sentinela (SPECT auxiliado por CT para detecção do(s) gânglio(s) sentinela e consequente biopsia) utilizando substância de contraste. (a) Tumor T1 no bordo lateral direito da língua antes da injeção do radiofármaco (99mTc-tilmanocept/LymphoseekTM; (b) (SPECT)/CT onde é possível observar 3 prováveis gânglios sentinela no pescoço de modo ipsilateral ao tumor ; (c) fotografia com a localização dos 3 gânglios sentinela e com a incisão para biopsia executada de modo a poder ser continuada para dissecação eletiva do pescoço, conforme resultado da biopsia; (d) identificação de níveis de radiação em um gânglio identificando-o como gânglio sentinela, adaptado de Mydlarz & Lai(2020) .

PET - O PET scan utiliza o metabolismo aumentado das células e tecidos tumorais para os distinguir de células e tecidos normais, pelo administração ao paciente de um radiofármaco – 2-18F-fluoro-2-desoxy-D-glucose , (FDG) - que vai ser absorvido em maior quantidade pelas células tumorais – num resultado descrito como *efeito Warburg* (Forghani et al., 2017) - e desse modo sobressaindo no exame (Gross et al., 2020; Hornig et al., 2014) . O exame é utilizado de forma isolada ou em combinação com TC, constituindo um exame combinado (PET/TC) , que tem mostrado resultados vantajosos na detecção da doença. Na prática, são utilizados dois princípios de identificação num só exame, resultando num mapeamento da doença que combina a identificação metabólica da PET com a identificação anatómica da TC (Forghani et al., 2017). A utilização está recomendada rotineiramente pelo The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) na avaliação da doença avançada na modalidade (PET/TC) (Gross et al., 2020).

O exame PET tem sido descrito como mais específico e sensível na deteção de tumores primários e recorrentes da cabeça e pescoço, mesmo utilizado sem auxílio de TC (Gross et al., 2020) o mesmo é referido relativamente ao estadiamento (Hornig et al., 2014). Na modalidade PET/TC , tem se verificado também vantajoso sobre outras modalidades no estadiamento e tratamento da doença avançada assim como na deteção de tumores primários de origem desconhecida ou síncrona (Gross et al., 2020) . Têm se verificado também resultados vantajosos no seguimento do paciente após tratamento, ganhado importância no prognóstico (Sethia & Meyers, 2024) , havendo também vantagem na avaliação pós-tratamento se lesões sob tecido fibroso ou sob retalho de encerramento de defeito cirúrgico (Bennett, 2014) .

Segundo Dwivedi et al. (2009) , tecidos com estados de infeção, inflamação e tecido linfóide normal, apresentam também atividade metabólica aumentada, podendo levar a conclusões erradas. Também o facto de na combinação PET/TC ser utilizada substância de contraste para melhorar alguns resultados – por exemplo , na identificação de gânglios linfáticos necróticos – pode conduzir a resultados globalmente inferiores por potenciar as desvantagens da TC (Forghani et al., 2017)

Apesar dos aspetos negativos, é destacado que PET/TC está a tornar-se mais prevalente relativamente a outras modalidades, nomeadamente TC e RM, pelos resultados superiores que apresenta em muitas das situações, desde logo na avaliação inicial, tratamento , pós-tratamento (Hornig et al., 2014)

Corante Azul de Toluidina - É por vezes descrito enquanto corante útil na tomada de decisão das lesões e áreas da mucosa a biopsiar (L. L. Santos & Teixeira, 2011) , evitando atrasos no início de tratamentos devido falsos negativos por má escolha da zona a biopsiar (Aggarwal et al., 2022) . Vai corar células com conteúdo em ácidos nucleicos aumentados, característicos de alterações displásicas e transformações malignas da mucosa , mas também processos inflamatórios ou regenerativos e desse modo originando elevado número de falsos positivos no âmbito do diagnóstico do carcinoma pavimento-celular (Epstein & Güneri, 2020) . A sua utilização é sugerida em pacientes de alto risco, em zonas da mucosa suspeitas, com ou sem lesão aparente , como sendo uma ajuda no descarte de falsos negativos (Ganly et al., 2009). A identificação de zonas potencialmente malignas é pouco efetiva, ainda assim é reportado que zonas coradas com azul de toluidina estão relacionadas com um risco cerca de 6 vezes superior de progredirem para cancro (Williams, P. M. et al., 2008) . É descrito que o corante é

também útil a identificar zonas de perda de heterozigotia - mesmo quando a displasia ainda é mínima ou ausente - e esta por sua vez tem sido associada a lesões de elevado risco de progressão maligna. Deste modo, aquilo que aparentemente seria um falso positivo pode revelar-se na prática um verdadeiro positivo na medida em que identificou corretamente, pela perda de heterozigotia, uma lesão com potencial verdadeiro de progressão maligna (Epstein & Güneri, 2020).

Autofluorescência e quimioluminescência - São exames que a par do corante Azul de Toluidina, procuram auxiliar o clínico na deteção da doença maligna, muitas vezes orientados para programas de rastreio e diagnostico precoce (Koch et al., 2014) e que também podem ser uteis na delineação de margens cirúrgicas e no seguimento do paciente após tratamento (Williams, P. M. et al., 2008). Estes exames baseiam-se no princípio de que tecidos com anormalidades metabólicas ou de estrutura apresentam determinados padrões de absorvância e reflectância quando expostos a várias formas de luz e energia. No entanto outros estados que não obrigatoriamente malignos apresentam idênticas características tornando-se difícil distinguir entre tumores malignos, benignos e estados inflamatórios (Epstein & Güneri, 2020)

Auxiliamente, podem ser utilizadas luz com comprimentos de onda específicos, o que segundo alguns autores amplifica os resultados do exame (Osafo, 2020).

No caso do exame pela autofluorescência, este baseia-se no princípio que células dos tecidos sadios apresentam fluoróforos que emitem luz, neste caso verde, quando lhes é projetada luz de comprimento de onda entre os 400 e 450 nm (azul ou violeta) sendo este fenómeno conhecido como autofluorescência. Nas zonas malignas ou pré-malignas verifica-se perda de autofluorescência, resultando em zonas de sombra (Osafo, 2020). Outros referem que após excitação com laser ou luz xénon, os tecidos apresentam um espectro luminoso avermelhado associado à elevada concentração de protoporfirina IX presente nos tecidos com células malignas, sendo ainda sugerido que o efeito pode ser ampliado pela adição de ácido 5-aminolevulínico (Bsoul et al., 2005).

O exame de quimioluminescência, baseia-se no princípio de que células malignas apresentam um ratio núcleo/citoplasma alterado. É de referir, também no enquadramento de exames por quimioluminescência, que outras circunstâncias como estados inflamatórios e lesões benignas também apresentam alterações idênticas. É utilizado ácido acético de modo a desidratar as células e expor pela fluorescência essa alteração, surgindo à luz incandescente uma fluorescência esbranquiçada (Bsoul et al., 2005; Osafo,

2020). Alguns autores referem que estes exames deixaram de ser utilizados isoladamente, passando a fazer parte dum protocolo conjunto com o Azul de Toluidina.

Citologia exfoliativa - A exatidão em populações de baixo risco mostrou-se baixa. Apresenta também elevado número de falsos positivos. A análise recolhida é analisada por um computador que indica resultado positivo, atípico ou negativo (Epstein & Güneri, 2020). Em caso de resultado positivo é analisada por um patologista que caso confirme o resultado positivo deve sempre proceder a uma biopsia com efetiva recolha de tecido (Patton et al., 2008).

Em todo o caso, verifica-se falta de consenso relativamente ao valor de diagnóstico deste exame devido a resultados controversos de diversos estudos no que respeita à sensibilidade e especificidade. É referida eventual inabilidade para efetuar corretamente a recolha transepitelial devido a situações de necrose ou infeção, ou estados inflamatórios, como possíveis causas de resultados atípicos. (Epstein & Güneri, 2020)

2.6.5 Classificação do tumor (estadiamento)

Inicialmente proposto por Pierre Denoix, o sistema de estadiamento da International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer é universalmente utilizado (Zanoni et al., 2019). Geralmente descrito como um sistema simples e fácil de utilizar, é baseado em características do Tumor (fator T), cadeias ganglionares (fator N) e das metástases (fator M) para estabelecer o assim chamado sistema TNM, que pode ainda distinguir-se em cTNM, pTNM e rTNM por forma a identificar momentos a que correspondem o estadiamento, ou seja, antes do tratamento, após o tratamento e em situação de recorrência, respetivamente (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022; Zanoni et al., 2019). Na atual última edição – a oitava edição - o sistema foi revisto, passando a distinguir uma nova consideração, agora relativamente ao fator causal (identificado pela histologia), distinguindo-se entre HPV+ ou HPV-. O fundamento para esta introdução recai no facto de se verificar que tumores HPV+ diferem de tumores HPV- no seu comportamento biológico (Shah et al., 2020c) ao ponto de se identificarem diferenças de prognóstico que justificam a atribuição de um estadiamento diferente (Zanoni et al., 2019). Outras alterações foram introduzidas com objetivo de melhorar a qualidade do prognóstico. Destacando as que dizem respeito à língua, ou seja, cavidade oral e orofaringe, podem ser referidas as seguintes: na cavidade oral, a consideração da

profundidade de invasão do tumor, em T ; a consideração da extensão extra capsular ganglionar em N, exceto para HPV+ orofaríngeo ; a distinção entre HPV+ e HPV- para a orofaringe ; (Eskander et al., 2019; Zanoni et al., 2019) , foi ainda alterada a consideração relativa aos tumores classificados T4a e T4b de ressecáveis e irressecáveis para moderadamente avançados e muito avançados, respetivamente (Gross et al., 2020) . Tagliabue et al. (2022) fazem ainda referência a uma posterior revisão ou correção da oitava edição lançada em 2020, com atualização da definição de tumores T4 para na cavidade oral . Segundo estes autores, esta revisão conduz a uma diminuição de classificação de tumores T3 e aumento de tumores pT4, relativamente à oitava edição de 2017 , o que contribui para a melhoria da classificação de tumores avançados e com isso melhorando a avaliação da necessidade de terapia adjuvante.

2.7 Prognóstico

Baseando-se em dados do SEER , Gonzalez & March (2023) afirmam que os valores de sobrevivência a 5 anos para os pacientes com carcinoma pavimento celular da língua tem aumentado significativamente. Verifica-se um registo atualizado para sobrevivência a 5 anos de 70,4% (Surveillance, Epidemiology, 2024b) . A apresentação de dados por parte do programa SEER distingue entre doença localizada quando confinada à zona do tumor primário; regional, quando se verifica extensão para os gânglios cervicais; distante, quando se verificam metástases. Nesse sentido a sobrevivência a 5 anos apresentada é a seguinte: 86,4% para doença localizada ; 70,1% para apresentação com extensão ganglionar, portanto, regional ; 39,7% para doença que metastizou , portanto, distante (Surveillance, Epidemiology, 2024b).

Fazendo uma correspondência entre o sistema TNM e a sobrevivência a 5 anos, Tagliabue et al (2022) encontraram uma sobrevivência a 5 anos de 80% para o estágio I , 78% para o estágio II , 70% para o estágio III e 40% para o estágio IV.

De notar ainda, segundo Tagliabue et al. (2022) que o risco de morte de pacientes com carcinoma pavimento-celular da língua com classificação no estágio IV é quase 5x superior ao do estágio I, de acordo com a última revisão do sistema TNM.

Numa perspetiva de características patológicas com correlação no prognóstico, Shah et al. (2020b) destacam aquelas relacionadas com: grau de diferenciação , tamanho do tumor, profundidade da invasão , padrão exofítico vs endofítico , invasão linfovascular, padrão invasivo , margens , e invasão óssea , mas realçando a profundidade de invasão.

Também Kisansa & Andronikou, (2017) referem ser crucial a avaliação da profundidade de invasão, destacando a sua importância de prognóstico enquanto fator independente, relacionando profundidades de invasão superiores de 2mm com mau prognóstico e 3,7x superior maior risco de recorrência num estudo acerca de cancro da língua.

Nair et al. (2018) afirmam e destacam que uma espessura do tumor maior ou superior 4mm se correlaciona com a presença de metástases ganglionares cervicais. Numa abordagem mais alargada, correlacionam prognóstico com outros fatores, como: margens tumorais, infiltração perineural e invasão vascular. São ainda referidos, como importantes fatores de prognóstico, idade, sexo, hábitos tabágicos e estadiamento TNM. Também Lo et al. (2022) afirmam as margens tumorais e a presença de metástases cervicais enquanto importantes fatores de prognóstico, destacando ainda a profundidade da invasão do tumor.

Karassawa Zanoni et al. (2019) destacam o estadiamento pN como “o fator” consistente e poderoso de prognóstico em pacientes com carcinoma de pavimento-celular oral tratados primariamente com cirurgia e terapia adjuvante.

Manavi et al. (2022) afirmam a espessura do tumor e a profundidade da invasão como fatores importantes de prognóstico, e estes por sua vez como indicadores de metástases cervicais. Também Thankappan et al. (2018), fazem referência aos gânglios linfáticos cervicais, distinguindo-os enquanto o mais importante fator independente de prognóstico para os pacientes com cancro de cabeça e pescoço.

Segundo Tagliabue et al. (2022) os principais fatores de prognóstico são os que estão associados ao estadiamento TNM, correspondendo portanto ao diâmetro do tumor, à profundidade da invasão e à extensão extracapsular da doença. No entanto avaliam outros parâmetros, os quais podem ter maior ou menor importância de prognóstico. Assim para além dos três parâmetros já referidos, foram ainda avaliados: multifocalidade, infiltração vascular e perineural, o envolvimento da musculatura intrínseca e extrínseca da língua, status das margens, o número total dos gânglios linfáticos removidos (após cirurgia), envolvimento do espaço entre o tumor e as cadeias ganglionares do pescoço (status T-N), presença de micrometástases nos gânglios cervicais.

2.8 Tratamento

2.8.1 Tratamento oncológico da língua

Vários fatores – da doença, do doente e dos médicos – vão determinar qual a melhor modalidade para o tratamento inicial assim como para restantes fases do tratamento.

Cirurgia e radioterapia , acompanhadas ou não de quimioterapia , continuam a constituir no geral as escolhas de tratamento (Shah et al., 2020c). A morbidade associada a cada uma das modalidades recomenda que se utilize no tratamento o menor número de modalidades possível. No entanto, existem enquadramentos em que a utilização de um maior número de modalidades de tratamento pode resultar num nível de morbidade globalmente inferior do que a utilização de um menor número de modalidades, para o mesmo fim. É descrito que apenas cirurgia e radioterapia têm efeito curativo, apesar da quimioterapia poder reforçar o efeito da radioterapia (Mendenhall et al., 2019). Quimioterapia e novos tratamentos com base em imunoterapia tem geralmente indicação para pacientes nos quais tratamento convencional falhou ou nos quais a doença foi considerada incurável (Ganly et al., 2009) .

