

Helga Maria Steig Ramalho

Imunoterapia: Novo paradigma para tratamento de cancro oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2016

Helga Maria Steig Ramalho

Imunoterapia: Novo paradigma para tratamento de cancro oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2016

Helga Maria Steig Ramalho

Imunoterapia: Novo paradigma para tratamento de cancro oral

A aluna

(Helga Ramalho)

“Projecto de Pós-graduação apresentado
à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária.”

RESUMO

O cancro oral é uma neoplasia maligna relativamente frequente, sendo por isso responsável por uma taxa de mortalidade elevada. Em particular, o carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente das neoplasias malignas da cavidade oral, estando claramente associada a factores de risco como o tabaco, o consumo de álcool e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Actualmente, no mundo ocidental, observa-se um aumento na incidência do cancro da língua que parece estar relacionado com infecções pelos vírus HPV.

Tendo em conta os fenómenos associados à cancerização da mucosa oral e a progressão do mesmo, este trabalho tem como função a pesquisa de possíveis alternativas de tratamentos, nomeadamente a imunoterapia, com a utilização de anticorpos monoclonais, terapia de vacinas, terapia de transferência adoptiva de células T, entre outras, uma vez que nem sempre os tratamentos convencionais como a quimioterapia, radioterapia, ou tratamento cirúrgico se revelam completamente eficazes.

Contudo, existe uma carência de protocolos definidos, sendo a imunoterapia ainda uma terapêutica a evoluir, por isso esta monografia pretende fazer uma revisão sobre o “estado da arte” deste tema tão complexo, com base em literatura de vários autores ao longo desta última década. Este trabalho pretende mencionar novos alvos terapêuticos que permitem desenhar terapêuticas mais dirigidas e, eventualmente, com menos efeitos adversos. A utilização por exemplo do cetuximab (anti-EGFR), que na prática clínica é já uma realidade.

Palavras-chave: Cancro oral; carcinoma espinocelular; radioterapia; quimioterapia; imunoterapia; anticorpos monoclonais; antigénios tumorais; cetuximab; inibidores de *checkpoints*; terapia de vacinas; células T.

ABSTRACT

Oral cancer is a relatively common malignant neoplasia and is therefore responsible for a high mortality rate. In particular, squamous cell carcinoma is the most common histological type of malignant neoplasms of the oral cavity and are clearly associated with risk factors such as tobacco, alcohol and infection with the human papilloma virus (HPV). Currently, in the Western world, there is an increased incidence of tongue cancer that seems to be related to infection with HPV.

Taking into account the phenomena associated with canceration of the oral mucosa and the progression thereof, this work has the function of to do an update treatment alternatives, such as the immunotherapy with the use of monoclonal antibodies, vaccine therapies, adoptive T cell therapy, among others, since not always the conventional treatments such as chemotherapy, radiotherapy or surgical treatment is quite effective show.

However, there is a lack of defined protocols, and immunotherapy still a therapeutic evolving science, so this monograph also aims to revises some, based on literature by several authors over the last decade. This work intends to mention new therapeutic targets that allow the design of more targeted therapies and possibly with fewer side effects. Use for example of cetuximab (anti-EGFR), which in clinical practice is already a reality.

Keywords: Oral cancer; squamous cell carcinoma; radiotherapy; chemotherapy; immunotherapy; monoclonal antibodies; tumor antigens; cetuximab; *checkpoints* inhibitors; vaccine therapies; T cells.

DEDICATÓRIA

Este item é fundamental para mim. Uma homenagem de gratidão especial aos meus pais, irmão e namorado, que de todas as formas, são insubstituíveis.

Dedico assim este trabalho aos meus pais pelo carinho, amor, força, ajuda e compreensão pelos momentos menos bons que tive ao longo destes 5 anos.

Ao meu irmão André, que presente ou ausente esteve sempre comigo em coração.

Ao Bruno, pessoa maravilhosa, por ser o meu pilar transmitindo-me imensa força e carinho. Obrigada por todo o teu amor. À sua família agradeço de igual modo.

