

Pedro André Vasconcelos Marinho

Neoplasia de cabeça e pescoço: ocorrência de tumores primários múltiplos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2018

Pedro André Vasconcelos Marinho

Neoplasia de cabeça e pescoço: ocorrência de tumores primários múltiplos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2018

Pedro André Vasconcelos Marinho

Neoplasia de cabeça e pescoço: ocorrência de tumores primários múltiplos

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária, sob a orientação da Professora
Doutora Augusta Silveira e Professora Doutora Teresa
Sequeira

RESUMO

Têm-se verificado um aumento na incidência de tumores primários múltiplos (TPM), estes caracterizam-se pela existência de dois ou mais tumores primários com origem numa dada região. A cancerização em campo é uma teoria que explica o aparecimento de TPM. Fatores de risco como álcool e tabaco estão relacionados com o desenvolvimento deste campo. Outros fatores como o Vírus do Papiloma Humano (HPV) podem também estar envolvidos na origem de TPM. O aparecimento de TPM é uma das principais causas de morte em pacientes com cancro de cabeça e pescoço (CCP), deste modo é essencial proceder ao seu diagnóstico precoce para obter um melhor prognóstico.

Palavras-Chave: Neoplasias Primárias Múltiplas, Cancro de Cabeça e Pescoço, Vírus de Papiloma Humano, Cancerização em campo

ABSTRACT

There has been an increase in the incidence of multiple primary tumors (PMS), these are characterized by the existence of two or more primary tumors originating in a given region. Field cancerization is a theory that explains the appearance of PMS. Risk factors such as alcohol and tobacco are related to the development of this field. Other factors such as Human Papilloma Virus (HPV) may also be involved in the origin of PMS. The appearance of PMS is of the leading causes of death in patients with head and neck cancer (CCP), so it is essential to make an early diagnosis to obtain a better prognosis.

Keywords: Multiple Primary Neoplasms, Head and Neck Cancer, Human Papilloma Virus, Field Canceration.

DEDICATÓRIAS

Quero Dedicar esta Dissertação, ao meu Pai, Jorge, e à minha Mãe, Laura, que são os pilares do que hoje sou enquanto pessoa, nada disto seria possível sem eles, aos meus irmãos João e Liliana pelo amor e apoio constante. À minha namorada Joana que sempre me ajudou, aturou e apoiou incondicionalmente nesta etapa da minha vida, aos meus Avós João Vasconcelos, Augusta Vasconcelos, Esmeraldino Marinho e Albina Marinho que me ensinaram o valor da vida e que esta passa a correr. Aos meus amigos Pedro Valente, Ana Rosa, Rui Bastos, Hugo Silva e João Costa por me terem apoiado e ajudado em diversos momentos desta longa caminhada. Aos meus amigos de infância Gonçalo Madeira e Miguel Melo por sempre apoiarem e convencerem-me que era capaz. E por último ao meu fiel amigo Óscar que sempre me acompanhou nesta etapa.

“O Homem é do Tamanho do seu Sonho”.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer em especial às minhas orientadoras pelo incansável trabalho. A todos meus colegas e amigos que têm percorrido este árduo caminho comigo. E à Universidade Fernando Pessoa por me acolher nestes últimos cinco anos.

ÍNDICE

SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	3
I. INTRODUÇÃO	4
1. Pertinência	4
i. Neoplasias de cabeça e pescoço: definições, conceitos e epidemiologia	4
ii. Tumores primários múltiplos.....	6
2. Objetivo	7
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
III. DESENVOLVIMENTO/RESULTADOS	7
1. Epidemiologia	7
2. Fisiopatologia.....	8
3. Cancerização em campo	8
4. Diagnóstico.....	10
5. Plano de Tratamento.....	11
6. Prognóstico e qualidade de vida.....	12
IV. DISCUSSÃO.....	12
V. CONCLUSÃO:.....	13
VI. BIBLIOGRAFIA.....	14

SIGLAS, ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

CCP- Cancro(s) de Cabeça e Pescoço

CE- Carcinoma Espinocelular

CIS- Carcinoma *In situ*

EGFR- *Epidermal Growth Factor Receptor*

HPV- Vírus Do Papiloma Humano

TPM- Tumor(es) Primário(s) Múltiplo(s)

VEGFR- Inibidores do Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

I. INTRODUÇÃO

1. Pertinência

i. Neoplasias de cabeça e pescoço: definições, conceitos e epidemiologia

A neoplasia é definida como uma massa anormal de tecido resultante de um crescimento autônomo excessivo e desorganizado de um grupo de células (independente de fatores de crescimento e mecanismos reguladores presentes em tecidos normais, as estruturas formadas por este tipo de células diferem do esquema dos tecidos normais) (Damjanov, 2009; Heroui *et al.*, 2013). Esta proliferação celular persiste quando cessa o estímulo inicial de crescimento (Damjanov, 2009).