É destacada a solução cirúrgica enquanto modalidade de tratamento inicial vistas as vantagens sobre a radioterapia, nomeadamente menor quantidade de tecido sujeito ao tratamento, evitar toxicidade da radioterapia , tempo de tratamento mais curto (Mendenhall et al., 2019; Schmit & Cheng, 2016) , outros destacam que a radioterapia preserva a anatomia e a função (Gosselin, 2021a) e ainda evita complicações pós-cirúrgicas , permite efetuar o tratamento eletivo adicionado pouca morbidade e permite reservar a cirurgia para opção de salvação em caso de falha da radioterapia, o que é mais provável do que o seu inverso. (Mendenhall et al., 2019)

A avaliação e tratamento do pescoço é descrita, ainda que de forma relativamente

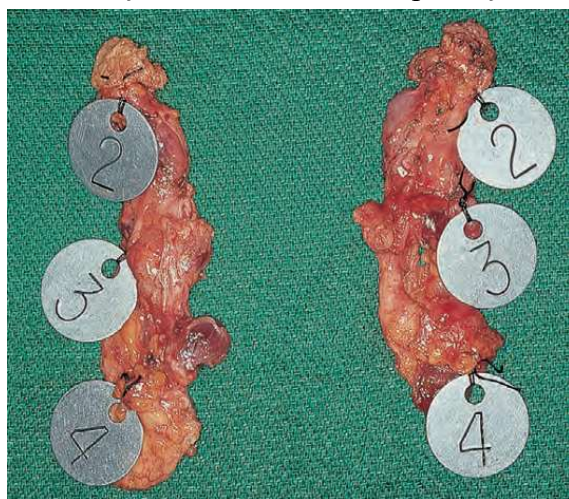


Figura 19 - Espécime cirúrgico correspondente à ressecação dos grupos ganglionares II a IV , bilateralmente. Nota para o cuidado na identificação com vista a ser analisado pelo patologista. O resultado pode determinar um novo estadiamento com consequências na gestão da doença. Adaptado de Shah et al. (2020b)

sumária, com a zona do tumor primário. A extensão da doença para as cadeias linfáticas do pescoço, constituindo metástases regionais, são de suma importância na avaliação de toda a doença. As metástases regionais são consideradas, enquanto fator individual , o mais importante fator de prognóstico, (Balfour et al., 2009) , com alguns autores a declarem mesmo que o objetivo primário da dissecação do pescoço em situação N0 deve ser o correto estadiamento da doença (Kademani & Patel, 2016) . O pescoço é

geralmente alvo de tratamento quando é clinicamente identificado como metastático, ou em situações N0 em que se verifica risco histórico (>20%) de metástases ocultas que geralmente vem associado com a dimensão e localização do tumor primário (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022) . Nair et al. (2018) referem que a taxa de recorrência pela falha de controlo regional da doença no enquadramento de cancro da língua móvel é de 30% a 47% em situações de T1 e T2. É ainda destacada a grande variação de valores referidos na literatura quando se toma a espessura do tumor como fator determinante na decisão de tratamento eletivo do pescoço variando desde 1,5mm até 10mm. É referido que a espessura do tumor funciona como um parâmetro clínico de estimativa do fator verdadeiramente importante de prognóstico que é a profundidade de invasão do tumor primário, mas este fator só pode ser medido pela análise histopatológica (Gonzalez & March, 2023; Shah et al., 2020e) .

Em termos gerais, dado o papel central da cirurgia no tratamento do carcinoma da língua, alguns autores destacam a falta de um sistema de classificação de glossectomias, de uso generalizado, que correlacione classificação pelo sistema de estadiamento da AJCC com um tipo específico de glossectomia, procurando-se um sistema padronizável de atuação cirúrgica com vantagens objetivas no melhoramento e evolução dos próprios procedimentos e consequentes vantagens para o paciente. Neste sentido , Ansarin et al (2019) propuseram um sistema de classificação que procura contribuir para essa padronização (Ansarin et al., 2019; De Berardinis et al., 2022) .

Sherman & Simonton-Atchley (2017) afirmam que as opções de tratamento continuam de decisão complexa no tratamento da doença avançada, visto que cada opção está associada a um conjunto de complicações, sequelas e limitações. Gonzalez & March, (2023) recordam que o objetivo final do tratamento deve visar a cura total do paciente associado à minimização das sequelas e preservando a funcionalidade da zona tratada.

Wang et al. (2024) afirmam existir uma significativa correlação entre a eficácia dos tratamentos ao cancro oral por cirurgia , radioterapia e quimioterapia com o microbioma oral. Recentes evidências da relação entre o microbioma e o cancro oral parecem sugerir a possibilidade de novas vias terapêutica pela ação de remodelação do microbioma oral podendo verificar-se um efeito sinérgico com formas de tratamento já existentes.

2.8.2 Tratamento da língua móvel (2/3 anteriores da língua)

Na fase inicial da doença (estádio I e II) , cirurgia e radioterapia obtêm os mesmo resultados no contexto do controlo oncológico, sendo esta uma noção comum entre os diferentes autores (Giraldez-Rodriguez et al., 2017; Gonzalez & March, 2023; Mendenhall et al., 2019; Shah et al., 2020e).

É sugerido que radioterapia pode ter melhores resultados que cirurgia em tumores na face dorsal e no bordo lateral do terço médio da língua. (Ganly et al., 2009)

A radioterapia, nas fases iniciais da doença, é geralmente reservada para situações que não podem ser tratadas cirurgicamente e está geralmente associada a taxas elevadas de sequelas a longo termo, incluindo xerostomia, disfagia e osteorradionecrose para além de maior custo (Gonzalez & March, 2023) .

A escolha por cirurgia ou radioterapia pode também ser feita com base nas preferências dos pacientes, capacidade destes para aderir ao plano de tratamento ou pelos diferentes



Figura 20 – Hemiglossectomia oral por carcinoma pavimento-celular da língua, abordagem peroral adaptado de Giraldez-Rodriguez et al. (2017).

custos económicos. A menor morbilidade associada à cirurgia faz com que esta seja a escolha habitual, tendo-se tornado a modalidade *gold-standard* neste enquadramento. (Genden & Varvares, 2008; J. N. Myers et al., 2017). A abordagem peroral é geralmente suficiente estando projetada apenas uma intervenção para excisão do tumor (Rizvi & John, 2020). A excisão tumoral deve garantir margens livres de doença. Deve ser realizada uma excisão com

margem de segurança de 1 a 1,5 cm de tecido sadio para lá dos limites do tumor (em forma de quilha de barco) por forma a garantir um resultado final de 5 mm de margem livre de doença nas 3 dimensões (Schmit & Cheng, 2016). As fibras musculares da língua têm tendência a retrair após corte – até 40% (Schmit & Cheng, 2016) - , sendo, portanto, importante garantir uma folgada margem de segurança na excisão tumoral por forma a evitar que o efeito de retração não arraste células tumorais para a profundidade dos tecidos (Giraldez-Rodriguez et al., 2017). A utilização de uma sutura de retração para ajudar à manipulação da língua para melhor excisar o tumor pode ser utilizada, mas há que ter cuidado para não distorcer os tecidos. A palpação da extensão do tumor deve ser realizada continuamente durante a ressecção por forma a ajudar na perceção da extensão do

tumor a excisar (Koch et al., 2014) . De Koning et al. (2022) destacam a vantagem na utilização de ultrassom intraoperatório para melhor detecção das margens do tumor, destacando vantagem sobre a palpação, referindo, no entanto, que em tumores exofíticos a profundidade de invasão pode apresentar-se sobrestimada.

A opção cirúrgica é também vantajosa pelos menores custos económicos visto ser realizada numa sessão ao contrário da radioterapia que exige múltiplas sessões.

Para as fases avançadas da doença, (estádios III e IV) a abordagem inclui, de forma geral, várias modalidades, que são habitualmente cirurgia seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia (Giraldez-Rodriguez et al., 2017) , sendo referido que a cirurgia

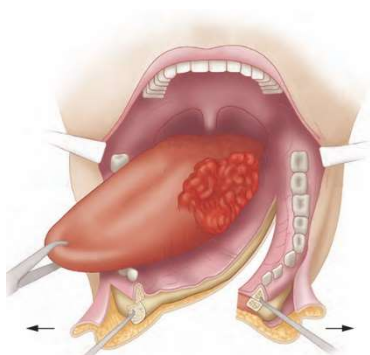


Figura 21 - Mandibulotomia garante acesso a tumores mais volumosos da cavidade oral e orofaríngea. Adaptado de Shah et al. (2020e)

seguida de quimiorradioterapia tem obtido melhores resultados em comparação com a utilização de uma só modalidade ou em cirurgia seguida de radioterapia (Shah et al., 2020c). Para as fases avançadas da doença, (estádios III e IV) , por forma a garantir margens livres de doença nas 3 dimensões, pode ser necessário considerar outras abordagens cirúrgicas para além da peroral, nomeadamente abordagem transcervical, ou a mandibulotomia mediana ou mandibulotomia paramediana (Giraldez-Rodriguez et al., 2017; Koch et

al., 2014) . Conforme a extensão da doença, há ainda a destacar a possível necessidade de mandibulectomia marginal ou segmentar (Koch et al., 2014; Shah et al., 2020e). Com o objetivo de tornar o tumor mais ressecável é por vezes utilizada radioterapia ou quimiorradioterapia pré-operatória ou neoadjuvante (Gosselin, 2021a). No entanto esta modalidade está condicionada pelo facto haver evidência da possibilidade de ilhas de células cancerígenas nas margens originais do tumor e também por estar associado a maior risco de complicações pós-operatórias. Por estes motivos, atualmente, o tratamento complementar à cirurgia é geralmente pós-operatório (adjuvante) em vez de pré-operatório (neoadjuvante) .

As indicações para tratamento complementar , pós-cirúrgico , por radioterapia ou quimiorradioterapia são as que correspondem aos fatores que classificam o paciente como sendo de alto risco, principalmente, extensão extracapsular e margens cirúrgicas positivas (Gonzalez & March, 2023; Shah et al., 2020e). Outros fatores como invasão perineural, invasão linfovascular e presença de múltiplos nódulos na ausência de extensão

extracapsular, apesar de alvo de debate, também são considerados. (Koch et al., 2014) , sendo por vezes referidos enquanto fatores relativos de alto risco (Shah et al., 2020e) .

Tem se verificado uma crescente intenção em diminuir a morbilidade associada ao esvaziamento ganglionar, o que significa a escolha por técnicas de dissecação do pescoço menos agressivas. Alguns autores defendem que lesões de espessura $< 2\text{mm}$ N0 podem ser apenas observadas, sem dissecação eletiva do pescoço. Para lesões de maior espessura em (N0) existe concordância por uma dissecação seletiva do pescoço abrangendo os níveis ganglionares de I a IV. Esta opção por uma dissecação um pouco mais agressiva e “defensiva”, em detrimento de uma dissecação supraomohiodeia (I a III) prende-se com o facto da língua apresentar elevada probabilidade para metástases ocultas assim como um padrão de drenagem menos regular, em que se verifica que o nível III ou IV podem estar envolvidos sem no entanto envolver os níveis I e II (Ganly et al., 2009) .

Para situações N+, o tratamento tradicional seria uma dissecação radical do pescoço, no entanto tem havido uma tentativa de poupança de estruturas anatómicas procurando uma diminuição da morbilidade e aumento da qualidade de vida e neste sentido vão sendo propostas formas de dissecação modificada da dissecação radical do pescoço, ou seja, dissecação radical modificada do pescoço. Existem já estudos que demonstram que em certos casos N+ uma dissecação seletiva do pescoço seria suficiente, principalmente se acompanhada de radioterapia ou quimiorradioterapia (Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

Tumores próximos ou envolvendo a linha média representam um risco aumentado de metástases ganglionares bilaterais, e portanto, as considerações acerca do estadiamento e dissecação devem igualmente considerar ambos os lados do pescoço (Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

A radioterapia associada ou não à quimioterapia, é indicada para grandes gânglios metastáticos ou múltiplos gânglios metastáticos, metástases nos níveis IV e V , e extensão extracapsular (Giraldez-Rodriguez et al., 2017).

A opção cirúrgica no tratamento das metástases ganglionares, apresenta a vantagem de um correto estadiamento (Kadmani & Patel, 2016), para além de permitir que a opção de radioterapia fique de reserva caso o tratamento falhe. A opção cirúrgica verifica-se também a escolha natural, visto que de facto a maioria dos tumores primários da língua móvel são tratados cirurgicamente - Shah et al. (2020e) afirma mesmo que tipicamente os tumores da cavidade oral não respondem bem à radioterapia – e portanto com a escolha

de cirurgia para o tratamento das metástases ganglionares perspectiva-se uma melhor limitação da morbilidade pelo uso de uma só modalidade na globalidade do tratamento inicial.

Ainda relativamente ao tratamento do pescoço, espera-se num futuro próximo a capacidade de prever com maior precisão a invasão ganglionar, permitindo a utilização mais útil das ressecções do pescoço. Atualmente está em estudo a aplicação à patologia da cabeça e pescoço da técnica da biópsia do nódulo sentinela que tem apresentado resultados muito promissores sendo já uma técnica standard em várias partes do mundo.(Sørensen et al., 2018)

2.8.3 Tratamento da base da língua (1/3 posterior da língua)

Cerca de 75% dos tumores da base da língua são de apresentação tardia, (estádios III ou IV) têm tendência para infiltrar difusamente e a existência de metástases regionais é comum (Dwivedi et al., 2009). Nas técnicas a escolher há que ter em conta que o perfil epidemiológico da população diagnosticada com cancro da base da língua tem alterado nos últimos anos apresentando fator causal infeção por HPV (HPV+), tratando-se de pessoas mais jovens e com menos comorbidades associadas. (Mourad et al., 2014)

De facto, atualmente, a maioria dos casos de tumores da base da língua já são de perfil HPV+ , sendo esta situação verificada nos Estados Unidos, o que geralmente é indicativo da evolução da doença no mundo ocidental (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022).

A radioterapia, com ou sem quimioterapia, é a principal escolha para o tratamento, por reunir os objetivos de cura oncológica e preservação do órgão (Mendenhall et al., 2019). Em todo o caso , é descrito que tanto radioterapia quanto cirurgia obtêm o mesmo controlo locorregional e sobrevivência (Mourad et al., 2014) .

Alguns autores defendem que devido à elevada propensão para metastizar, o tratamento eletivo do pescoço é parte integral do tratamento, mesmo em situação de N0 e em ambos os lados do pescoço (Dwivedi et al., 2009).