Um agradecimento muito especial à minha avó materna que vive na Noruega, que apesar da distância o apoio e o amor estiveram sempre comigo. Obrigada também a toda a família da Noruega.

À minha tia Chica, que infelizmente não consegui ter presente para me ver concluir esta importante etapa da minha vida.

À Tite, uma pessoa de extrema importância para mim, que me deu muito apoio durante estes anos que estive no Porto.

“A verdade é que todo o mundo te vai magoar. Tu apenas tens que encontrar aqueles pelos quais vale a pena sofrer.”

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento profundo a todos os professores pelos conhecimentos, amizade e auxílio adquiridos ao longo do curso. Agradecimento também por me terem enriquecido a paixão que eu tinha pela medicina dentária.

Ao meu orientador, Ex.^{mo} Sr. Dr. Carlos Palmeira expresso também o meu profundo e sincero agradecimento por toda a ajuda e disponibilidade ao me apoiar na concretização deste projecto.

Pretendo também e para finalizar, agradecer aos meus amigos que estiveram presentes nesta importante etapa da minha vida, nomeadamente: Joana Pereira, Mariana Nunes minha binómia, Luísa, Carine, André, Ana Sofia, Joana, Sara, Catarina, Daniela. Obrigada pela amizade verdadeira.

ÍNDICE

Índice de figuras	XII
Índice de tabelas	XIII
Siglas e abreviaturas	XV
I.Introdução	1
II.Desenvolvimento	3
2.1. Metodologia	3
2.2. O Cancro: definição	4
2.3. O cancro oral	5
2.4. Epidemiologia	6
2.5. Etiologia e factores de risco	8
2.6. Sinais/ Sintomas	9
2.7. Cancro oral e as suas formas de apresentação	10
2.8. Modalidades terapêuticas	16

i.	Tratamento cirúrgico	17
ii.	Radioterapia	18
iii.	Quimioterapia	21
2.9. Complicações associadas ao tratamento do cancro oral		25
i.	Osteorradionecrose	26
ii.	Reabilitação em áreas irradiadas	29
iii.	Mucosite oral	31
3.0. Imunoterapia		35
3.1. Terapias alvo		39
i.	Anticorpos monoclonais	40
ia.	Inibidores de EGFR	41
ib.	Inibidores de VEGFR	43
ic.	Inibidores da via PI3K-Akt-mTOR	44

3.2. Terapias para estimular o sistema imunitário	45
i. Terapias de vacinas	46
ii. Terapias de transferência adotiva de células T	50
iii. Inibidores de <i>Checkpoints</i>	50
3.3. Vírus oncolíticos	54
3.4. Estratégias futuras	54
3.5. Complicações associadas à imunoterapia do cancro oral	55
III. Conclusão	56
IV. Bibliografia	58
Anexos	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Úlcera maligna do lábio inferior, Lesão exofítica	12
Figura 2. Radioterapia a doentes de cabeça e pescoço (protecção e fixação)	19
Figura 3. Gastrostomia endoscópica percutânea	34
Figura 4. O passado, o presente e o futuro da conexão entre imunoterapia e o tratamento do cancro da cabeça	67
Figura 5. <i>Checkpoints</i> regulam diferentes componentes na evolução de uma resposta imune	68
Figura 6. Ensaio clínico de imunoterapia actualizados de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço	69

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características das células malignas e resposta biológica associada à transformação maligna	5
Tabela 2. Lesões potencialmente malignas	10
Tabela 3. Apresentações clínicas do cancro da cavidade oral	11
Tabela 4. Princípios fundamentais das biopsias	13
Tabela 5. Classificação por estádios e caracterização da neoplasia	14
Tabela 6. Estádios/ Terapêutica	16
Tabela 7. Diferentes planeamentos de radioterapia	20
Tabela 8. Protocolo de reabilitações após terapia	23
Tabela 9. Algoritmo de actuação no cancro da cavidade oral	24
Tabela 10. Complicações associadas ao tratamento cirúrgico	25