O tumor, sinónimo de neoplasia, pode ser de origem benigna ou maligna (cancro) tendo em conta o seu comportamento clínico (Damjanov, 2009; De Abreu *et al.*, 2014). As neoplasias benignas, no geral, apresentam um bom prognóstico enquanto que as malignas demonstram um prognóstico desfavorável e podem ser letais (Damjanov, 2009). Além disso os dois tipos de tumores apresentam diferenças a nível do crescimento e aparência tanto macroscópica como microscópica (Damjanov, 2009; Abbas, Kumar & Fausto, 2010).

No que toca ao crescimento, os tumores benignos evoluem de forma lenta e expansiva (mantêm-se no local inicial da proliferação celular), enquanto os malignos desenvolvem-se de forma rápida e invasiva (a proliferação dissemina-se para outras regiões e órgãos) (Damjanov, 2009; Abbas, Kumar & Fausto, 2010). Quanto à aparência física, os mesmos diferem nos seguintes itens:

- (1) superfície externa, geralmente a dos benignos é regular e a das neoplasias malignas é irregular;
- (2) existência de cápsula, está presente por via de regra nas neoplasias benignas mas não nas malignas;
- (3) em corte histológico transversal, onde é possível observar a estrutura dos tumores a partir de análise microscópica, que é homogéneo para as neoplasias benignas e variável no que toca aos cancros;
- (4) cor, uniforme nas benignas e variável nas neoplasias malignas;

- (5) diferenciação celular, enquanto que nas neoplasias benignas esta é semelhante à do tecido inicial (sendo praticamente impossível detetar um tumor quando se analisa uma destas células individualmente), nos cancros existe uma variedade significativa no grau de diferenciação;
- (6) núcleo celular, de forma e tamanho normal nos benignos e atípicos nas células cancerígenas;
- (7) número de mitoses, insignificantes nas neoplasias benignas mas numerosas e anormais nas malignas (Damjanov, 2009; Abbas, Kumar & Fausto, 2010).

O cancro de cabeça e pescoço (CCP), posicionado como o sexto cancro mais comum a nível mundial, engloba uma variedade de neoplasias malignas localizadas em diferentes estruturas anatómicas da cabeça e pescoço (Curado & Hashibe, 2009; Santos & Teixeira, 2011; Ndiaye *et al.*, 2013; Walden & Aygun, 2013):

- (1) cavidade oral que engloba língua, soalho da boca, vestíbulo, processos alveolares, palato duro, palato mole, úvula, trígono retromolar e região jugal;
- (2) cavidade nasal;
- (3) faringe e laringe;
- (4) lábios;
- (5) seios perinasais;
- (6) glândulas salivares;
- (7) pele (Curado & Hashibe, 2009; Santos & Teixeira, 2011; Ndiaye *et al.*, 2013; Walden & Aygun, 2013).

Este cancro apresenta uma taxa de incidência anual superior a 550,000 novos casos e uma taxa de mortalidade superior a 300,000 mortes por ano (Ndiaye *et al.*, 2013; WHO, 2014). Quanto a prevalência, no que diz respeito ao género, o mesmo é mais relevante no sexo masculino, com uma relação de 2:1 a 4:1 (WHO, 2014). Os agentes carcinogéneos têm um papel importante na promoção do cancro oral e dividem-se em:

- (1) químicos: produtos da pirólise do tabaco, álcool, etc.
- (2) físicos: as radiações (X, gamma, etc.).
- (3) biológicos: agentes infecciosos (vírus), hormonas, inflamações crónicas e o stress oxidativo (Morita *et al.*, 2010; Santos & Teixeira, 2011).