A preferência pelo tratamento cirúrgico para o tumor primário tem sido habitualmente descartado devido à maior morbidade da técnica e também pela necessidade de utilização de radioterapia pós-operatória caso se verifique resultado positivo na análise dos gânglios pós-ressecação, o que se verifica em muitos casos (Mendenhall et al., 2019). De facto é referido que a presença de metástases regionais no momento inicial varia entre 12% a 85%, com a maioria dos casos entre os 50% e 85% (Dwivedi et al., 2009) e as metástases bilaterais no pescoço devido a tumor na base da língua são comuns, tornando-se tanto mais comuns quanto a proximidade da lesão à linha média. (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022). Habitualmente, a cirurgia no âmbito do tratamento do carcinoma pavimento-celular da base da língua, tem sido reservada para situações que não podem receber radioterapia, casos particulares de tumores endofíticos, lesões avançadas difíceis de controlar com radioterapia.

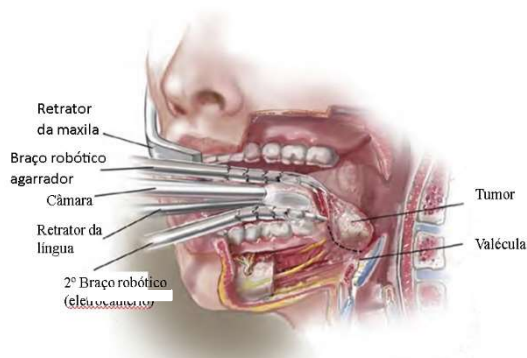


Figura 22 - Ressecação de tumor da base da língua através de TORS, vista esquematizada sagital, adaptado de Patel et al (2018)

No entanto recentes avanços têm permitido novas técnicas, com destaque para a microcirurgia por laser transoral, e principalmente, TORS - Transoral Robotic Surgery, sendo mesmo referido que o interesse pela abordagem cirúrgica no tratamento dos tumores da base da língua foi revitalizado (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022).

Alguns autores já atualizam que tumores T1 e T2 da base da língua têm indicação para tratamento com TORS – seguido de tratamento adjuvante (radioterapia com ou sem quimioterapia) - desde que se observem algumas características, como: tumor que não se estende até à valécua, que não é profundamente infiltrado, que é bem lateralizado, e que o cirurgião sente capaz de excisar com margens negativas (Schmit & Cheng, 2016). A estes fatores, outros autores ainda acrescentam: sem invasão mandibular, sem necessidade de excisar mais de 50% da base da língua, sem evidência radiológica do envolvimento da artéria carótida ou fixação à fáscia pré-vertebral (J. N. Myers et al., 2017). Se a ressecação da base da língua for inferior a 50% não há necessidade de reconstrução para manter a deglutição (Mendenhall et al., 2019). Em suma, a técnica é avançada como promissora e com resultados iniciais em que se verifica semelhante controlo local e regional da doença e com o benefício de melhor resultado funcional, pelo menos na deglutição, após o

tratamento (Schmit & Cheng, 2016). No entanto a sua utilização ainda é muito limitada pela generalidade das suas contra-indicações que se traduzem genericamente nos já mencionados cerca de 75% dos casos de apresentação avançada que se verifica no carcinoma pavimento-celular da base da língua (Dwivedi et al., 2009).

Também relativamente à radioterapia, têm sido testadas várias modalidades no sentido de diminuir a morbilidade, com destaque para a braquiterapia (Mourad et al., 2014).

Atualmente, mesmo em casos de doença avançada estágio III, IVA e IVB já são conseguidas elevadas taxas de cura. A escolha de eleição é radioquimioterapia à base de cisplatina. Técnicas que incluem braquiterapia e dissecação do pescoço também são evidenciadas. Pacientes a quem não pode ser administrado cisplatina, são considerados com carboplatina, cetuximab ou mesmo de forma isolada com radioterapia fracionada. (Mourad et al., 2014)

Tradicionalmente o formato preferido de tratamento pela radioterapia é o indicado pela utilização de radioterapia de raios externos (EBRT – External Beam Radiation Therapy) juntamente com braquiterapia. Esta é por exemplo descrita como sendo realizada cerca de 3 semanas após a radioterapia de raios externos. O volume alvo da radioterapia deve ser extenso, incluindo: base da língua e margem que incorpora porção da língua móvel, valécula, paredes faríngeas epiglote suprahioideia, e também a porção superior do espaço pré-epiglótico. Devido à elevada probabilidade de metastização, os gânglios bilaterais regionais e retrofaríngeos também devem ser incluídos, mesmo em pacientes clinicamente N0. Quando se projeta dissecação do pescoço é aproveitado o mesmo tempo anestésico para colocação dos implantes que servirão a braquiterapia. A utilização de radioterapia de raios externos com braquiterapia é associada aos melhores resultados. (Mourad et al., 2014; Sethia & Meyers, 2024)

Ainda relativamente à radioterapia, apesar de os regimes de tratamento serem resultado da informação e conhecimento suportado por vários estudos ao longo do tempo, ainda se verificam taxas elevadas de disfagia e de uso de tubo gástrico. A dosagem total e número de sessões são variáveis importantes na resposta oncológica e toxicidade dos tecidos. Na zona da cabeça e pescoço existem muitas estruturas importantes que convém ser poupadas à radiação. Neste sentido tem sido estudadas fórmulas de administração da radioterapia com o intuito de diminuir a morbilidade associada, e tem sido estudadas outras técnicas em radioterapia para além da radioterapia de raios externos (Neskey et al., 2017).

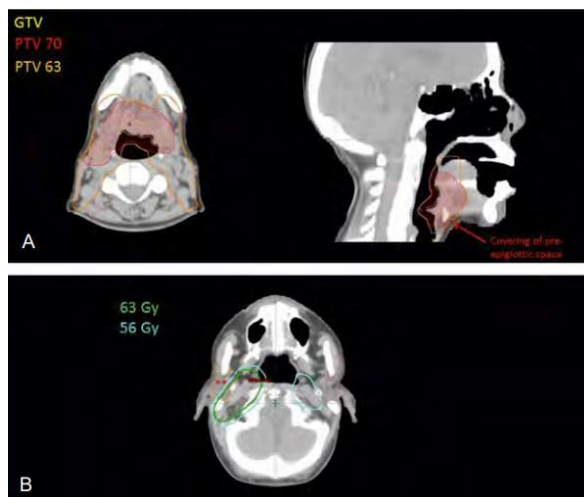


Figura 23 - Tratamento por IMRT de tumor da base da língua com extensão até valécula e N+ ipsilateral . Destaque para plano tratamento com poupança de glândula parótida contralateral ; tratamento bilateral IB-V e retrofaringeos (63Gy) e espaço pré-epiglótico; 70Gy incluí tumor primário e margens ; adaptado de (Misiukiewicz et al., 2018)

O desenvolvimento da radioterapia de intensidade modulada (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) tem sido destacada quanto à sua vantagem em proporcionar feixes de intensidade não uniforme, o que na prática tem permitido diminuir a irradiação da glândula parótida diminuindo a taxa de xerostomia e também as estruturas anatómicas envolvidas na deglutição (Mendenhall et al., 2019). No entanto, esta técnica tem mostrado algumas limitações, havendo irradiação escusada de outros tecidos resultando em alopecia occipital e

náuseas, vômitos e mucosite oral. Entretanto outras técnicas têm sido estudadas, como a recente terapia de prótons (IMPT – Intensity Modulated Proton Therapy). A técnica de prótons tem mostrado resultados iniciais promissores, uma vez que a maior parte da radiação é enviada para a zona tumoral em vez de se depositar à superfície. Neste sentido, estudos comparativos entre a radioterapia de intensidade modulada e a terapia de prótons de intensidade modulada já estão a ser realizados (Neskey et al., 2017; Shah et al., 2020f).

Conforme já mencionado, o tratamento standard deste tipo de tumores é por radioterapia, mas existem situações em que abordagem inicial tem de ser cirúrgica, geralmente seguida por radioterapia com ou sem quimioterapia. É indicado que a ressecção cirúrgica neste enquadramento resulta em margens positivas em $\frac{1}{4}$ dos casos, evidenciando a necessidade de terapia adjuvante.

A abordagem cirúrgica para doença avançada da base da língua pode ser uma combinação da faringotomia suprahioideia com a faringotomia lateral (Neskey et al., 2017). A preocupação com o resultado de “aspiração crônica” enquanto resultado negativo do tratamento cirúrgico é comum entre diferentes autores, sendo geralmente resolvido com laringotomia total que decorrerá enquanto resposta ao resultado negativo e não por causa oncológica.

Tem sido alvo de discussão a importância do período de espera entre cirurgia e a radioterapia adjuvante quanto às implicações no controlo loco regional e sobrevivência.

São reportados estudos que indicam não haver diferença, enquanto outros referem que tempos de espera alargados resultam em aumento da probabilidade de falha locoregional e diminuição da sobrevivência (Medina, 2017).

A falha no controlo loco regional da doença tem constituído a forma habitual de falha do tratamento por radioterapia. Nesse contexto surge a importância do papel da quimioterapia. São analisadas as combinações: por indução ou neoadjuvante, concomitante e adjuvante. Apesar de ser reconhecido o potencial papel da administração da quimioterapia por indução, permitindo em teoria a diminuição da massa tumoral, e a diminuição de metástases à distancia – devido ao melhor controlo regional, as metástases à distância começam a ser cada vez mais a causa de falha do tratamento – a verdade é que não foi obtida evidência significativa de vantagem sobre a quimioterapia concomitante com radioterapia (Neskey et al., 2017). A quimiorradioterapia concomitante, utilizando cisplatina, continua a constituir o standard de tratamento para o paciente com carcinoma pavimento-celular avançado da orofaringe (Neskey et al., 2017). Esta forma de terapia apresenta, no entanto, mais efeitos secundários relativos a toxicidade hematológica e mucosite, o que significa que o melhor controlo loco regional e aumento da sobrevivência é feito tendo estes efeitos secundários como contrapartida (Neskey et al., 2017). Por forma a combater estes efeitos, tem vindo a ser estudado a administração de cetuximab em vez de cisplatina (Neskey et al., 2017), no entanto os últimos estudos têm demonstrado níveis de toxicidade superiores inclusivamente acompanhados com níveis de eficácia inferiores. Também a desintensificação das doses de radiação e cisplatina têm revelado resultados inferiores, uma vez que a diminuição dos efeitos secundários foi acompanhada por diminuição da eficácia do tratamento e valores de sobrevivência. É apontada a necessidade de identificar melhor pacientes de baixo risco para se poder aliviar a intensidade dos tratamentos (Yarbrough, Wendell G. Zanation et al., 2022).

A desintensificação das dosagens de tratamento por radioterapia, quimioterapia e imunoterapia tem tido como principal justificação a melhor resposta de pacientes HPV+ orofaríngeos (Gonzalez & March, 2023).

Outra modalidade é a quimioterapia adjuvante. Esta modalidade está geralmente associada a pacientes de elevado risco. Apesar de algum conflito nos resultados provenientes de diversos estudos, tem sido observada vantagem pelo menos para pacientes que apresentam margens cirúrgicas positivas e extensão extracapsular. (L. L. Santos & Teixeira, 2011)

A quimioterapia enquanto modalidade única de tratamento curativo (sem ser em associação) não é utilizada, a não ser enquanto tratamento paliativo. Neste enquadramento a fórmula em que há adição de cetuximab tem mostrado benefícios.

Segundo Eskande et al.(2019) a taxa de metástases à distancia não varia caso de trate de pacientes HPV+ ou HPV-. Pacientes que apresentam metástases à distancia não são considerados para tratamento primário por cirurgia, sendo tratados por quimiorradioterapia , quimioterapia e imunoterapia (Gonzalez & March, 2023) .

2.8.4 Resultados do tratamento oncológico

Relativamente ao tratamento da porção móvel da língua , verifica-se consenso na descrição de obtenção de elevadas taxas de cura a 5 anos para lesões associadas a tumores T1 e T2 , tanto para tratamento com cirurgia ou radioterapia sendo referidas taxas de sobrevivência na ordem dos 80% a 90% (Gosselin, 2021b) . A existência de metástases regionais diminui significativamente as referidas taxas de sucesso, mas a existência de metástases regionais surge estatisticamente associado à classificação do parâmetro T, pelo que na generalidade dos casos mantem-se válida a consideração anterior.

Para tumores T3 e T4 N0, a taxa de sobrevivência a 5 anos varia entre 30% a 50% , decrescendo para 15% a 30% na presença de metástases regionais (Gosselin, 2021b) .

Relativamente ao tratamento da porção orofaríngea da língua, começam a ser indicados resultados que são consequência da forte dinâmica epidemiológica da doença para esta zona anatómica, verificando-se a doença em pacientes mais jovens, não fumadores e HPV+ e consequentes formas menos agressivas da doença com melhor prognostico e resultados ao tratamento (Sethia & Meyers, 2024).

Mendenhall et al. (2019) indicam uma taxa de controlo locorregional da doença de 96% , 84% , 88% e 62% para os estádios I-II , III , IV-A e IV-B , respetivamente .

Numa noção comparativa entre tumores da língua móvel e da porção orofaríngea da língua , Koch et al.,(2014) indicam uma sobrevivência a 5 anos melhor para pequenos tumores da porção móvel da língua, nomeadamente estadiamento I (75,9% vs 51,5%) , mas pior para os restantes níveis II , III e IV, este último (26,5% vs 41,9%) .

Seguimento (*Follow-up*) :

Segundo Mendenhall et al. (2019) a abordagem de seguimento aos pacientes deriva da experiência e conhecimento dos padrões de falha dos tratamento. Fatores específicos da

doença e do doente, como por exemplo, o facto de continuar a fumar após tratamento, podem modelar o tipo de seguimento não só nos parâmetros a observar mas também na frequência (Gosselin, 2021b). Também as opções de tratamento podem definir o tipo de seguimento. Medina et al. (2016) , citam um estudo de Yuen et al em que foi conseguido um resultado surpreendente de cerca de 95% dos pacientes recuperados com tratamento ao pescoço com cirurgia e, na maior parte do casos, radioterapia e/ou quimioterapia, só após metástases cervicais se terem tornado evidentes, após a escolha inicial de aguardar (clinicamente N0). Este resultado foi atribuído especialmente ao seguimento rigoroso de avaliar os pacientes todos os meses durante o primeiro ano, e exame de US todos os três meses durante os três primeiros anos.

Em termos gerais, são geralmente considerados os seguintes intervalos: cada 1 a 3 meses durante o primeiro ano ; cada 2 a 6 meses durante o segundo ano ; cada 4 a 8 meses durante o terceiro ano até ao quinto ano ; a cada 12 meses após o quinto ano ; Estatisticamente, a maioria das falhas no tratamento ocorrem durante os 3 primeiros anos após tratamento (Mendenhall et al., 2019).