Tabela 11. Complicações associadas ao esvaziamento cervical	25
Tabela 12. Complicações associadas à radioterapia	26
Tabela 13. Factores que para além da radioterapia podem estar associados à ORN	27
Tabela 14. Cuidados gerais e orais a ter antes, durante e após tratamento com radioterapia	28
Tabela 15. Complicações orais associadas à quimioterapia	30
Tabela 16. Risco de mucosite	31
Tabela 17. Grau de mucosite segundo a OMS	32
Tabela 18. Terapia de vacinas para HNSCC	46
Tabela 19. Inibidores de <i>Checkpoints</i> aprovados pela FDA	52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADN: *Ácido desoxirribonucleico*

ATP: *Adenosina trifosfato*

CTLA-4: *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

CSCs: *Cancer Stem cells*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR: *epidermal growth factor receptor* (Receptor do factor de crescimento epidérmico)

FDA: *Food and Drug Administration*

HPV: *Human Papilloma virus* (Vírus do Papiloma Humano)

HIV: *Vírus da Imunodeficiência Humana*

HNSCC: *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*

IGF-1R: *Insulin-like growth factor-1 receptor*

MTX: *Metotrexato*

OMS: *Organização Mundial de Saúde*

ORN: *Osteorradiationecrose*

OHB: *Oxigênio hiperbárico*

PD-1: *Programmed cell death protein-1*

PD-L1: *Programmed death-ligand 1*

PEG: *Percutaneous endoscopic gastrostomy*

QT: *Quimioterapia*

QRT: *Quimiorradioterapia*

RT: Radioterapia

SCC: *Squamous Cell Carcinoma*

TNM: *Tumor-Nodes-Metastasis*

TPF/5-FU: 5-Fluorouracilo

TAC: Tomografia axial computadorizada

UICC: União Internacional Contra o Cancro

VEGFR: *Vascular endothelial growth factor receptor*

I. INTRODUÇÃO

O tema deste trabalho pretende retratar a sugestão de novos alvos terapêuticos que permitem por sua vez desencadear terapêuticas mais dirigidas e, eventualmente, com menos efeitos adversos para o paciente oncológico.

Os tumores da cavidade oral em estado avançado implicam cirurgias radicais, que, associadas à radioterapia e à quimioterapia, podem comprometer o órgão. Actualmente, estão a surgir novas modalidades de tratamento que utilizam fármacos que apenas atingem as células malignas, como por exemplo o cetuximab, um anticorpo monoclonal, já disponível para tratar alguns tipos de cancro, em que há expressão de um antigénio EGFR, em que este anticorpo se liga, inactivando apenas as células malignas e com menor toxicidade.

Neste contexto, o diagnóstico precoce em estádios iniciais é fundamental, pois permite um tratamento cirúrgico conservador, assegurando assim e garantindo a função e qualidade de vida do doente.

Este tema pretende ser um instrumento útil pela necessidade de compreender e saber que atitudes tomar perante a presença de determinada lesão da cavidade oral e seu diagnóstico precoce. Através da anamnese, do estudo das interacções imunológicas e do conhecimento dos efeitos adversos das modalidades de tratamento seleccionadas para cada caso, o profissional de saúde envolvido estará melhor preparado para diagnosticar e assim estabelecer um correcto plano de tratamento. Assim, e como foco principal deste trabalho, têm surgido mais recentemente anticorpos monoclonais, muito usados em várias patologias oncológicas e com muita eficácia clínica comprovada.

Sendo este um tema muito específico, recente e ainda pouco abordado ao longo da formação académica do médico dentista, uma actualização relativa a este, proporcionará conhecimentos a nível profissional.

Esta dissertação dirige-se assim a todos os envolvidos no controlo do cancro oral, para aqueles que contribuem para o progresso e qualidade do seu tratamento.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia

Esta revisão bibliográfica tem como base de análise livros relacionados com a medicina oral, cancro oral, imunologia e também publicações científicas que consistem em estudos de campo, bem como de revisões de literatura. Os vários artigos foram recolhidos de diversas bases de dados, nomeadamente: Pubmed/Medline; b-on, sem limite de anos de forma a englobar os avanços observados no tema discutido nesta dissertação. No entanto pelo seu valor científico e pelo facto de ser um tema recente e ainda em investigação científica, houve alguma dificuldade em procurar apenas por uma palavra ‘chave’, daí muitos serem recentes e ainda em estudo. As palavras-chave utilizadas de acordo com o controlo de vocabulário foram: *‘Immunotherapy; head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); cetuximab; oral cancer; surgery; chemotherapy; radiotherapy; EGFR (epidermal growth factor receptor); VEGFR; PI3K-Akt-mTOR; PD-1; PD-L1; CTLA-4; HPV; monoclonal antibodies; immune checkpoint inhibitors; vaccine therapy; adoptive T cell therapy. ’*. Algumas destas palavras foram introduzidas de forma isolada outras introduzidas concomitantemente aquando da pesquisa.

Factores de inclusão	Factores de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artigos que mencionavam “Oral Cancer” ou “Oral Oncology”. ▪ Artigos em inglês ou espanhol. ▪ Correcta metodologia científica e sem custos para sua obtenção. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artigos que mencionavam imunoterapia ou terapias convencionais mas não para cancro oral. ▪ Artigos com custo.

2.2. O Cancro: definição

O cancro é uma patologia genética que resulta do acumular progressivo de mutações ao nível do genoma das células.

É caracterizado por envolver inúmeras causas, incluindo a acção de carcinogéneos químicos, tais como os produtos da pirólise do tabaco; físicos, como as radiações e biológicos, como agentes infecciosos (vírus), hormonas, inflamação crónica e stress oxidativo (Santos e Teixeira, 2011).

A malignidade do tumor depende de vários factores como por exemplo, a motilidade e capacidade de invasão das células tumorais através da matriz pericelular e da membrana basal, da adesão de células tumorais a células alvo, a angiogénese num meio de células tumorais e a susceptibilidade de apoptose das células tumorais.

O processo de cancerização divide-se em quatro fases: a iniciação, a promoção, a transformação maligna e a progressão (invasão e metastização). Os agentes carcionogéneos interagem com o ácido desoxirribonucleico (ADN) das células da mucosa oral, causando alterações irreversíveis (iniciação). As células iniciadas não são células malignas. Porém quando são compelidas a dividirem-se com frequência (promoção) e as lesões do ADN envolvem genes críticos que controlam a integridade do mesmo, no processo de divisão e de transcrição ocorre um acumular de mutações, responsáveis pela perda do controlo fisiológico da proliferação celular e de múltiplas actividades biológicas, sucedendo a transformação maligna. Alterações subsequentes permitem que as células malignas adquiram capacidades, tais como invasão dos tecidos circundantes e metastização (progressão) (Santos e Teixeira, 2011).

Após transformação maligna, as células e o tecido tumoral adquirem assim características histopatológicas que permitem a realização correcta do diagnóstico. Na Tabela 1, descrevem-se as características das células malignas.

Tabela 1. Características das células malignas e resposta biológica associada à transformação maligna. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Núcleos proeminentes.
Pleomorfismo celular.
Nucléolos evidentes.
Mitoses frequentes.
Perda de diferenciação.
Perda da polaridade celular.
Redução da coesão celular.
Queratinização.
Estratificação epitelial irregular.
Angiogénese.

2.3. O Cancro oral

A cavidade oral é uma estrutura com um importante papel na relação social, comunicação verbal, na respiração e é o local onde se inicia o processo de digestão. Assim, alterações da sua anatomia, perturbam por vezes, de forma definitiva, as suas funções.

O cancro oral é definido pela Classificação Internacional de Doenças pelo conjunto de tumores malignos que afectam qualquer localização da cavidade oral, dos lábios à garganta, incluindo as amígdalas e a faringe. A sua localização mais comum é no pavimento da boca (mucosa abaixo da língua), bordo lateral da língua e no palato mole. Mais de 90% destes cancros são designados por carcinomas afectando o epitélio da mucosa oral, sendo os restantes formas mais raras de tumores e incluem os linfomas, sarcomas, melanomas, etc.

O carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente das neoplasias malignas da cavidade oral, que está claramente associada a factores de risco como o tabagismo, o consumo de álcool e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Actualmente, no mundo ocidental, observa-se um aumento na incidência do cancro da língua, que parece estar relacionado com infecções pelos vírus HPV (Santos e Teixeira, 2011).

O cancro oral está associado a índices de mortalidade muito elevados, que se deve em grande parte ao seu diagnóstico tardio. Como tal é de extrema importância o conhecimento por parte do médico dentista, dos processos envolvidos na cancerização e progressão do cancro oral para que seja de fácil obtenção desenhar estratégias de prevenção e tratamento.

2.4.Epidemiologia

O estudo epidemiológico pode contribuir substancialmente para o conhecimento da origem do cancro. A identificação de indivíduos que estejam em maior risco de cancro é uma etapa de elevada importância para a sua prevenção (Hussain e Harris, 1998). Assim é de extrema importância a avaliação dos potenciais factores de risco.

Nos últimos anos, a área da epidemiologia foi capaz de identificar vários factores de risco ambientais para determinados cancros, como o risco ocupacional, tabaco, radiação ionizante em elevados níveis e infecções específicas (Wild *et al.*, 2001).

O cancro, é assim uma patologia que se pode desenvolver em vários sistemas do organismo.

O carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (HNSCC-head and neck squamous cell carcinoma), é o sexto tipo de cancro mais comum sendo responsável por mais de 500.000 novos casos por ano em todo o mundo (Matta e Ralhan, 2009).

Um outro tipo de cancro é o cancro da laringe. Este é o segundo cancro respiratório mais comum depois do cancro do pulmão, e a sua incidência tem vindo a aumentar em todo o mundo, mais no sexo masculino que no feminino. O aumento o número de casos está associado a factores como o tabaco, álcool, factores dietéticos e nutricionais, exposição a químicos como gás mostarda e ácido sulfúrico (Cattaruzza *et al.*, 1996).

Em Portugal, o cancro oral é uma neoplasia maligna relativamente frequente, sendo responsável por uma taxa de mortalidade elevada. Surge assim mais frequentemente em homens (taxa de 2:1 masculino/ feminino) após a 4ª década, embora se venha documentado em todo o mundo um aumento do número destes cancros em adultos mais jovens e em mulheres (Siverman, 2003).

Segundo Pinheiro *et al.*, (2002), em Portugal incluindo as regiões autónomas dos Açores e Madeira, registam-se por ano cerca de 1500 novos casos de cancro oral, dos quais cerca de 1250 em homens e 250 em mulheres. Os mesmos autores referem que a taxa de mortalidade para o cancro oral em Portugal aumentou cerca de 24% de 1988 a 1998, passando de 7.7 em 1988 para 9.6 por 100.000 habitantes em 1998, sobretudo em homens de idade jovem e de meia-idade, seguindo um padrão em que o aumento é cada vez mais elevado em camadas etárias sucessivamente mais jovens, sugerindo um efeito de coorte.

O cancro da cavidade oral ainda é diagnosticado tardiamente em Portugal. Segundo o Registo Oncológico do Instituto Português de Oncologia do Porto, em 2008, o diagnóstico foi realizado quando a neoplasia maligna se encontrava num estágio avançado, ou seja, doença não ressecável ou metastizada, em 76,9% dos casos da

língua, em 61,4% dos casos situados nas outras regiões da boca e em 47,8% das neoplasias malignas das glândulas salivares (Santos e Teixeira, 2011).

Anualmente, morrem cerca de 300 portugueses por cancro da cavidade oral, sendo que em relação ao tipo histológico, 90% destas neoplasias malignas são carcinomas espinocelulares. A incidência do cancro oral tende a aumentar com a idade e varia com a região geográfica, mas, nos países ocidentais, 98% dos casos ocorrem a partir dos 40 anos. Normalmente, doentes com défices imunitários desenvolvem a doença em idades inferiores (Santos e Teixeira, 2011).

Há assim uma necessidade crescente de maior dedicação, no sentido de alterar a presente realidade que estes dados epidemiológicos sublinham, e de maior investimento na educação para a mudança dos comportamentos, na prevenção e no diagnóstico precoce por parte do médico dentista.