O desenvolvimento do CCP está associado a certos fatores de risco, entre os quais, o consumo de álcool e tabaco e a exposição a determinados tipos de vírus como o Vírus Do Papiloma Humano (HPV) (Ndiaye *et al.*, 2013; WHO, 2014).

ii. Tumores primários múltiplos

Os tumores primários múltiplos (TPM) são caracterizados por dois ou mais tumores primários no mesmo indivíduo, que tiveram origem numa certa região primária ou tecido, e que não são uma extensão, uma recidiva ou metástase do tumor original (Soerjomataram & Coebergh, 2009; Jena *et al.*, 2016; Vogt *et al.*, 2017). Estes podem ocorrer no mesmo tecido ou órgão assim como em diferentes regiões do corpo humano (Jena *et al.* 2016, ACS, 2009; Soerjomataram & Coebergh, 2009). Os TPM podem ser divididos em:

- (1) síncronos, onde os cancros ocorrem ao mesmo tempo (não existe uma regra geral em que o segundo cancro primário ocorre, este pode aparecer 3, 6 meses ou mesmo 1 a 2 anos após o primeiro);
- (2) metácronos, quando o segundo tumor principal ocorre após o período síncrono (2 anos) (Soerjomataram & Coebergh, 2009; Chung *et al.*, 2013; Vogt *et al.*, 2017).

Distinguir um novo tumor primário de tumores recorrentes e metástases por vezes pode ser difícil e, conseqüentemente, levar a erros de classificação especialmente em regiões, como os CCP, que partilham a mesma morfologia (Daher *et al.*, 2018; Patrucco & Aramendi, 2016; Soerjomataram & Coebergh, 2009).

O local mais comum de ocorrência destas neoplasias é a língua, mais especificamente o dorso, seguido pelo pavimento da boca. O lábio é o terceiro local mais comum enquanto que a mucosa jugal e o palato apresentam uma taxa de incidência mais baixa (Santos & Teixeira, 2011; Bagan, Sarrion & Jimenez, 2010). Os TPM surgem predominantemente em pacientes do género masculino com mais de 50 anos (Ko *et al.*, 2016; Santos & Teixeira, 2011; Silva, *et al.*, 2011). O tabagismo, o consumo de álcool, a má higiene oral, a candidíase crónica e o HPV são os principais fatores de risco associados à incidência destas neoplasias (Santos & Teixeira, 2011; Chung *et al.*, 2013; Jin *et al.*, 2013; Lopes *et al.*, 2015). Relativamente ao lábio, a exposição solar é também um risco a ter em conta (Santos & Teixeira, 2011; Kadunc *et al.*, 2012).

Após exposição prolongada aos fatores acima mencionados, verificam-se interações entre os agentes cancerígenos e as células dando início ao processo de mutação cancerígena do ácido desoxirribonucleico (ADN), provocando danos irreversíveis (Santos & Teixeira, 2011; Jin *et al.*, 2013; Deganello *et al.*, 2013).

2. Objetivo

Será realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema “Neoplasia de cabeça e pescoço: ocorrência de tumores primários múltiplos”. Procurar-se-á entender o motivo de aparecimento dos TPM, como acontecem, quais são as populações de risco, as formas de tratamento e o seu prognóstico.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta dissertação, foi realizada uma revisão da literatura com recurso às bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *B-on* e *Google Scholar*. Foram também consultados livros, dissertações e outras publicações fidedignas. As seguintes expressões foram utilizadas como palavras chave: “Cancro de Cabeça e Pescoço”, “Vírus Papiloma Humano (HPV)”, “Tumores Primários Múltiplos (TPM)”, “Cancro Oral”, “Carcinoma Espinocelular (CE)”, “P53”, “Segundos Tumores Primários” e “Cancerização em Campo”. Para limitar os resultados obtidos nas pesquisas ao tema proposto, efetuaram-se várias combinações entre os termos de pesquisa acima mencionados. Nesta revisão foram incluídos artigos científicos publicados entre 2008 e 2018, com preferência para artigos datados dos últimos cinco anos. Os critérios de inclusão restringiram a pesquisa a apenas artigos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, com um intervalo de publicação de entre 2008 a 2018. Em fases iniciais, a seleção dos artigos era realizada baseada no título e resumo dos mesmos. Rejeitando todos os que divergiam significativamente do tema a abordar. Os critérios de exclusão foram definidos através da avaliação do conteúdo integral de todos os artigos e também da leitura da introdução e conclusão, resultando num total de cento e três artigos.

III. DESENVOLVIMENTO/RESULTADOS

1. Epidemiologia

Segundo Chen (2016) a incidência mundial anual de TPM é aproximadamente 5%, tendo em conta que cerca de 17% dos 5% ocorrem na cavidade oral. Os TPM ocorrem

principalmente na região de cabeça e pescoço, esôfago e pulmões. Os pulmões são o local mais afetado por estas patologias com cerca de 31%, seguido pela cavidade oral com uma taxa de incidência de 17% (Chen *et al.*, 2016).