2.8.5 Complicações e sequelas

As principais complicações e sequelas são aquelas que derivam da ação do tratamento, nomeadamente, cirurgia, radioterapia e quimioterapia, podendo também ser considerada imunoterapia (RD-UK, 2016) .

Pingili et al., (2021) reportam no seu estudo com pacientes tratados ao cancro oral e orofaríngeo, mas no qual a principal zona anatómica implicada foi a língua, os principais sintomas de: xerostomia (93,81%) , dor (81,44%) e disfagia (76,28%). Referem também relação entre má nutrição e perda do paladar, mas apenas com relevância estatística para este fator. No entanto, referem um conjunto de estudos em que outros fatores assumem relevância para o aspeto nutricional. Assim para além da perda da sensação do paladar são também referidos xerostomia, mucosite , disfagia e dificuldade na mastigação, sendo que Sherman & Simonton-Atchley (2017) referem taxas de depressão mais elevadas para pacientes com cancro de cabeça e pescoço do que para outros tipos de cancro e que a depressão está associada maior probabilidade de má nutrição. Vokes (2021) associa os problemas de má nutrição e desidratação a efeitos relacionados com a mucosite. Jehn et al citados por De Koning et al. (2022) relacionam xerostomia e dor com a mucosite, sendo esta resultado da radioterapia enquanto tratamento adjuvante da cirurgia ao cancro da língua. A disfagia surge enquanto fator

central no paciente tratado ao cancro da língua, sendo inclusivamente associado e utilizado como medida da qualidade de vida após tratamento (Tamer et al., 2020). Também Balbinot et al., (2022) destacam a disfagia como resultado central negativo após tratamento, enfatizando que esta pode ser mais severa pelo surgimento de fibrose, mucosite, disgueusia, boca seca e trismus, essencialmente devido a radioterapia com ou sem quimioterapia.

Procurando fazer uma associação mais específica entre um tipo de tratamento e complicações e sequelas associadas, são geralmente descritas como associadas à cirurgia da língua complicações como infeção, deiscência, necrose parcial ou total do retalho cirúrgico, fistula orocutânea, disfonia, disfagia, perda de sensibilidade sensorial da língua (Mendenhall et al., 2019) e aspiração devido a comprometimento da deglutição (Lewin & Hutcheson, 2014). São também consideradas complicações e sequelas numa visão completa do tratamento do carcinoma da língua e consequente necessidade da extensão da ressecção cirúrgica, deformidades estéticas e faciais - *Andy Gump deformity* (Gosselin, 2021a), perdas dentárias e estruturas de suporte (Palmela, 2010). Descritas como associadas à radioterapia, são destacadas osteorradionecrose, necrose dos tecidos



Figura 24 - Mucosite, intensificada pela existência de dentes restaurados a amálgama que reflete a radiação para os tecidos envolventes, geralmente bordo lateral da língua e mucosa oral envolvente. Adaptado de Shah et al (2020f)

moles (exemplo, mucosite), fibrose muscular (trismus), xerostomia (Mendenhall et al., 2019). Também Palmela, (2010), refere as complicações procurando associá-las ao tipo de tratamento, no entanto este autor destaca as complicações e sequelas a nível estomatológico, identificando: mucosite (geralmente após segunda semana após início do tratamento), alterações do paladar (que pode agravar até ageusia), hipersensibilidade dentinária (por alterações do pH), xerostomia, cáries (também conhecidas por cáries de radiação), trismus (devido a fibrose dos músculos

mastigadores e cápsula da articulação temporo-mandibular), periodontopatias, osteorradionecrose, disfagia, neoplasias induzidas pela radiação. A xerostomia é descrita como associada a várias complicações e sequelas por fibrose das glândulas salivares em que à diminuição da qualidade e quantidade da saliva podem verificar-se alterações do pH, diminuição capacidade remineralização dentária, diminuição capacidade limpeza da boca, diminuição das propriedades antibacterianas, alterações paladar, dificuldades na

deglutição, mastigação, fonação disfunção esofágica, compromisso nutricional e alterações de sono .

São descritas como associadas à quimioterapia e imunoterapia, na fase aguda, essencialmente náuseas e vômitos, mas também reações de hipersensibilidade e rash. Enquanto efeitos adversos tardios, são geralmente destacados a mielossupressão e mucosite (Wang et al., 2022).

Palmela (2010) , numa perspetiva em que destaca complicações estomatológicas associadas à quimioterapia, distingue complicações diretas deste tipo de tratamento, referenciando : mucosite , alterações do paladar , neurotoxicidade, malformações do órgão dentário (quando idades do paciente inferiores a anos) , e xerostomia ; e complicações estomatológicas indiretas essencialmente derivadas da mielossupressão , associadas a infeções bacterianas , virais e fúngicas , e outras também derivadas da mielossupressão associadas à trombocitopenia como a hemorragia oral e risco hemorrágico aumentado no pós-cirurgia oral .

Outros efeitos são também descritos como , ototoxicidade, fadiga, tosse, alopecia , edema , síndrome mão-pé , ,distúrbios eletrolíticos, hipomagnesemia , neuropatia periférica , nefrotoxicidade , astenia , dispneia , reações imunomediadas (Wang et al., 2022).

Particularmente associados à imunoterapia , mais concretamente a nivolumab e pembrolizumab , surgiram descritos: miocardite , diabetes tipo I , endocrinopatia, colite , pneumonites (Mehra & Boudadi, 2020) .

2.8.6 Gestão das complicações e sequelas

Lewin & Hutcheson (2014) citam a seguinte afirmação de Myers, Barofsky e Yates : “ *Few other cancers demonstrate the need for anticipatory treatment and rehabilitation to the magnitude required in the management of head and neck cancer* “ .

Esta noção, proferida originalmente em 1986 , tem vindo a ganhar cada vez mais destaque no que ao seu significado prático diz respeito, sendo cada vez mais comum a referência a equipas multidisciplinares que verifiquem um detalhado planeamento e tratamentos que antecipem o tratamento oncológico com importantes ganhos de qualidade geral do tratamento , incluindo maior sucesso do próprio tratamento oncológico (Lewin & Hutcheson, 2014). Segundo RD-UK (2016) , um dos objetivos do pré-tratamento é precisamente o de evitar interrupções não programadas do tratamento oncológico devido a complicações .

Assim no âmbito do tratamento oncológico da cabeça e pescoço e em particular do tratamento oncológico da língua, um conjunto de ações terapêuticas e/ou profiláticas devem ser executadas previamente, durante e após o tratamento oncológico com o objetivo de resolver e gerir as eventuais complicações que decorrerão do tratamento oncológico. A esta noção geral, é referido que historicamente as preocupações acerca da saúde e reabilitação orais eram secundarizadas sendo abordadas apenas no final do tratamento oncológico originando resultados abaixo do ideal (Mccaul et al., 2022).

Com efeito, começam a ser cada vez mais comuns as indicações de um conjunto de ações que envolvem o tratamento oncológico dos pacientes com cancro da cabeça e pescoço, destacando-se ações de pré-tratamento, durante e após o tratamento oncológico (Mccaul et al., 2022) .

Considerando os seus estudos em pacientes com cancro da língua , Tamer et al. (2020) recomendam que o apoio psicológico aos pacientes com cancro da língua deve começar previamente ao tratamento oncológico e com especial atenção no primeiro mês após cirurgia. São também recomendados programas/treino de apoio aos pacientes que se espera venham a apresentar disfagia.

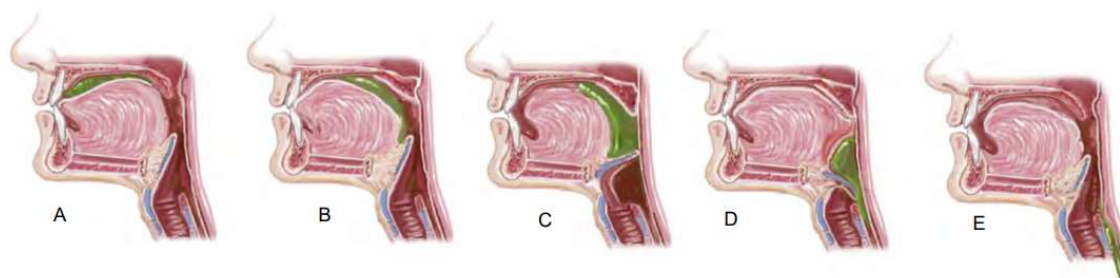


Figura 25 - Esquematisação por fases da videofluoroscopia da deglutição normal. (A) fase preparatória ; (B) fase transitória , com elevação da ponta da língua para assistir no transito oral;(C) início fase faríngea com elevação da laringe para proteção via aérea; (D) conclusão da fase faríngea com aproximação da base da língua à parede faríngea; (E) fase esofágica com relaxamento pós-deglutição da musculatura faríngea. Considerado um teste ideal para avaliação e tratamento da disfagia, adaptado de Graville & Palmer (2018).

Também Balbinot et al. (2022) destacam o efeito significativamente positivo de programas/treino na gestão da disfagia correlacionando também com melhor resultado na depressão. É ainda feita referência ao reconhecimento habitual destes programas na melhoria de aspetos emocionais. Segundo Lewin & Hutcheson (2014) neste tipo de pacientes os problemas na articulação da fala têm paralelo com os problemas na deglutição. É entendido que reabilitação deve começar no momento do diagnostico,

através de uma avaliação cuidadosa e detalhada da fala e deglutição. A ação do terapeuta da fala é destacada.

Graville & Palmer (2018) vão mais longe na importância dada ao terapeuta da fala. Para estes o terapeuta da fala vai ter um papel de proximidade valioso para o paciente, acompanhando-o ao longo de todo o processo , ajudando inclusivamente em estabelecer proximidade na comunicação com outros elementos da equipa multidisciplinar comunicando atempadamente queixas do paciente, deficits funcionais relativos ao tratamento e suas implicações e o prognostico para a recuperação.

Segundo Chun (2020) o paciente deve ser previamente informado e preparado acerca das complicações e sequelas do tratamento, nomeadamente , mucosite, xerostomia, infeções, perturbações no paladar , necroses e exacerbação de problemas dentários e periodontais. Shah et al. (2020a) fazem referência a consulta pré-tratamento por especialistas na gestão de dor , possível apoio de psicólogos tanto para o paciente como para elementos da família e avaliação da necessidade profilática a delirium tremens.

A noção ações de pré-tratamento no âmbito do tratamento oncológico da cabeça e pescoço é por vezes descrita incluindo considerações com referências específicas a planeamento cirúrgico como a escolha cuidada da região dadora caso se preveja a utilização de retalhos , a utilização de anticoagulantes , a avaliação atempada da eventual necessidade de traqueotomia e proteção da via área, reservas sanguíneas de dadores compatíveis (Gosselin, 2021a).

Palmela (2010) , destaca que a fase de pré-tratamento é a mais importante para os médicos dentistas, considerando que nesta fase muitas das complicações podem ser evitadas ou suavizadas , diminuindo a probabilidade de morbilidade e mortalidade associada à doença, sendo mesmo afirmado que caso problemas de saúde oral não estejam por completo tratados, mantendo-se um risco sério de mortalidade com respeito a infeções, então o tratamento oncológico deve ser adiado. Chun, (2020) refere que a detalhada e correta avaliação pré-tratamento do paciente assim como a correta troca de informação entre os diferentes elementos da equipa multidisciplinar nessa fase vão ajudar a determinar a prioridade das ações a executar. Principalmente na fase de pré-tratamento ,a gestão do tempo é frequentemente referida enquanto fator desafiante. Conforme a urgência no inicio tratamento pela agressividade da doença é estabelecida uma janela de oportunidade para realização de pré-tratamentos (Mccaul et al., 2022) .

Pingili et al. (2021) verificaram no seu estudo dificuldades na mastigação a 3 meses após tratamento, mas que evoluíram favoravelmente após 6 meses, situação que justificaram como consequência da extração profilática de dentes sem tempo de cicatrização adequada e falta de hábito na utilização da prótese dentária.

Com principal foco nas complicações e sequelas estomatológicas do tratamento oncológico, Palmela (2010), indica que a ação pré-tratamento passa por uma avaliação objetiva e completa da cavidade oral e região maxilofacial, devendo ser realizados exames radiográficos como forma estabelecer um registo de base. A ação do médico dentista passa por eliminar focos sépticos intraorais, eliminar fontes de potencial traumatismo, resolver limitações dentárias a uma adequada nutrição e obter impressões das arcadas dentárias para estudo, planeamento de obturadores e fabrico de goteiras de proteção ou fluoretação, motivar o paciente para adequados cuidados de saúde oral.

Segundo Palmela (2010) a primeira consulta deve ser realizada com mínimo de 15 dias antes da radioterapia ou 10 dias antes da quimioterapia. É dado destaque à administração de fluor. São descritas várias ações e tratamentos que no essencial são orientados para diminuir focos de infeção, diminuir a probabilidade de osteorradionecrose, diminuir o efeito de complicações como xerostomia, e promover a saúde dentária e oral. Assim no âmbito da endodontia, todos os dentes com lesões periapicais na área de radiação devem ser extraídos, fora da área de radiação podem ser tratados endodonticamente e mantidos se for possível eliminar por completo o foco da infeção. Em caso de dúvida devem sempre ser extraídos. No âmbito da cirurgia oral, sisos semi-inclusos devem ser extraídos, assim como dentes fraturados não restauráveis, dentes com lesões periapicais não resolvidas, ou com doença periodontal (bolsas de 4 a 6 mm) e ainda raízes retidas não totalmente cobertas por osso alveolar. No âmbito da dentisteria, devem ser evitadas restaurações a amalgama se está prevista radioterapia. No âmbito da ortodontia, o tratamento deve ser suspenso até pelo menos 1 ano após terapia oncológica e removidas bandas e outros elementos que possam causar trauma à mucosa. No âmbito da prostodontia, próteses mal adaptadas devem ser removidas.

Durante o tratamento oncológico, Palmela (2010) indica que os principais objetivos passam por: controlo da higiene oral, diagnóstico precoce das complicações e controlo/tratamento dessas mesmas complicações e tratamentos dentários de urgência ou paliativos. É destacado que no período de 7 a 14 dias após quimioterapia o valor de

glóbulos brancos encontra-se particularmente diminuído pelo que tratamentos neste período não devem ser efetuados sem conhecimento do oncologista.