2.5. Etiologia e factores de risco

A utilização do tabaco nas suas variadas formas é considerada a principal causa do cancro oral, particularmente associada ao consumo imoderado de álcool, sendo que o risco de cancro oral é 5 a 9 vezes maior em fumadores do que em não fumadores. A percentagem de doentes com cancro oral que fuma (cerca de 75%) é 2/3 vezes maior do que a da população em geral (Petti e Scully, 2005).

Factores físicos, como a radiação ultravioleta (UV), que está relacionada com o cancro do vermelhão do lábio em pessoas com exposição solar frequente.

Factores traumáticos, tais como próteses desajustadas, dentes fracturados e com zonas cortantes, são frequentemente relacionados com esta patologia.

Factores nutricionais, nomeadamente a deficiência em ferro e a síndrome de Plummer-Vinson, também se associam ao cancro oral, sobretudo no sexo feminino. Contudo, dietas ricas em vitamina A, C e E, presentes nos legumes e frutas, são de extrema importância para a prevenção do cancro oral (Santos e Teixeira, 2011).

Também doentes imunodeprimidos, por exemplo indivíduos transplantados ou com patologia imunossupressora (p. ex. infectados pelo VIH), têm uma maior probabilidade de desenvolver cancro oral, particularmente do lábio inferior. Factores infecciosos, como já foi referido anteriormente, o HPV, sobretudo através dos subtipos 16 e 18. Este está associado a práticas sexuais com múltiplos parceiros e sexo oral. A língua é sede frequente dos tumores associados ao HPV. A disseminação linfática parece ser mais rápida, no entanto, a resposta destes tumores à quimioterapia e à radioterapia parece ser melhor, e como tal, observa-se maior sobrevivência, nomeadamente nos tumores malignos da orofaringe (Santos e Teixeira, 2011).

2.6. Sinais/ Sintomas

Na população europeia muitos dos cancros da cavidade oral surgem de “novo”. No entanto, numa elevada proporção de casos, o cancro oral é precedido por alterações da mucosa oral, regra geral, assintomática, que são clinicamente visíveis e classificadas como lesões potencialmente malignas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1978, definiu duas patologias como lesões potencialmente malignas: a leucoplasia e a eritroplasia (ver tabela 2). De salientar, que a OMS adoptou uma nova nomenclatura, substituindo a designação lesões pré-malignas pelo termo lesões potencialmente malignas. Isto deve-se ao facto de que lesão pré-maligna sugere, erradamente, que estas lesões evoluem sempre para cancro.

Tabela 2. Lesões potencialmente malignas. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011)

Patologias	Risco de transformação maligna
i. Leucoplasia	Elevado- $\geq 30\%$
ii. Eritroplasia	Muito elevado- $\geq 85\%$

2.7. Cancro Oral e as suas formas de apresentação

A observação atenta da cavidade oral durante o exame físico, pelo menos uma vez por ano, poderá diagnosticar lesões em fases precoces da doença. Actualmente, um grupo de doentes mais jovens, sem hábitos de risco referidos mas com práticas sexuais que incluem o sexo oral, pode desenvolver infecções virais como o HPV e assim o cancro oral. Na tabela 3 são referidas as apresentações do cancro na cavidade oral.

Como já foi referido anteriormente, o carcinoma espinocelular é o tipo histológico mais frequente e confunde-se com a designação de cancro oral, mas neoplasias malignas mais raras, como neoplasias das glândulas salivares minor, o melanoma, o sarcoma e as neoplasias associadas ao VIH (vírus da imunodeficiência humana), podem ocorrer.

Os carcinomas espinocelulares detectados precocemente apresentam-se com frequência sobre a forma de uma placa branca, vermelha ou uma associação das duas, localizadas por ordem de frequência no bordo da língua (mais de 40% da totalidade destas lesões situam-se no bordo e ventre da língua), pavimento da boca, vermelhão do lábio inferior, gengiva e rebordo alveolar edêntulo, mucosa jugal e palato (Seoane, 2012).