Segundo Ko, os TPM ocorreram em 48 dos 394 pacientes estudados (43 homens e 5 mulheres, ou seja, 12.2%). O tempo médio entre o primeiro tumor e os seguintes é de 35 a 37 meses. A idade média dos 48 pacientes é de 55 ± 9.4 anos e 45 (93.8%) das ocorrências de TPM dos pacientes surgiram na cavidade oral (Ko *et al.*, 2016).

2. Fisiopatologia

Fatores como o consumo de álcool, tabaco assim como estilos de vida considerados de risco são possíveis de controlar. A genética, alterações imunitárias e tratamento de antigos cânceros (radioterapia e quimioterapia), são alguns dos vários fatores impossíveis de controlar que podem levar ao desenvolvimento de tumores primários múltiplos (Ng & Travis, 2008; Oeffinger *et al.*, 2013; Heroiu *et al.*, 2013; Lopes *et al.*, 2015).

Os TPM de cabeça e pescoço não são acontecimentos raros. Com o aumento da esperança média de vida das populações, verifica-se também um aumento do número de pacientes a desenvolver este tipo de patologias (Heroiu *et al.*, 2013, Moitry *et al.*, 2017). Pacientes com CCP possuem um maior risco de desenvolver um segundo tumor primário (Sabharwal *et al.*, 2014; Lopes *et al.*, 2015). A cancerização em campo é considerada a principal hipótese responsável pela recorrência de CCP e desenvolvimento de TPM (Olivero, 2018; Simple *et al.*, 2015; Sabharwal *et al.*, 2014).

3. Cancerização em campo

O termo “cancerização em campo” surgiu em 1953 por Slaughter *et al.* Durante a investigação do tecido circundante de tumores nas vias aerodigestivas, este verificou que o tecido possuía certos marcadores genéticos pré-neoplásicos que poderiam evoluir, eventualmente, para uma reincidência local ou para surgimento de TPM (Simple *et al.*, 2015; Martins, 2017). A longa exposição de agentes carcinogénicos na região aerodigestiva produz alterações na mucosa, (a nível celular e genético), aumentando o risco de ocorrer displasia e a sucessiva cancerização da região (Sabharwal *et al.*, 2014; Simple *et al.*, 2015; Martins, 2017).

A nível celular, a cancerização em campo pode ser explicada através de dois modelos.

O modelo policlonal: defende que as alterações e mutações ocorrem em múltiplas localizações, devido a uma longa e contínua exposição a agentes carcinogénicos, originando assim TPM ou lesões de origem independente.

Por outro lado, o modelo monoclonal estabelece que as células cancerígenas do primeiro tumor primário migram e desenvolvem-se em diferentes localizações do campo. Neste modelo os TPM partilham a mesma origem celular (Mohan & Jagannathan, 2014; Sabharwal *et al.*, 2014; Simple *et al.*, 2015; Martins, 2017).

A nível genético existe um modelo de progressão da cancerização em campo tendo em conta que a transformação do epitélio normal para um canceroso é um processo gradual. Este modelo é baseado em estudos científicos que corroboram a relação entre as alterações genéticas e a progressão histológica do CCP. As mutações no gene TP53 (17p) são consideradas como a primeira etapa que dão início a todo um processo de cancerização. Estas células iniciadas proliferam-se em pequenos aglomerados celulares clonais e, com contínuas proliferações, evoluem para fragmentos. O fragmento por ações subsequentes de alterações genéticas nas regiões 3p,9p,8p e 18p do cromossoma, evolui para um campo que com o passar do tempo irá substituir o tecido normal. Futuras mutações no gene 11q13 estão associadas na transformação do campo num carcinoma *in situ* (CIS). As perdas e ganhos do gene TP53 (17p13.1) estão descritas como sendo um fator em comum entre tumores primários e TPM (Mohan & Jagannathan, 2014; Simple *et al.*, 2015; Martins, 2017).

A estirpe 16 do HPV é considerada um agente causador em quase 50% dos casos de cancro orofaríngeo em pacientes sem fatores de risco aparentes, especialmente quando estes se localizam na base da língua e no trígono retromolar. As estirpes 18, 31 e 33, apesar de serem raras, também são responsáveis por causar CCP (Guidi, Codecà & Ferrari, 2018; Martins, 2017; Doherty, 2015). Vários estudos concluem que a cancerização em campo não ocorre nas neoplasias HPV-positivas. Esta conclusão pode ser um dos principais motivos para que um carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço HPV-positivo apresente um melhor prognóstico que o de HPV-negativo (Martins & Zagalo, 2016; Martins, 2017; Gabusi *et al.*, 2017).