Relativamente às principais complicações a ter em conta, é destacado o controlo de infeções orais, sendo referido que 2 em cada 3 pacientes tratados com radioterapia com ou sem quimioterapia, sofrem de candidíase. O controlo da mucosite, que em pacientes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a radioterapia com quimioterapia, têm uma incidência próxima dos 100%. É distinguida a crioterapia como forma de prevenir a mucosite, sendo também referidas alguns fármacos como a palifermina. São distinguidas várias ações que têm como objetivo controlar os efeitos da própria mucosite, nomeadamente tratamento sintomático da dor por vias farmacológicas e não farmacológicas, diminuição de elementos que possam causar trauma à mucosa oral ou promover a sua infeção, cuidados de higiene oral e avaliação de necessidades nutricionais pela alteração da dieta ou alimentação parentérica. A mucosite pode constituir uma complicação grave dando origem a infeções com risco de morte. É ainda referida a complicação de neurotoxicidade periférica, originando desconforto e dor semelhante à pulpíte. O tratamento é sintomático através de fármacos como a carbamazepina e a gabapentina.

No pós-tratamento oncológico, Palmela (2010) distingue que os principais objetivos a nível oral são a promoção da higiene oral, a deteção precoce de complicações e seu tratamento ou controlo, e a promoção da saúde oral. As principais complicações a nível oral são: trismus, que pode ser prevenido e tratado essencialmente por exercícios específicos estomatognáticos, também contribui a administração de analgésicos e relaxantes musculares; alterações do paladar, no qual a administração de zinco e estimulação do apetite por refeições aromáticas são referidas como modos de combater esta complicação; xerostomia, procurando-se estimular o fluxo salivar através de pastilhas e agentes colinérgicos como a pilocarpina, substitutos da saliva. O paciente deve ser informado das consequências da xerostomia tendo cuidados especiais de higiene oral e administração de fluor; osteorradionecrose, cujo tratamento envolve geralmente oxigenoterapia hiperbárica e tratamento sintomático, no entanto pode ser muito mais extenso, dependendo do seu estágio de desenvolvimento. Assim, o tratamento e controlo da osteorradionecrose pode envolver ainda sequestrectomia e ressecção de tecidos necrosados, com subsequente reconstrução com retalho. O risco de osteorradionecrose mantém-se ao longo da vida do paciente pelo que o médico dentista deve ter presente a

área que foi irradiada ; procedimentos dentários como tratamentos endodônticos, cirúrgicos ou do âmbito da prostodontia ou periodontia devem ser o mais atraumáticos possível de modo a evitar a promoção de necroses e infecção ; reabilitação pós cirúrgica através de próteses , com destaque para prótese de aumento do palato , reconstrução e implantes osteointegrados.

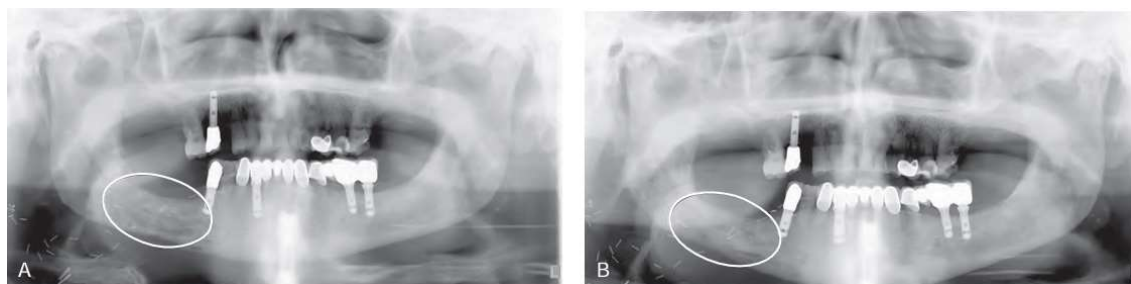


Figura 26 - Ortopantomografia de paciente com osteoradionecrose tratado com pentoxifilina; (A) início do tratamento ; (B) após 2 anos, verificando-se aumento da densidade óssea e preenchimento dos defeitos, adaptado de Shah et al (2020d) .

A cirurgia continua a ser considerado o tratamento padrão ouro ,ou *gold standard* , do tratamento no cancro da língua (De Berardinis et al., 2022) pelo que complicações e sequelas que derivam da ressecção cirúrgica assumem principal destaque.

Segundo Lewin & Hutcheson (2014) a perda funcional está relacionada com a localização da lesão e volume de tecido ressecado, com consequências funcionais relacionadas com o comprometimento da mobilidade da porção oral da língua e da retração da porção orofaríngea da língua. Vários (de Koning et al., 2022; Manavi et al., 2022) destacam a utilização do ultrassom intraoperatório para melhor identificação dos limites da massa tumoral a ressecar de modo a obter melhor resultado do tratamento, diminuindo a mortalidade e morbidade do tratamento.



Figura 27 - Reconstrução da língua com retalho microvascularizado do antebraço, adaptado de Giraldez-Rodriguez et al.(2017)

Segundo Yarbrough, Wendell G. Zanation et al. (2022) , a reconstrução da língua visa otimizar a sua mobilidade para restabelecer a capacidade da fala e deglutição, restabelecer o volume do tecido excisado como elemento importante na movimentação do bolo alimentar e evitar aspiração. Lewin & Hutcheson (2014) destacam a qualidade da reconstrução, por exemplo, no que ao correto volume do retalho a utilizar diz respeito, como elemento preponderante, sobrepondo-se em certa medida à extensão

na lesão na obtenção de bons resultados.

A reabilitação do defeito cirúrgico assume maior potencial de complicações quando há necessidade de reconstrução com retalhos livres microvascularizados ou pediculados , desde logo porque defeitos cirúrgicos que possam ser resolvidos com encerramento primário , cicatrização por segunda intenção ou com enxertos de pele apresentam menores dimensões e complexidade (Eskander et al., 2019). Segundo J. R. Santos (2006) , a utilização de retalhos distais, em oposição ao encerramento primário , é mais propensa a alterações funcionais, considerando que o retalho distal acaba sempre por constituir um tecido estranho à cavidade oral. No entanto , Palitzika et al. (2022) não encontraram resultados significativamente diferentes na avaliação de qualidade de vida entre pacientes de cancro da língua que necessitaram reconstrução com retalho daqueles que obtiverem encerramento primário , quando avaliados um ano após o tratamento.

Os retalhos livres microvascularizados mais utilizados na reabilitação da língua são obtidos da região radial do antebraço , ântero-lateral da coxa , reto abdominal , do perónio (ou fíbula) , clavícula , e da crista ilíaca (Eskander et al., 2019) . A extensão da lesão pode determinar a utilização de mais do que um retalho – duplo retalho , o que tem sido descrito como uma solução que apresenta razoável grau de segurança e taxas de sucesso (Mannelli et al., 2020) .

A utilização retalhos livres microvascularizados tem sido apontada como muito importante no tratamento da doença, uma vez que a utilização na reconstrução da zona afetada permite níveis de ressecção cirúrgica mais extensos , com melhor margem de segurança contribuindo significativamente para o controlo da doença, assegurando bons resultados funcionais (Mannelli et al., 2020) .



Figura 28 - Reabilitação oral após mandibulectomia segmentar no âmbito da oncologia oral. Tratamento guiado por software para planeamento e produção , (CAD-CAM) , desde logo na reconstrução do arco mandibular ressecado auxiliando no planeamento do retalho livre microvascularizado , mas também no desenho de guias para colocação de implantes osteointegrados, com vista a colocação de prótese proporcionando excelente resultado estético e funcional. adaptado de (Shah et al., 2020d)

2.9 Qualidade de vida

Palitzika et al.(2022) fazem referência a qualidade de vida enquanto noção multidimensional envolvendo noções de ordem física, social e emocional numa

perspetiva do paciente e, portanto, relevante para os pacientes com cancro da língua, destacando de modo específico a interferência na sua capacidade de comer, falar e respirar assim como na sua aparência física , definindo que os objetivos que concretizam a qualidade de vida devem ser reconhecidos enquanto objetivos finais do tratamento.

Segundo Bittermann et al. (2018) o cancro da cabeça e pescoço requiere uma abordagem multidisciplinar em função de obter um equilíbrio entre o controlo do tumor e a qualidade de vida dos pacientes. Também RD-UK (2016) fazem referência à necessidade de maximizar o controlo locorregional e sobrevivência à doença minimizando a perda de função e forma, sendo que Sherman & Simonton-Atchley (2017) afirmam mesmo que objetivos clínicos como o controlo do tumor e sobrevivência indicam pouco acerca da experiência marcante que estes pacientes experienciam no seu dia a dia.

Segundo Lewin & Hutcheson (2014) os principais objetivos funcionais dos doentes com cancro da cabeça e pescoço e portanto aqueles que mais estão relacionados com a dimensão psicossocial e qualidade de vida, são a possibilidade de evitar um estoma , de falar com voz natural , comer e beber pela boca e evitar necessidade de equipamentos ou aparelhos para falar ou deglutir, sendo que destes a capacidade de falar e deglutir são referidos como mais importantes.

Num estudo conduzido por Sasahara et al. (2023) em pacientes tratados ao cancro da língua , utilizando nos métodos o Washington Quality of Life Questionnaire , o esvaziamento ganglionar foi o fator mais relacionado com a qualidade de vida física e socio-emocional , seguido de reconstrução , radioterapia e mais elevados estadiamento T e índices de depressão (utilizando o Self-rating Depression Scale) . No entanto já na correlação com a designada qualidade de vida geral esta apenas pareceu implicada com índices de depressão. Yang et al citados por De Koning et al (2022) encontraram na radioterapia adjuvante o fator que produz os efeitos mais negativos na qualidade de vida dos pacientes com cancro da língua.

Pingili et al.(2021) afirmam com base em vários estudos, incluindo os próprios , que a qualidade de vida dos pacientes tratados ao cancro oral e orofaríngeo se deteriora imediatamente após o tratamento, mas que melhora significativamente ao longo do tempo. Agarwal et al citado por Pingili et al.(2021) , mediram melhoria significativa 6 meses após tratamento cirúrgico ao cancro da língua, nos parâmetros de aparência do paciente , disfagia, mastigação, articulação da palavra , paladar e xerostomia , significando melhoria na qualidade de vida. Também Palitzika et al. (2022) encontram

um decréscimo abrupto da qualidade de vida após tratamento ao cancro da língua seguido de uma melhoria significativa. No seu estudo destacaram a dificuldade sentida pelos pacientes no primeiro mês pós-tratamento, no entanto referem qualidade de vida totalmente restaurada 1 ano após cirurgia. A mesma linha de evidência volta a ser corroborada por Tamer et al. (2020) distinguindo a perda significativa de qualidade de vida durante o primeiro mês após cirurgia, mas com recuperação significativa logo aos três meses, neste caso envolvendo uma amostra de pacientes com cancro da língua tratados com retalho microvascularizado ântero-lateral da coxa. São ainda identificados diversos fatores no paciente com cancro da língua como estando relacionados com a qualidade de vida após tratamento, a destacar: uso de próteses, ocupação, idade, localização do tumor, duração da doença, hábitos alcoólicos e dieta.

Sherman & Simonton-Atchley (2017) chamam atenção que apesar dos encorajadores resultados na avaliação de qualidade de vida no primeiro ano pós-tratamento, verificam-se com frequência problemas prolongados, incluindo: problemas com a fala, dificuldade em comer, xerostomia, disfagia, saliva de baixa qualidade, fadiga e funcionalidade física diminuída, que não devem ser desconsiderados.

Para Balbinot et al. (2022) existe um escrutínio cada vez mais intenso acerca da relação entre os resultados do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Segundo estes autores, o facto de cada vez mais pacientes sobreviverem ao cancro torna cada vez mais importante que se façam esforços no sentido de obter o máximo de recuperação funcional e autonomia. O paciente assume cada vez mais uma posição central e participativa na sua recuperação e tratamento, destacando-se ser fundamental que as equipas multidisciplinares de médicos e profissionais tenham em consideração os desejos e expectativas do paciente e o modo como as diferentes opções de tratamento vão impactar no paciente de forma individualizada.

Entretanto, Sherman & Simonton-Atchley (2017) reportam que novos parâmetros começam a ser considerados na avaliação de qualidade de vida do paciente oncológico, procurando-se conhecer a implicação de fatores como o medo de recorrência, o estigma, dificuldades sexuais e a sobrecarga ao cuidador. De modo inesperado, começam também a ser estudados impactos positivos da doença oncológica no paciente, sendo descritas dimensões como fortalecimento nas relações humanas, dimensão espiritual, renovado senso de reconhecimento e propósito de vida.

3 CONCLUSÃO

O carcinoma pavimento-celular oral - aqui revisto, essencialmente por motivo de exemplo na perspectiva de ocorrência em um dos seus elementos mais importantes , a língua - surge como uma doença importante no contexto da medicina dentária , pela possibilidade de identificação da doença nos estádios iniciais de desenvolvimento.

A escolha por um órgão – a língua – que entra na constituição da cavidade oral e também na constituição da orofaringe, permitiu demonstrar como essa aparente pequena diferença vai estar associada a uma grande diferença na caracterização da doença, ao ponto de se tratar , na já maioria dos casos , de uma doença estabelecida como diferente. De um modo geral , o estabelecimento de vários tipos de carcinoma-pavimento celular parece vir a constituir uma nova realidade.

A possibilidade de cura oncológica verifica-se muito mais provável nos estádios iniciais da doença, onde a metastização da doença , aparentemente , ainda não ocorreu e onde a heterogeneidade tumoral é menor, constituindo essencialmente tumores menos agressivos , com menor resiliência ao serem combatidos, qualquer que seja a técnica utilizada.

Modificações em hábitos culturais, como o consumo de tabaco e álcool , são normalmente acompanhadas de modificações na incidência da doença. A aproximação da incidência do cancro oral nas mulheres em relação aos homens é disso exemplo, também, mas em sentido inverso , o decréscimo na incidência de cancro oral no mundo de cultura ocidental, resultado de décadas de campanhas de sensibilização para os malefícios do álcool e tabaco. Entretanto incidência não significa valores absolutos e por esse motivo mesmo com taxas de incidência menores regista-se frequentemente um aumento do número de casos resultado do aumento das populações. Mas regista-se uma grande variação das taxas de incidência, mesmo no contexto de países de cultura ocidental como reflexo dos diferentes hábitos culturais.

A incidência de cancro por HPV tem vindo a assumir destaque no contexto do cancro da base da língua. Parece que algumas características próprias do epitélio da base da língua , nomeadamente a existência de um epitélio reticular constituindo um linfoepitélio, situação que não se verifica na cavidade oral, justificam o porquê da carcinogénese por HPV não ser incidente na cavidade oral. Pelo menos nos países de cultura ocidental, já é

maior a percentagem de casos de carcinoma-pavimento celular da base da língua associados a infeção por HPV do que aqueles associados à etiologia de tabaco e álcool. Entretanto já há várias vacinas aprovadas cujos resultados sugerem poder diminuir significativamente a incidência da doença, mas a falta de políticas de vacinação sólidas assim como a generalização desses planos de vacinação sugerem que levará pelo menos mais uma geração para que a existência da vacina faça efeito.

Na clínica , especial importância para grupos de risco e principais sinais e sintomas da doença: homens com idades superiores a 40 anos com hábitos tabágicos e alcoólicos; também toda a população incluindo jovens que apresentem sinais e sintomas como: úlceras ou lesões que não cicatrizam em 10 a 14 dias sem causa aparente, surgimento de massa no pescoço ou no interior da cavidade oral, dor de ouvido , dor de garganta , alterações na voz ou rouquidão, dificuldade ou dor na deglutição , lesões brancas (leucoplasia) ou lesões vermelhas (eritroplasia) que não desaparecem sem justificação aparente; situações que promovem estados de inflamação crónica a nível dos tecidos orais, desde logo, próteses mal adaptadas, dentes com bordos cortantes na relação com outros tecidos , elevados índices de placa bacteriana sugestivos de promoverem situações de disbiose ;

A correta semiologia é de suma importância, permite identificar aqueles que pertencem aos grupos de risco, sendo dado particular destaque á história clínica com recolha de hábitos culturais do paciente, eventual história familiar oncológica também assume relevo. A nível da inspeção e do exame físico, a palpação bimanual das diferentes zonas da cavidade oral, palpação da base da língua , e palpação das cadeias ganglionares com principal destaque para os níveis de drenagem mais comuns, pesquisa de parestesias e assimetrias, por exemplo, na protrusão da língua.

O projeto PIPCO estabelece uma linha de atuação na identificação precoce de cancro oral; os médicos dentistas devem estar cientes deste tipo de projetos por forma a participarem ativamente, agindo em conformidade com sua responsabilidade social e profissional

O diagnostico do carcinoma pavimento-celular é acompanhado por um estadiamento da doença através de um sistema que avalia a características do tumor, dos gânglios linfáticos regionais ao tumor primário e metástases à distância. Outras características com valor independente de prognostico foram somadas na última revisão - a 8ª da AJCC - tais como

a profundidade da invasão do tumor e a extensão extracapsular ; a infecção por HPV passou a ser considerada para tumores da orofaringe. Assim , neste momento o carcinoma pavimento-celular da língua móvel (e restante cavidade oral) é considerado e estadiado de forma diferente a um carcinoma da base da língua HPV- e ainda de forma diferente a um carcinoma da base da língua HPV+.

De um modo geral, o tratamento do carcinoma pavimento-celular da língua móvel nos estádios I e II é feito por cirurgia , podendo ser igualmente tratado por radioterapia com quimioterapia adjuvante. Nos estádios III e IV ,se operável, por cirurgia com radioterapia ou com quimiorradioterapia; se não operável, por quimiorradioterapia com vista à cura, ou radioterapia para tratamento dos sintomas ou em sentido paliativo. Cada vez mais, modalidades em que se somam tratamentos por imunoterapia são levados a cabo, principalmente nas recorrências e tumores avançados.

Quanto à base da língua , tradicionalmente o tratamento é feito por radioterapia com ou sem quimioterapia, no entanto o surgimento da doença por HPV cujo tipo de características e tipo de pacientes diferem do tipo HPV-, tem levado a considerar o tratamento por cirurgia nos estádios iniciais da doença. Esta mudança de paradigma também está associada ao desenvolvimento de nova tecnologia, nomeadamente , cirurgia robótica - TORS. Estudos acerca de desintensificação de radioterapia e quimioterapia têm sido feitos principalmente tendo em vista o tratamento de casos HPV+.

O tratamento ao pescoço, segue frequentemente a mesma tipologia de tratamento que utilizado para os tumores primários.

Um dos principais motivos de discussão acerca do tratamento em oncologia da cabeça e pescoço e neste caso, ao tratamento da língua móvel e base da língua, é o tratamento regional , portanto, das estruturas ganglionares do pescoço e inclusivamente de outras estruturas , nomeadamente , nervosas, vasculares e musculares. Esquemas de seguimento (*follow-up*) de maior frequência , associados a novas técnicas de diagnóstico tem permitido bons resultados para situações clinicamente N0 em que se opta pela observação. Uma das técnicas mais em destaque para avaliação do pescoço é a da identificação do(s) gânglio(s) sentinela e consequente biopsia. Entretanto, para situações N+ , formas de ressecção modificadas em relação à fórmula original de dissecação radical do pescoço têm sido aplicadas.

O tratamento em oncologia da cabeça e pescoço e em particular, da língua, é geralmente acompanhado de elevada morbidade. As principais complicações e sequelas descritas são: defeito cirúrgico, disfagia, xerostomia, mucosite, má nutrição, depressão, perda de peças dentárias, caria dentária e doença periodontal, osteorradionecrose, problemas na fala, problemas na mastigação, dor, perda de paladar, defeitos estéticos e funcionais, linfedema. Muitas destas sequelas estão interligadas ganhando mais relevância a sua resolução.

No âmbito da medicina dentária, assumem principal destaque, a eliminação de focos de infeção e de potencial traumatismo ao nível da cavidade oral, através de restaurações, desvitalizações, extrações e outro tipo de tratamento adequados, mas também a reabilitação dentária, a obtenção de registos com vista à confecção de próteses e obturadores, a promoção da higiene oral e fluoretação.

As dimensões física, social e emocional do paciente vão muito para lá do controlo da doença oncológica. Nesse sentido, os objetivos que concretizam a qualidade de vida devem ser reconhecidos enquanto objetivos finais do tratamento ao paciente oncológico. Registam-se geralmente quedas abruptas na qualidade de vida imediatamente após o tratamento oncológico, mas que estatisticamente parece, no essencial, restaurada no primeiro ano após o tratamento. Entretanto também se registam complicações e sequelas de longo prazo como resultado do próprio sucesso do tratamento oncológico que não podem ser desprezadas.

O sucesso alcançado no tratamento do cancro muito deve à existência de equipas multidisciplinares. A existência de equipas multidisciplinares no âmbito da oncologia de cabeça e pescoço nas quais a participação da medicina dentária é indispensável, é uma noção que deve acompanhar a formação e o exercício do médico dentista, verificando-se a sua ação importante desde logo para o diagnóstico precoce, mas também pelos tratamentos de saúde oral necessários ao sucesso do tratamento oncológico e que constituem o médico dentista enquanto agente responsável pela saúde oral do paciente ao longo da sua vida.

4 BIBLIOGRAFIA

- Abadeh, A., Ali, A. A., Bradley, G., & Magalhaes, M. A. (2019). Increase in detection of oral cancer and precursor lesions by dentists: Evidence from an oral and maxillofacial pathology service. *Journal of the American Dental Association*, 150(6), 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.01.026>
- About tongue cancer | Tongue cancer | Cancer Research UK. (2022). Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/mouth-cancer/stages-types-grades/tongue-cancer/about>
- Aggarwal, N., Panja, T., Dutta, S., Sinha, R., & Mittal, A. (2022). Evaluation of the Role of Toluidine Blue Paint as an Adjunctive Method to Biopsy in Suspicious Oral Lesion: A Hospital Based Study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(Suppl 2), 2458–2465. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02165-5>
- Aghiorghiesei, O., Zanoaga, O., Nutu, A., Braicu, C., Campian, R. S., Lucaciu, O., & Neagoe, I. B. (2022). The World of Oral Cancer and Its Risk Factors Viewed from the Aspect of MicroRNA Expression Patterns. *Genes* 2022, Vol. 13, Page 594, 13(4), 594. <https://doi.org/10.3390/GENES13040594>
- American Cancer Society. (2021a). *Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer*. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003128-pdf.pdf>
- American Cancer Society. (2021b). *Signs and Symptoms of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>
- American Cancer Society. (2022). *Oncogenes, Tumor Suppressor Genes, and DNA Repair Genes*. <https://www.cancer.org/healthy/cancer-causes/genetics/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>
- American Society of Clinical Oncology. (2022). *Head and Neck Cancer: Risk Factors and Prevention* | Cancer.Net. <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/risk-factors-and-prevention>
- Amin, M. B., Frederick, J., Greene, L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., David, J., Byrd, R., & Winchester, P. (2017). *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge From a Population-Based to a More “Personalized” Approach to Cancer Staging*. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- Ansarin, M., Bruschini, R., Navach, V., Giugliano, G., Calabrese, L., Chiesa, F., Medina, J. E., Kowalski, L. P., & Shah, J. P. (2019). Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head and Neck*, 41(3), 821–827. <https://doi.org/10.1002/HED.25466>
- Aronberg, R. M., Issaeva, N., & Yarbrough, W. G. (2017). Pathogenesis and Progression of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (5th ed.). Wolters Kluwer.
- Ashley, A. K., & Kemp, C. J. (2019). Chemical Factors. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Devita, Hellman, and Rosenberg’s cancer: principles & practice of oncology 11th edition* (11st ed.). Wolters Kluwer Health.
- Balbinot, J., Santana Real, C., Corte De Melo, C., Dornelles, S., & Selaimen Da Costa, S. (2022). Quality of life in tongue cancer treated patients before and after speech therapy: a

- randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4), 491–496. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.10.005>
- Balfour, A., Evans, P. H. R., & Patel, S. G. (2009). Head and Neck Malignancy: An Overview. In P. Q. Montgomery, P. H. R. Evans, & P. J. Gullane (Eds.), *Principles and practice of head and neck surgery and oncology* (Second, pp. 1–13). CRC Press.
- Bauman, J. E. (2020). Head and Neck Cancer. In L. GOLDMAN & A. I. SCHAFER (Eds.), *GOLDMAN-CECIL MEDICINE 26th Edition* (26th ed., pp. 1271–1277). Elsevier.
- Bennett, J. A. (2014). Radiologic Imaging Concerns. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed., pp. 357–362). Wolters Kluwer.
- Berkovitz, B. K. (2016). Oral Cavity. In S. Standring (Ed.), *GRAY'S Anatomy - The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41st ed.).
- Bittermann, G., Metzger, M. C., & Schmelzeisen, R. (2018). Intraoperative Navigation. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery*. Elsevier.
- Bsoul, S. A., Huber, M. A., & Terezhalmay, G. T. (2005). Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tissues: A Comprehensive Review for Oral Healthcare Providers. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 6(4), 001–016. <https://doi.org/10.5005/jcdp-6-4-1>
- Bunz, F., & Vogelstein, B. (2022). Cancer Genetics. In D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo, & A. S. Fauci (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition* (21st ed.). McGraw Hill LLC.
- Cancer Genome Atlas Network. (2014). Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*, 517. <https://doi.org/10.1038/nature14129>
- Carson, W. E., Meric-Bernstam, F., & Pollock, R. E. (2019). Oncology. In F. C. Brunnicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, L. S. Kao, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz's Principles of Surgery Eleventh Edition* (11th ed.). y McGraw-Hill Education.
- Chun, Y. S. (2020). Pretreatment Dental Evaluation. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation* (pp. 82–86). Thieme.
- Croswell, J. M., Brawley, O. W., & Kramer, B. S. (2022). Prevention and Early Detection of Cancer. In D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo, & A. S. Fauci (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition* (21st ed.). McGraw Hill LLC.
- Davidson, B. J. (2001a). Epidemiology and etiology. In J. P. Shah (Ed.), *Cancer of the Head and Neck Acs Atlas of Clinical Oncology*. BC Decker.
- Davidson, B. J. (2001b). Epidemiology and Etiology. In J. P. Shah (Ed.), *American Cancer Society An Atlas of Clinical Oncology - Cancer of the Head and Neck* (pp. 1–18). BC DeckerInc.
- De Berardinis, R., Tagliabue, M., Belloni, P., Gandini, S., Scaglione, D., Maffini, F., Margherini, S., Riccio, S., Giugliano, G., Bruschini, R., Chu, F., & Ansarin, M. (2022). Tongue cancer treatment and oncological outcomes: The role of glossectomy classification. *Surgical Oncology*, 42, 101751. <https://doi.org/10.1016/J.SURONC.2022.101751>
- De Bree, R., Bart De Keizer, ·, Civantos, F. J., Robert, ·, Takes, P., Rodrigo, J. P., Juan, ·, Hernandez-Prera, C., Gyorgy, ·, Halmos, B., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2021). What is the

- role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(3), 3181–3191. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06538-y>
- de Koning, K. J., van Es, R. J. J., Klijn, R. J., Breimer, G. E., Willem Dankbaar, J., Braunius, W. W., van Cann, E. M., Dieleman, F. J., Rijken, J. A., Tijink, B. M., de Bree, R., & Noorlag, R. (2022). Application and accuracy of ultrasound-guided resections of tongue cancer. *Oral Oncology*, 133, 106023. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2022.106023>
- Ding, L., Raphael, B. J., Chen, F., & Wendl, M. C. (2013). Advances for studying clonal evolution in cancer. *Cancer Letters*, 340(2), 212–219. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2012.12.028>
- Dwivedi, R. C., Evans, P. H. R., & Patel, S. G. (2009). Tumours of the Oropharynx. In P. Q. Montgomery, P. H. R. Evans, & P. J. Gullane (Eds.), *Principles and practice of head and neck surgery and oncology* (2nd ed., pp. 192–223). CRC Press.
- Eccles, K., Carey, B., Cook, R., Escudier, M., Diniz-Freitas, M., Limeres-Posse, J., Monteiro, L., Silva, L., Fricain, J.-C., Catros, S., Lodi, G., Lombardi, N., Brailo, V., Loncar Brzak, B., Ariyaratnam, R., & Albuquerque, R. (2022). Oral potentially malignant disorders: advice on management in primary care. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 28(36). <https://doi.org/10.1051/mbcb/2022017>
- Epstein, J. B., & Güneri, P. (2020). Premalignant Oral Lesions. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation* (pp. 20–27). Thieme.
- Eskander, A., Kang, S. Y., Harris, M. S., Otto, B. A., Adunka, O., Weber, R. S., & Teknos, T. N. (2019). Disorders of the Head and Neck. In F. C. Brunnicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, L. S. Kao, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz's Principles of Surgery, Eleventh Edition* (11th ed.). McGraw-hill Education.
- Fedewa, S. A., & Chen, A. Y. (2017). Epidemiology, Demographics/Disparity. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (5th ed., pp. 69–89). Wolters Kluwer.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, J., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2024). *Global Cancer Observatory*. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf> , acedido em 23-10-2024
- Filauro, M., Missale, F., Marchi, F., Iandelli, A., Luigi, A., Carobbio, C., Mazzola, F., Parrinello, G., Emanuele Barabino, C., Cittadini, G., Farina, D., Piazza, C., & Peretti, G. (2021). Intraoral ultrasonography in the assessment of DOI in oral cavity squamous cell carcinoma: a comparison with magnetic resonance and histopathology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(3), 2943–2952. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06421-w>
- Forghani, R., Johnson, J. M., & Ginsberg, L. E. (2017). Imaging of Head and Neck Cancer. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (fifth). Wolters Kluwer.
- Ganly, I., Ibrahimasic, T., Patel, S. G., & Shah, J. P. (2009). Tumors of the Oral Cavity. In P. Q. Montgomery, P. H. R. Evans, & P. J. Gullane (Eds.), *Principles and practice of head and neck surgery and oncology* (2nd ed., pp. 160–188). CRC Press.
- Genden, E. M., Kao, J., & Packer, S. H. (2008). Carcinoma of the Oral Cavity. In E. M. Genden & M. A. Varvares (Eds.), *Head and Neck Cancer : An Evidence-Based Team Approach* (pp. 1–23). Thieme.