4. Diagnóstico

A experiência e conhecimento do clínico referente ao diagnóstico é um dos fatores mais importantes ao longo deste processo. A biópsia de tecido e a avaliação histopatológica deve-se manter como o “*Gold Standard*” no diagnóstico de cancro oral. É possível obter-se células individuais, através da citologia oral, que poderão ser estudadas usando citomorfometria e análise molecular. Por outro lado, podem ser usados outros métodos mais simples de avaliação como o azul de toluidina. (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Martins, 2017). As técnicas moleculares de diagnóstico são sensíveis na detecção de diferenciações benignas, displasias e alterações malignas, assim como na identificação de áreas de displasia ou fases iniciais de CE, que as quais não eram possíveis detetarem-se olho nú (Fedele, 2009).

Azul de toluidina: é o corante mais utilizado na detecção de lesões orais pré-malignas e carcinomas espinocelulares orais (Carreras-Torras & Gay-Escoda, 2015; Martins, 2017). Este composto realça os ácidos nucleicos tal como o ADN e RNA, e a sua utilização remonta a várias décadas, como um corante auxiliar na identificação de alterações na mucosa, tal como para auxiliar na demarcação da extensão de lesões potencialmente malignas, antes da sua eventual excisão (Fedele, 2009).

Autofluorescência tecidual: é uma técnica utilizada para facilitar a visualização e seguimento de cancro e lesões preneoplásicas orais. Consiste na iluminação das lesões suspeitas com a ajuda de um feixe de luz monocromático, excitando os fluoróforos endógenos tornando os tecidos fluorescentes. As modificações celulares resultam na alteração da concentração de fluoróforos, que levam a uma perda de fluorescência. Essas diferenças são observadas no espectro de autofluorescência de tecidos saudáveis, rondando os 500nm em comparação a lesões malignas que se situam entre 635 a 705nm (Awan, Morgan & Warnakulasuriya, 2011).

Citologia exfoliativa:

A citologia exfoliativa consiste numa avaliação microscópica de células epiteliais, através de um processo de fixação e coloração. É um método de diagnóstico simples, não invasivo, indolor e de razoável satisfação dos pacientes (Kazanowska, Hałóń & Radwan-Oczko, 2014). Esta técnica é baseada na fisiologia do epitélio. Um epitélio normal sem patologias é exposto a uma exfoliação regular, mas na presença de uma doença benigna ou de transformação epitelial maligna, causa uma perda de adesão celular, que por sua vez, permite a coleção de células para análise microscópica. Nestas são evidenciadas

alterações morfológicas das células, resultantes de anomalias moleculares (Verma *et al.*, 2015).

5. Plano de Tratamento

As terapias para os CCP dependem dos estádios dos mesmos e variam com a suas localizações. De forma geral, os cancros em fase inicial são tratados com apenas uma terapia, excisão ou radioterapia cirúrgica. Os tumores com o estágio avançado como por exemplo os estágios III e IV são tratados por terapias combinadas, cirurgia e radioterapia pós-operatória, ou quimioterapia/ radioterapia (Doherty, 2015; Santos & Teixeira, 2011). Os tratamentos destes tumores dividem-se em dois tipos: local e sistêmicos. Nos tratamentos locais incluem a cirurgia, terapia de radiação (como a terapia fotodinâmica), abordagens ablativas, tratamentos com radiofrequência e criocirurgias. Os tratamentos sistêmicos dividem-se em quimioterapia (inclui a quimioterapia hormonal e a terapia direcionada molecularmente) e também a terapia biológica (que por sua vez engloba a imunoterapia). Estes tratamentos são usados frequentemente em combinação e os agentes de cada categoria podem atuar por diversos mecanismos (Kasper *et al.*, 2015).

Terapia cirúrgica: O principal objetivo desta terapia é alcançar a cura oncológica. Para realizar este tratamento pressupõe-se que o tumor está confinado ao órgão de origem ou ao órgão e região do nódulo linfático regional. Nos pacientes em que os tumores primários não são ressecáveis com as margens cirúrgicas negativas, os mesmos são considerados inoperáveis (Charles *et al.*, 2015).

Radioterapia: A radioterapia utiliza radiações ionizantes no tratamento de tumores. Esta terapia é recomendada nos CCP em estádios iniciais, altura em que os resultados são sobreponíveis aos da terapia cirúrgica, e em estádios avançados considerados irressecáveis, ou pode ser utilizada como uma terapia de preservação do órgão (Santos & Teixeira., 2011).