- Genden, E. M., & Varvares, M. A. (2008). *Head and neck cancer : an evidence-based team approach*. Thieme.
- Gervazio, T. C., Silva, J. K., Evangelista, K., Cavalcanti, M. G. P., Silva, M. A. G. S., Yamamoto-Silva, F. P., & Silva, B. S. de F. (2022). Risk of oral cancer in patients with graft-vs-host disease: A systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 133(6), 650–662. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2022.02.002>
- Gibson, C. M., Sarai, S., & Abdelwahed, M. (2024). *Tongue cancer differential diagnoses*. https://www.wikidoc.org/index.php/Tongue_cancer_differential_diagnosis
- Giraldez-Rodriguez, L. A., Miles, B., & Genden, E. M. (2017). Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (Fifth, pp. 332–346). Wolters Kluwer.
- Gonzalez, M., & March, A. R. (2023). *Tongue Cancer*. StatPearls; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562324/>
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). *Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors*. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
- Gosselin, B. J. (2021a). *Malignant Tumors of the Mobile Tongue: Background, Epidemiology, Etiology*. <https://emedicine.medscape.com/article/847428-overview#a5>
- Gosselin, B. J. (2021b). *Malignant Tumors of the Mobile Tongue Treatment & Management: Medical Therapy, Surgical Therapy, Preoperative Details*. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/847428-treatment>
- Graville, D. J., & Palmer, A. D. (2018). Speech Pathology and Rehabilitation. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 367–379). Elsevier.
- Gross, J. H., Mazul, A. L., & Zevallos, J. P. (2020). Epidemiology of Oral Cavity Cancer. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation*. Thieme.
- Gvetadze, S. R., & Ilkaev, K. D. (2020). Lingual lymph nodes: Anatomy, clinical considerations, and oncological significance Conflict-of-interest statement. *World J Clin Oncol*, 11(6), 337–347. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i6.337>
- Hamilton, B. (2018). Diagnostic Imaging. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 107–134). Elsevier.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- Hofstede, T. M., Martin, J. W., Lemon, J. C., & Chambers, M. S. (2014). Dental Oncology and Maxillofacial Prosthetics. In L. B. Harrison, roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed., pp. 185–202). Wolters Kluwer.
- Hornig, J. D., Malin, B. T., & O’Connell, B. (2014). Clinical Evaluation of the Head and Neck Cancer Patient. In L. B. Harrison, roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed., pp. 77–86).

- Hu, K. S., Jacobson, A. S., Persky, M. S., & Harrison, L. B. (2014). Management of the Neck - Part A: General Principles and Management. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed., pp. 270–306). Wolters Kluwer.
- Hunter, D. J. (2020). Epidemiology of Cancer. In L. GOLDMAN & A. I. SCHAFER (Eds.), *GOLDMAN-CECIL MEDICINE 26th Edition* (26th ed., pp. 1195–1198). Elsevier.
- Im, P. K., Yang, L., Kartsonaki, C., Chen, Y., Guo, Y., Du, H., Lin, K., Kerosi, R., Hacker, A., Liu, J., Yu, C., Lv, J., Walters, R. G., Li, L., Chen, Z., & Millwood, I. Y. (2022). Alcohol metabolism genes and risks of site-specific cancers in Chinese adults: An 11-year prospective study. *International Journal of Cancer*, 150(10), 1627–1639. <https://doi.org/10.1002/IJC.33917>
- Institute of Dental, N., & Research, C. (2020). *Detecting Oral Cancer: A Guide for Health Care Professionals*. www.nidcr.nih.gov
- Ionna, F., Pavone, E., Aversa, C., Maffia, F., Spinelli, R., Carraturo, E., Salzano, G., Maglito, F., Sarcinella, M., Fusco, R., Granata, V., Lastoria, S., Del Prato, F., & Maglione, M. G. (2024). Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) for Early-Stage Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma of the Tongue: Twenty Years of Experience at I.N.T. “G.Pascale.” *Cancers* 2024, Vol. 16, Page 1153, 16(6), 1153. <https://doi.org/10.3390/CANCERS16061153>
- Janbaz, K. H., Qadir, M. I., Bassar, H. T., Bokhari, T. H., & Ahmad, B. (2014). Risk for oral cancer from smokeless tobacco. *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)*, 18(3), 160–164. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.40524>
- Johnson, D. E., Burtneess, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1, 6(1), 1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Johnson, K. (2017). *Large Study Shows Reduced Oral HPV Infections With Vaccine*. Medscape. <https://www.medscape.com/viewarticle/880184>
- Johnson, N., Franceschi, S., Ferlay, J., Ramadas, K., Schmid, S., MacDonald, D. G., Bouquot, J. E., & Slootweg, P. J. (2005). Tumours of the Oral Cavity and the Oropharynx. In L. Barnes, J. W. Eveson, P. Reichart, & D. Sidransky (Eds.), *WHO Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* (pp. 168–175). IARC Press.
- Kademani, D., & Patel, K. (2016). Neck Dissection. In D. Kademani & P. S. Tiwana (Eds.), *Atlas of Oral and Maxillofacial Surgery* (pp. 1081–1095). Elsevier Saunders.
- Karassawa Zaroni, D., Montero, P. H., Migliacci, J. C., Shah, J. P., Wong, R. J., Ganly, I., & Patel, S. G. (2019). SURVIVAL OUTCOMES AFTER TREATMENT OF CANCER OF THE ORAL CAVITY (1985-2015) HHS Public Access. *Oral Oncol*, 90, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.001>
- Katz, J., Saleh, W., Alharbi, H., & Farhadfar, N. (2022). Multiple oral squamous cell carcinoma 6 years after allogeneic stem cell transplantation complicated with chronic graft-versus-host disease: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, 10. https://doi.org/10.1177/2050313X221118203/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2050313X221118203-FIG2.JPEG
- Kisansa, M. E., & Andronikou, S. (2017). Ultrasound imaging of tongue malignancy. *International Journal of Case Reports and Images (IJCRI)*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.5348/ijcri-201701-CS-10080>
- Koch, W. M., Stafford, E., Chung, C., & Quon, H. (2014). Cancer of the Oral Cavity. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed.). Wolters Kluwer.

- Laskaris, G. (2004). Condições Cancerizáveis. In *Atlas Colorido de Doenças da Boca* (3rd ed., pp. 316–351). Thieme.
- Lechner, M., Liu, J., Masterson, L., & Fenton, T. R. (2022). HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 19(5), 306. <https://doi.org/10.1038/S41571-022-00603-7>
- Lewin, J. S., & Hutcheson, K. A. (2014). Evaluation and Rehabilitation of Speech, Voice, and Swallowing Functions After Treatment of Head and Neck Cancer. In L. B. Harrison, R. B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach* (4th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Lindström, M. S., Bartek, J., & Maya-Mendoza, A. (2022). p53 at the crossroad of DNA replication and ribosome biogenesis stress pathways. *Cell Death & Differentiation* 2022 29:5, 29(5), 972–982. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00999-w>
- Lo, W. C., Chang, C. M., Cheng, P. C., Wen, M. H., Wang, C. Te, Cheng, P. W., & Liao, L. J. (2022). The Applications and Potential Developments of Ultrasound in Oral Cancer Management. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 21. <https://doi.org/10.1177/15330338221133216>
- Manavi, M., Sharifian, H., Sadeghi, M. I., Heidari, F., Aghazadeh, K., Yazdani, N., & Karimi, E. (2022). Comparative accuracy of intraoperative ultrasound vs. clinical tumor palpation in the determination of the depth of invasion in patients with T1-T3 squamous cell carcinoma of the tongue JCMS OPEN ACCESS www.jclinmedsurgery.com. *Journal of Clinical and Medical Surgery*, 2(2), 1038.
- Mannelli, G., Gazzini, L., Comini, L. V., Parrinello, G., Nocini, R., Marchioni, D., & Molteni, G. (2020). Double free flaps in oral cavity and oropharynx reconstruction: Systematic review, indications and limits. *Oral Oncology*, 104. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2020.104637>
- Martin, T., & Ahmed, O. A. (2019). Oral Cavity Tumours including Lip Reconstruction. In J. C. Watkinson & R. W. Clarke (Eds.), *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery - Volume 3 : Head and Neck Surgery, Plastic Surgery* (8th ed.). Taylor & Francis Group.
- Mccaull, L. K., Barclay, S., Nixon, P., Yule, P. L., Trainor, J., Stevenson, B., Paterson, A., Nicol, A., Keys, W., Donachie, M., Barker, D., Rollings, S., Killough, S., Ban, J., Chatzipantelis, A., Gaitonde, P., Ranka, M., Ali, Z., Macinnes, A., ... Rodriguez, J. M. (2022). Oral prehabilitation for patients with head and neck cancer: getting it right-the Restorative Dentistry-UK consensus on a multidisciplinary approach to oral and dental assessment and planning prior to cancer treatment. *British Dental Journal*. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5197-3>
- McCoy, J. M. (2016). Biopsy Techniques. In D. Kademani & P. S. Tiwana (Eds.), *Atlas of Oral and Maxillofacial Surgery* (pp. 840–847). Elsevier Saunders.
- Medina, J. E. (2017). Cancer of the Neck. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (5th ed.). Wolters Kluwer.
- Medina, J. E., Vasan, N. R., & Alleman, A. (2016). Oral Cavity Cancer. In J. E. Medina & N. R. Vasan (Eds.), *Cancer of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx* (pp. 3–26). Springer.
- Mehra, R., & Boudadi, K. (2020). Adjuvant Chemotherapy/Novel Therapeutics. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation* (pp. 297–301). Thieme.
- Mendenhall, W. M., Dziegielewski, P. T., & Pfister, D. G. (2019). Cancer of the Head and Neck. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Devita, Hellman, and*

- Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology 11th edition* (11th ed.). Wolters Kluwer Health.
- Meric-Bernstam, F., & Pollock, R. E. (2015). Oncology. In C. F. Brunicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz's Principles of Surgery, 10e* (10th ed.). McGraw-hill.
- Messadi, D. V., Wilder-Smith, P., & Wolinsky, L. (2009). Improving Oral Cancer Survival: The Role of Dental Providers. *Journal of the California Dental Association*, 37(11), 789. [/pmc/articles/PMC2866626/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2866626/)
- Misiukiewicz, K. J., Kotz, T. A., Bakst, R. L., & Miles, B. A. (2018). Advanced HPV-Related Oropharynx Cancer. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 677–699). Elsevier.
- Morriss-Kay, G. M. (2016). Development of the head and neck. In Susan Standring (Ed.), *GRAY'S Anatomy - The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41st ed.). Elsevier.
- Mourad, W. F., Hu, K. S., Choi, W. H., Culliney, B., Li, Z., Jacobson, A. S., & Harrison, L. B. (2014). Cancer of the Oropharynx. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed., pp. 373–414). Wolters Kluwer.
- Mydlarz, W. K., & Lai, S. Y. (2020). Neck Management for Oral Malignancies. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation* (pp. 254–273).
- Myers, E. N., & Simental, A. A. (2003). Cancer of the Oral Cavity. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, E. N. Myers, & J. Y. Suen (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (4th ed., pp. 279–313). Saunders.
- Myers, J. N., Hanna, E. Y., & Myers, E. N. (2017). *Cancer of the head and neck* (fifth).
- Nair, A. V., Meera, M., Rajamma, B. M., Anirudh, S., Nazer, P. K., & Ramachandran, P. V. (2018). Preoperative ultrasonography for tumor thickness evaluation in guiding management in patients with early oral tongue squamous cell carcinoma. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 28(140), 5. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_151_17
- Neskey, D. M., Hutcheson, K. A., & Kupferman, M. E. (2017). Cancer of the Oropharynx. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (Fifth, pp. 347–368). Wolters Kluwer.
- O'Connor, R. J. (2015). Tobacco. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology 10th edition*. Wolters Kluwer.
- Osafo, A. (2020). *Adjunctive techniques for mouth cancer screening – Dentistry Online*. The Mouth Cancer Foundation. <https://dentistry.co.uk/2020/10/19/adjunctive-techniques-mouth-cancer-screening/>
- Palitzika, D., Tilaveridis, I., Lavdaniti, M., Vahtsevanos, K., Kosintzi, A., & Antoniadis, K. (2022). Quality of Life in Patients With Tongue Cancer After Surgical Treatment: A 12-Month Prospective Study. *Cureus*, 14(2), e22511. <https://doi.org/10.7759/cureus.22511>
- Palmela, P. (2010). *Guidelines para cuidados de súde oral em doentes oncológicos* (1st ed.). Circulo Médico.
- Park, R. C. W., Nabili, V., Yoo, G. H., Golub, J. S., & Pasha, R. (2018). Head and Neck Cancer. In R. Pasha & J. S. Golub (Eds.), *Otolaryngology : head and neck surgery : clinical reference guide* (5th ed., pp. 255–338). Plural Publishing, Inc.