Quimioterapia: A quimioterapia consiste no uso de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, para tratar as neoplasias malignas. É o principal tratamento para patologias do sistema hematopoético e para tumores sólidos, que apresentem ou não metástases regionais ou à distância (INCA, 2008; Santos & Teixeira, 2011).

Imunoterapia: Apesar de haver progressos nas formas de tratamento convencionais tais como a cirurgia, a radioterapia e/ou a quimioterapia, o prognóstico dos pacientes com CCP em estádios avançados (III/IV) continua a ser adverso devido a recorrência loco-regional. A imunoterapia pretende através de substâncias dirigidas, como por exemplo, o anticorpo monoclonal do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), os inibidores do recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e os inibidores da via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, proporcionar ao paciente qualidade de vida e minimizar os efeitos adversos adquiridos das outras terapias convencionais (Matta & Ralhan, 2009; Ishii, Tanaka & Masuyama, 2015).

6. Prognóstico e qualidade de vida

O diagnóstico e tratamento precoce dos TPM é crítico para melhorar o prognóstico geral destes pacientes, apesar de ser detetado em fases iniciais, o prognóstico dos pacientes que contraem TPM é pior do que aqueles que apenas contraem um tumor. (Patrucco & Aramendi, 2016).

O aparecimento de um TPM diminui significativamente a sobrevivência dos pacientes. Apesar das técnicas de tratamento mais recentes apresentarem uma maior eficácia, o TPM é das principais causas de morte em pacientes com CCP (Cadoni *et al.*, 2017, González-Botas, Vázquez & Barro., 2016; Gan *et al.*, 2013).

IV. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas apesar de haver progressos científicos quer no diagnóstico como no tratamento destas patologias, os TPM continuam a ser uma das principais causas de morte nos pacientes com CCP (Lopes *et al.*, 2015; Ryser *et al.*, 2016).

A cancerização em campo é a teoria aceite pela comunidade científica para explicar a ocorrência de TPM (Guidi, Codecà & Ferrari, 2018; Gabusi *et al.*, 2017).

Os fatores de risco como o tabaco e álcool são os principais agentes que levam a uma cancerização em campo do epitélio das vias aerodigestivas, conduzindo a um aumento da probabilidade de contrair um TPM (Jain *et al.*, 2013; Ryser *et al.*, 2016). Os pacientes com maior risco de contrair TPM são os que possuem CCP devido à maior fragilidade

genética e celular causada pelo primeiro cancro principal e pelo consumo contínuo destes agentes de risco, que potencializam surgimento de TPM (Matsui *et al.*, 2018, Wang, 2016).

A radioterapia pode ser também um fator de risco para o desenvolvimento de TPM, pois esta não afeta apenas o tumor, mas também toda a região envolvente já fragilizada pelo mesmo (Patrucco & Aramendi, 2016; Ryzer *et al.*, 2016).

Alguns pacientes que não têm os hábitos de risco também desenvolvem estes TPM, isto explica-se por fatores como a idade, o sexo, a tendência e a fragilidade genética ou a alteração do gene TP53 responsável pela proteína p53 que por sua vez atua na supressão de células malignas (Lopes *et al.*, 2015; Patrucco & Aramendi, 2016).

O HPV é a principal causa de CCP em pacientes que não estão sujeitos nem se enquadram nos fatores de risco acima mencionados, porém verifica-se que não ocorre uma cancerização em campo nestes tumores. Desta forma estes estão confinados ao local. Após a avaliação de diversos estudos conclui-se que os tumores HPV positivos têm melhor prognóstico que os de HPV negativos, devido à menor probabilidade de desenvolver um TPM (Gabusi *et al.*, 2017; Martins & Zagalo, 2016).

Como em todos os tumores, o seu diagnóstico precoce é essencial para um bom prognóstico e assim proporcionar ao paciente um melhor tratamento de TPM (Matsui *et al.*, 2018; Lopes *et al.*, 2015).

V. CONCLUSÃO:

Com o aumento da incidência dos TPM, é importante entender os mecanismos que lhes antecedem (cancerização em campo), identificar os hábitos de risco alertando para os mesmos e proceder a vigilâncias mais rigorosas aos pacientes que possuem CPP. Desta forma é possível obter um diagnóstico precoce, e melhorar o prognóstico de TPM nestes pacientes.

VI. BIBLIOGRAFIA

Abbas, A., Kumar, V. & Fausto, N. (2010). *Robbins & Contrin – Patologia: Bases Patológicas das doenças*. Nova Iorque, Elsevier.

American Cancer Society (ACS) (2009). Multiple Primary Cancers. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cancer.org/content/cancer/en/search.html?q=Special%20Section%20Multiple%20Primary%20Cancers>>. [Consultado em 15/05/2018].

Awan, K. H., Morgan, P. R. & Warnakulasuriya, S. (2011). Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Elsevier Ltd, 40(7), pp. 541–544.

Bagan, J., Sarrion, G. & Jimenez, Y. (2010). Oral Cancer: clinical features. *Oral Oncol.*, 46 (6), pp. 414-417.

Cadoni, G. *et al.* (2017). Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 37(6), pp. 458–466.

Carreras-Torras, C. & Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(3), pp. e305–e315.

Charles, B. F. *et al.* (2015). Schwartz's Principles of Surgery. In Schwartz's Principles of Surgery. 10a, pp. 1309–1340.

Chen, T. *et al.* (2016). Risk of second primary cancers after malignant mesothelioma and vice versa. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd, 379(1), pp. 94–99.

Chung, C *et al.* (2013). Risk factors for second primary neoplasia of esophagus in newly diagnosed head and neck cancer patients: a case–control study, *BMC Gastroenterology*, 13(154), pp. 1-9.

Curado, M. P. & Hashibe, M. (2009). Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer, *Curr Opin Oncol*, 21(1), pp. 194-200.

Daher, T. *et al.* (2018). Combined human papillomavirus typing and TP53 mutation analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, 40(6), pp. 1109–1119.

- Damjanov, Ivan. (2009). *Pathology Secrets, Third Edition*. Philadelphia, Mosby Elsevier.
- De Abreu, F. B., Schwartz, G. N., Wells, W. a., & Tsongalis, G. J. (2014). Personalized therapy for breast cancer. *Clin Genet*, 86, pp. 62–67.
- Deganello, A. *et al.* (2013). Risk factors for multiple malignancies in the head and neck. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, 149(1), pp. 105–111.
- Doherty, G. (2015). CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery. (B. Belvel & P. Boyle, Eds.) (14a). United States.
- Fedele, S. (2009). Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head & Neck Oncology*, 1, pp.1-5.
- Gabusi, A. *et al.* (2017). Oral field cancerization: History and future perspectives. *Pathologica*, 109(1), pp. 60–65.
- Gan, S. J., *et al.* (2013). Incidence and Pattern of Second Primary Malignancies in Patients with Index Oropharyngeal Cancers versus Index Non-oropharyngeal Head and Neck Cancers. *Cancer*, 119(14), pp. 2593-2601.
- Guidi, A., Codecà, C. & Ferrari, D. (2018). Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Medical Oncology*. Springer US, 35(3), pp. 1–12.
- Heroiu Cataloiu, A.-D., Danciu, C. E. & Popescu, C. R. (2013). Multiple cancers of the head and neck. *Mædica*, 8(1), pp. 80–5.
- Herranz González-Botas, J., Varela Vázquez, P. & Vázquez Barro., C. (2016). Second primary tumours in head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, 67(3), pp. 123–129.
- Ko, H.-H. *et al.* (2016). Factors influencing the incidence and prognosis of second primary tumors in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*. Wiley-Blackwell, 38(10), pp. 1459–1466.
- Ishii, H., Tanaka, S. & Masuyama, K. (2015). Therapeutic strategy for cancer immunotherapy in head and neck cancer. *Advances in Cellular and Molecular Otolaryngology*, 3(1), p. 27690.

Jain, K. S. *et al.* (2013). Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: Risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer*, 119(10), pp. 1832–1837.

Kadunc, B., *et al.* (2012). *Tratado de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e Laser*. Rio de Janeiro: Elsevier.

Kasper, D. L. *et al.* (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Estados Unidos da América, McGraw-Hill Education.

Kazanowska, K., Halon, A. & Radwan-Oczko, M. (2014). The role and application of exfoliative cytology in the diagnosis of oral mucosa pathology - contemporary knowledge with review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23(2), pp. 299-305.

Heroiu, A., Danciu, C. E. & Popescu, C. R. (2013). Multiple Cancers of the Head and Neck, *MAEDICA- a Journal of Clinical Medicine*, 8(1), pp. 80-85.

Howe, H. L. (2003) *A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States*. New Jersey, North American Association of Central Cancer Registries.

INCA. (2008). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. *Inca*, (3), pp. 624.