- Patel, A. A., Cheng, A., Leidner, R., Crittenden, M. R., Watters, A. L., Hyers, M. J., & Bel, R. B. (2018). Early HPV-Related Base of Tongue Cancer. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 649–676). Elsevier.
- Patton, L. L., Epstein, J. B., & Kerr, A. R. (2008). Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *Journal of the American Dental Association* (1939), 139(7), 896–905. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2008.0276>
- Peters, E. S., Luckett, B. G., Applebaum, K. M., Marsit, C. J., McClean, M. D., & Kelsey, K. T. (2008). Dairy products, leanness, and head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 30(9), 1193–1205. <https://doi.org/10.1002/HED.20846>
- Pingili, S., Ahmed, J., Sujir, N., Shenoy, N., & Ongole, R. (2021). Evaluation of Malnutrition and Quality of Life in Patients Treated for Oral and Oropharyngeal Cancer. *The Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2021/9936715>
- Psoter, W. J., Morse, D. E., Kerr, A. R., Tomar, S. L., Aguilar, M. L., Harris, D. R., Stone, L. H., Makhija, S. K., Kaste, L. M., Strumwasser, B., Pihlstrom, D. J., Masterson, E. E., & Meyerowitz, C. (2019). Oral cancer examinations and lesion discovery as reported by U.S. general dentists: Findings from the National Dental Practice-Based Research Network. *Preventive Medicine*, 124, 117–123. <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2019.03.034>
- Pytynia, K. B., Dahlstrom, K. R., & Sturgis, E. M. (2014). Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. In *Oral Oncology* (Vol. 50, Issue 5, pp. 380–386). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.019>
- RD-UK. (2016). *Predicting and Managing Oral and Dental Complications of Surgical and Non-Surgical Treatment for Head and Neck Cancer A Clinical Guideline*. [https://www.restdent.org.uk/uploads/RD-UK H and N guideline.pdf](https://www.restdent.org.uk/uploads/RD-UK%20H%20and%20N%20guideline.pdf)
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (Eds.). (2017a). Red-Blue Lesions. In *ORAL PATHOLOGY: CLINICAL PATHOLOGIC CORRELATIONS* (7th ed., pp. 114–133). Elsevier.
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (Eds.). (2017b). Ulcerative Conditions. In *ORAL PATHOLOGY: CLINICAL PATHOLOGIC CORRELATIONS* (7th ed., pp. 23–79). Elsevier.
- Reibel, J., Gale, N., Hille, J., Hunt, J. L., Ungen, M., Muller, S., Tilakaratne, W. ., Westra, W. H., Williams, M.D. Vigneswaran, N., Fatani, H. A., Odell, E. W., & Zain, R. B. (2017). Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. J. Slootweg (Eds.), *WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition)* (4th ed.). IARC Press.
- Ridge, J. A., Mehra, R., Lango, M. N., & Galloway, T. (2016). *Head and Neck Tumors*. <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/head-and-neck-tumors/page/0/1>
- Rizvi, Z., & John, M. A. St. (2020). Squamous Cell Cancer of the Oral Tongue. In C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.), *Oral Cancer Evaluation, Therapy, and Rehabilitation* (pp. 122–128). Thieme.
- Rodríguez-Molinero, J., Migueláñez-Medrán, B. D. C., Puente-Gutiérrez, C., Delgado-Somolinos, E., Carreras-Presas, C. M., Fernández-Farhall, J., & López-Sánchez, A. F. (2021). Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/NU13041299>
- Rouvière, H., & Delmas, A. (2005). *Anatomía Humana: Descriptiva, Topográfica Y, Funcional - Tomo I Cabeza y Cuelo* (11st ed.). Elsevier.

- Rugo, H. S. (2008). Cancer. In S. J. McPhee, M. A. Papadakis, & L. M. Tierney (Eds.), *Current Medical Diagnose and Treatment* (47th ed., pp. 1387–1397). McGraw-hill.
- Sachdev, P. (2021). *Oral Cancer: Lip, Tongue, Cheek, Throat, and More Types*. <https://www.webmd.com/cancer/oral-cancer>
- Saintigny, P., William Jr., W. N., Hong, W. K., & Lippman, S. M. (2014). Chemoprevention. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach 4th* (4th ed.). Wolters Kluwer.
- Salum, F. G., Martins, G. B., De Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., Yurgel, L. S., & Torres-Pereira, C. (2006). Squamous cell carcinoma of the tongue after bone marrow transplantation in a patient with Fanconi anemia. *Brazilian Dental Journal*, 17(2), 161–165. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402006000200015>
- Samuels, Y., Bardelli, A., Wolf, Y., & López-Otin, C. (2019). The Cancer Genome. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (11st ed.). Wolters Kluwer Health.
- Santos, J. R. (2006). Patologia da cavidade oral. In J. Henriques & C. P. Alves (Eds.), *Cirurgia - Patologia e Clínica* (second edi, pp. 261–276). Mc Graw-Hill.
- Santos, L. L., & Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia oral*. Lidel.
- Sasahara, H., Kurawaki, Y., Uchida, K., Matsumura, T., Shigeishi, H., Hayashido, Y., Toratani, S., Iida, S., Mishima, K., Ohta, K., & Sugiyama, M. (2023). Quality of life after tongue cancer treatment and its influencing factors: A cross-sectional study of Japanese patients. *Oral Science International*. <https://doi.org/10.1002/OSI2.1186>
- Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral — Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral, 109 (2023) (testimony of Saude).
- Schmit, B. L., & Cheng, A. (2016). Glossectomy. In D. Kademani & P. S. Tiwana (Eds.), *Atlas of Oral and Maxillofacial Surgery* (pp. 1037–1048). Elsevier Saunders.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2019). *PROMETHEUS - Atlas de Anatomia Humana* (4ª ed). Guanabara Koogan.
- Scully, C. (2013). RULE for cancer diagnosis. *Br Dent J*, 215(6), 265–266. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.884>
- Scully, C. (2016). Mouth cancer: Extending the RULE. *British Dental Journal* 2016 221:6, 221(6), 280–280. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.664>
- Sethia, R., & Meyers, A. D. (2024). *Malignant Tumors of the Base of Tongue: Background, Etiology, Pathophysiology*. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/847955-overview?pa=8oUn%2BdNsCj%2B5z%2FQnHRev9KvV9opr%2F%2B8v6wMYKCdvvDV1d397JCHIRDvHW0EF6uw9MifoMfjeeThWB6Lr6VIF7%2Fzf93FVBcPwXD4yvpU7Ryc%3D#showall>
- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (Eds.). (2020a). Basic Principles of Head and Neck Surgery. In *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed.). Elsevier.
- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (2020b). Cervical Lymph Nodes. In J. P. Shah, B. Singh, S. G. Patel, & R. J. Wong (Eds.), *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed., pp. 441–488). Elsevier.
- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (2020c). Introduction. In J. P. Shah, B. Singh, S. G. Patel, & R. J. Wong (Eds.), *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed., pp. 1–14). Elsevier.

- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (Eds.). (2020d). Oncologic Dentistry, Maxillofacial Prosthetics, and Implants. In *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed., pp. 795–814). Elsevier.
- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (2020e). Oral Cavity. In J. P. Shah, B. Singh, S. G. Patel, & R. J. Wong (Eds.), *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed.). Elsevier.
- Shah, J. P., Singh, B., Patel, S. G., & Wong, R. J. (Eds.). (2020f). Radiation Therapy. In *JATIN SHAH'S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY, FIFTH EDITION* (5th ed., pp. 815–832). Elsevier.
- Sherman, A. C., & Simonton-Atchley, S. (2017). Quality of Life in Head and Neck Cancer. In J. N. Myers, E. Y. N. Hanna, & E. N. Myers (Eds.), *Cancer of the Head and Neck* (Fifth, pp. 789–794). Wolters Kluwer.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Silva, P., Latruffe, N., & De Gaetano, G. (2020). Wine Consumption and Oral Cavity Cancer: Friend or Foe, Two Faces of Janus. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(11). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25112569>
- Singhvi, H. R., Malik, A., & Chaturvedi, P. (2017). The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 38(1), 44. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>
- Slaughter, D. P., Southwick, H. W., & Smejkal, W. (1953). "FIELD CANCERIZATION" IN ORAL STRATIFIED SQUAMOUS EPITHELIUM Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer*, 6, 963–968. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
- Sloan, P., Gale, N., Hunter, K., Lingen, M., Nylander, K., Reibel, J., Salo, T., & Zain, R. B. (2017). Malignant surface epithelial tumours. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. J. Slootweg (Eds.), *WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition)* (4th ed.). IARC Press.
- Smart, R. J., Kim, D. D., & Ghali, G. E. (2018). Advanced Tongue Cancer. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 391–409). Elsevier.
- Smith, R. M., Lu, G. N., & Byrne, P. J. (2020). *Reconstruction of Multisite Defects* (C. Fakhry, K. T. Pitman, A. P. Kiess, & D. W. Eisele (Eds.); pp. 243–253). Thieme.
- Sørensen, J. A., Bakholdt, V. T., Grupe, P., & Thomsen, J. B. (2018). Sentinel lymph node biopsy for oral cancer. *Journal of Visualized Surgery*, 4(0), 971–978. <https://doi.org/10.21037/JOVS.2018.07.21>
- Souza, J. A. de, Cohen, E. E. W., & Vokes, E. E. (2014). Targeted Agents in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed.). Wolters Kluwer.
- Stokowski, L. A. (2015). *Alcohol and Cancer: Drink at Your Own Risk*. Medscape. <https://www.medscape.com/viewarticle/854786>
- Surveillance, Epidemiology, and E. R. (SEER) P. (2022). *Tongue Cancer — Cancer Stat Facts*. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/tongue.html>
- Surveillance, Epidemiology, and E. R. (SEER) P. (2024a). *Oral Cavity and Pharynx Cancer — Cancer Stat Facts*. National Cancer Institute.

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
- Surveillance, Epidemiology, and E. R. (SEER) P. (2024b). *Tongue Cancer — Cancer Stat Facts*. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/tongue.html>
- Syrjänen, K. (1983). Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International Journal of Oral Surgery*, 12(6), 418–424. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(83\)80033-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(83)80033-7)
- Tagliabue, M., De Berardinis, R., Belloni, P., Gandini, S., Scaglione, D., Maffini, F., Mirabella, R. A., Riccio, S., Gioacchino, G., Bruschini, R., Chu, F., & Ansarin, M. (2022). Oral tongue carcinoma: prognostic changes according to the updated 2020 version of the AJCC/UICC TNM staging system. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 42(2), 140. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N2055>
- Talapko, J., Erić, S., Meštrović, T., Stipetić, M. M., Juzbašić, M., Katalinić, D., Bekić, S., Muršić, D., Flam, J., Belić, D., Lešić, D., Fureš, R., Markanović, M., & Škrlec, I. (2024). The Impact of Oral Microbiome Dysbiosis on the Aetiology, Pathogenesis, and Development of Oral Cancer. *Cancers*, 16(17). <https://doi.org/10.3390/CANCERS16172997>
- Tamer, R., Chen, Y., Xu, X., Xie, C., & Swai, J. (2020). Short-Term Quality of Life, Functional Status, and Their Predictors in Tongue Cancer Patients After Anterolateral Thigh Free Flap Reconstruction: A Single-Center, Prospective, Comparative Study. *Cancer Management and Research*, 12, 11663–11673. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S268912>
- Tavares, C., Guimarães, J., Lopes, O., Felino, A., & Coimbra, F. (2016). Epidemiological profile of malignant oral cancers in a population of northern Portugal. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 57(4), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2016.10.145>
- Thankappan, K., Kuriakose, M. A., & Andersen, P. E. (2018). Management of the Neck. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 177–194). Elsevier.
- The Oral Cancer Foundation. (2016). *Diagnosis*. The Oral Cancer Foundation. <https://oralcancerfoundation.org/discovery-diagnosis/diagnosis/>
- Thomas, C. E., Prince, M. E., & Brenner, J. C. (2019). The Molecular Biology of Head and Neck Cancers. In V. T. DeVita, T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (11st ed.). Wolters Kluwer Health.
- Vendramin, R., Litchfield, K., & Swanton, C. (2021). Cancer evolution: Darwin and beyond. *The EMBO Journal*, 40(18), e108389. <https://doi.org/10.15252/EMBJ.2021108389>
- Vinidh, P., & O'Hara, J. (2019). Metastatic Neck Disease. In J. C. Watkinson & R. W. Clarke (Eds.), *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery - Volume 3 : Head and Neck Surgery, Plastic Surgery* (8th ed.). Taylor & Francis Group.
- Vokes, E. E. (2021). Head and Neck Cancer. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21st ed.). McGraw-hill Education.
- Wang, S., Dea, T. O., Friedman, L. S., Ursem, C., McQuaid, K. R., & Schade, G. R. (2022). Cancer. In M. A. Papadakis, S. J. McPhee, M. W. Rabow, & K. R. McQuaid (Eds.), *Current Medical Diagnose and Treatment* (61st ed., pp. 1612–1675). McGraw Hill.
- Wang, S., Tan, X., Cheng, J., Liu, Z., Zhou, H., Liao, J., Wang, X., & Liu, H. (2024). Oral microbiome and its relationship with oral cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 20(4), 1141–1149. https://doi.org/10.4103/JCRT.JCRT_44_24

- Warnakulasuriya, S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 582–590. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2018.03.011>
- Watkinson, J. C., & Gleeson, M. (2016). Neck. In S. Standring (Ed.), *GRAY'S Anatomy - The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41st ed.).
- Watters, A. L., & Hansen, H. J. (2018). Oral/Dental Oncology. In R. B. Bell, R. P. Fernandes, & P. E. Andersen (Eds.), *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* (pp. 341–366). Elsevier.
- Wein, R. O., Chandra, R. K., Leemans, C. R., & Weber, R. S. (2015). Disorders of the Head and Neck. In C. F. Brunnicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews, & R. E. Pollock (Eds.), *Schwartz's Principles of Surgery, 10e* (10th ed.). McGraw-hill.
- Wenig, B. M., & Cohen, J.-M. (2014). General Principles of Head and Neck Pathology. In L. B. Harrison, Roy B. Sessions, & M. S. Kies (Eds.), *Head and neck cancer : a multidisciplinary approach 4th* (4th ed.). Wolters Kluwer.
- Westra, W. H. (2009). The Changing Face of Head and Neck Cancer in the 21st Century: The Impact of HPV on the Epidemiology and Pathology of Oral Cancer. *Head and Neck Pathology*, 3(1), 78–81. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0100-y>
- Williams, P. M., Poh, C. F., Hovan, A. J., Ng, S., & Rosin, M. P. (2008). Evaluation of a suspicious oral mucosal lesion. *Journal (Canadian Dental Association)*, 74(3), 275–280.
- World Health Organization. (2022). *Cancer*. World Health Organization - Cancer Prevention. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2
- Yarbrough, Wendell G. Zanation, A., Patel, S., & Mehra, S. (2022). Head and Neck. In Courtney Townsend (Ed.), *SABISTON: TEXTBOOK OF SURGERY: THE BIOLOGICAL BASIS OF Standard Edition: 978-0-323-64062-6 MODERN SURGICAL PRACTICE, TWENTY FIRST EDITION* (21st ed., pp. 771–807). Elsevier.
- Young, B., & Heath, J. W. (2001). Tecidos epiteliais. In H. G. Burkitt, B. Young, & J. W. Heath (Eds.), *Wheater - Histologia Funcional* (Quarta). Guanabara Koogan.
- Zanoni, D. K., Patel, S. G., & Shah, J. P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Current Oncology Reports*, 21(6), 52. <https://doi.org/10.1007/S11912-019-0799-X>