Jena, A. *et al.* (2016). Multiple primary cancers: An enigma, *South Asian Journal of Cancer*, 5(1), pp. 29-32.

Jin, L. *et al.* (2013). Genetic variants in p53-related genes confer susceptibility to second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of head and neck. *Carcinogenesis*, 34(7), pp. 1551–1557.

Leemans, C. R., Snijders, P. J. F. & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular landscape of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group, 18(5), pp. 269–282.

Lopes, M. L. D. de S. *et al.* (2015). Multiple Second Primary Oral Squamous Cell Carcinomas in a Nonsmoker and Nondrinker Woman: Case Report and Review of the Literature. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(4), pp. 322–328.

Matsui, T. *et al.* (2018). Detection of Second Primary Malignancies of the Esophagus and Hypopharynx in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 3(4), pp. 263–267.

Martins, G. & Zagalo, C. (2016). Cancerização em campo e HPV em neoplasias orofaríngeas: Haverá relação?. [Em linha]. Disponível em <<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/19447>> [Consultado em 08/09/2018]

Martins, R. C. (2017). Cancerização Em Campo: Conceito e implicações clínicas no carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. [Em linha]. Disponível em <<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/19787>> [Consultado em 06/09/2018].

Matta, A. & Ralhan, R. (2009). Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck Oncology*, 1, p. 6.

Mohan, M. & Jagannathan, N. (2014). Oral field cancerization: An update on current concepts. *Oncology Reviews*, 8(1), pp. 13–19.

Moitry, M. *et al.* (2017). Development of a model to predict the 10-year cumulative risk of second primary cancer among cancer survivors. *Cancer Epidemiology*. Elsevier Ltd, 47, pp. 35–41.

Morita, M. *et al.* (2010). Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: Epidemiology, clinical findings, and prevention. *International Journal of Clinical Oncology*, 15(2), pp. 126–134

Ng, A. & Travis, L. B. (2008). Second Primary Cancers: An Overview. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 22(2), pp. 271–289.

Ndiaye, C. *et al.* (2013). The role of human papillomavirus in head and neck cancer in Senegal, *Infectious Agents and Cancer*, 8(14), pp. 1-5.

Oeffinger, K. C. *et al.* (2013). Solid Tumor second primary neoplasms: Who is at risk, what can we do? *Seminars in Oncology*, 40(6), pp. 676–689.

Olivero, C. *et al.* (2018). HPV-induced field cancerisation: Transformation of adult tissue stem cell into cancer stem cell. *Frontiers in Microbiology*, 9(MAR), pp. 1–8.

Patrucco, M. S. & Aramendi, M. V. (2016). Prognostic impact of second primary tumors in head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Berlin Heidelberg, 273(7), pp. 1871–1877.

Ryser, M. D. *et al.* (2016). Quantifying the dynamics of field cancerization in tobacco-related head and neck cancer: A multiscale modeling approach. *Cancer Research*, 76(24), pp. 7078–7088.

Santos, L. S. & Teixeira, L. M. (2011). *Oncologia Oral*. Lousã, LIDEL- Edições Técnicas, Lda.

Schlieve, T., Heidel, R. E. & Carlson, E. R. (2016). Second Primary Head and Neck Cancers After Non-Head and Neck Primary Cancers. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Elsevier Ltd, 74(12), pp. 2515–2520.

Slaughter, D. P., Southwick, H. W. & Smejkal, W. (1953). Field Cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium: CSlaughter, D. P., Southwick, H. W., & Smejkal, W. (1953). Field Cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium: Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer*, 6, pp. 963–968.

Simple, M. *et al.* (2015). Cancer stem cells and field cancerization of Oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 51(7), pp. 643–651.

Silva, S. *et al.* (2011). Avances and applications of oral cancer basic research. *Oral Oncol.*, 47 (9), pp: 783-791.

Soerjomataram, I. & Coebergh, J. W. (2009). *Cancer Epidemiology*. Nova Iorque, Mukesh Verma.

Verma, R. *et al.* (2015). Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: A cytomorphometric analysis. *Dental Research Journal*, 12 (1), pp. 83-88.

Vogt, A. *et al.* (2017). Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review, *ESMO Open*, 2(1), pp. 1-12.

Walden, M. J. & Aygun, N. (2013). Head and Neck Cancer, *Semin Roentgenol*, 48(1), pp. 75-86.

Wang, W. L. *et al.* (2016). Human papillomavirus infection on initiating synchronous esophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 126(5), pp. 1097–1102.

World Health Organization. (2014). Locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/cancer/en/>. [Consultado em 23/03/2018].