A região em ferradura, limitada pela língua, pavimento da boca, palato mole posterior e região das amígdalas é considerada a zona de maior risco para a presença de cancro oral pela que deve ser considerada e observada com particular atenção (Neville e Day, 2002).

Tabela 3. Apresentações clínicas do cancro da cavidade oral. Adaptado de (Silverman, 2003).

i.	Úlcera (ver figura 1)	Constitui a forma mais frequente de apresentação do cancro oral. Qualquer ulceração que não cicatrize deve ser alvo de biopsia, como por exemplo uma úlcera que não cicatrize três semanas após a remoção de um possível factor causal.
ii.	Lesão exofítica (ver figura 1)	Lesão endurecida que cresce para fora da mucosa oral. Pode estar associada a áreas eritroleucoplásicas.
iii.	Lesões infiltrativas	Evolui de forma silenciosa e pode manifestar-se por uma deficiente mobilidade da língua. Quando diagnosticados encontram-se em fases muito avançadas.
iv.	Ausência de cicatrização de um alvéolo dentário	A não cicatrização de um alvéolo após extracção deve ser considerado suspeito e deve realizar-se biopsia dos tecidos alveolares.
v.	Mobilidade dentária	A mobilidade sem causa aparente, sobretudo quando a mobilidade é isolada, deve ser um sinal negativo de neoplasia oral.
vi.	Lesões brancas ou vermelhas	As leucoplasias e eritroplasias são normalmente lesões potencialmente malignas, mas esta morfologia requer vigilância uma vez que pode corresponder a lesões malignas.
vii.	Lesões pigmentadas superficiais ou nodulares	Mais raras. Podem ser ulceradas.
viii.	Linfoadenopatias	Ausência de lesão oral, a biopsia aspirativa deve ser realizada.

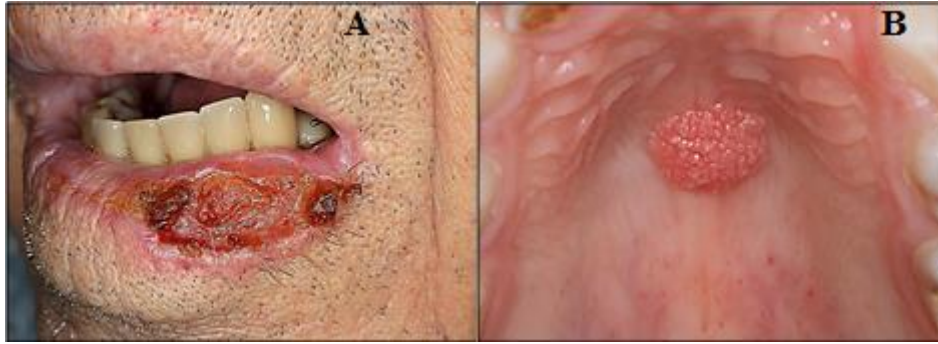


Figura 1. A: Úlcera maligna do lábio inferior. B: Lesão exofítica; papiloma escamoso. Adaptado de (Langlais et al., 2009).

O carcinoma do lábio inferior observa-se frequentemente como uma lesão espessada, uma crosta ou uma úlcera, geralmente no vermelhão do lábio inferior.

Outros sintomas e sinais da doença incluem odinofagia, dificuldade em movimentar a língua, dentes com mobilidade, entre outros. São raros os doentes que procuram a consulta médica com um nódulo cervical aumentado como primeiro sinal (Rosenquist, 2005).

Uma parte significativa do atraso no diagnóstico destas lesões deve-se ao facto dos doentes não conhecerem a gravidade das neoplasias orais pela falta de informação pública relativamente a esta patologia (Seoane, 2011).

O diagnóstico baseia-se, na maioria dos casos, no exame clínico e na biópsia seguida de exame histológico.

A obtenção de células ou fragmentos de tecido para exame histológico designa-se por biópsia e visa a realização de um diagnóstico definitivo (ver tabela 4). Pode realizar-se por remoção completa da lesão- biópsia por excisão-, ou apenas pela remoção de uma pequena porção da lesão- biópsia por incisão. O diagnóstico definitivo é realizado após exame histológico (Silverman, 2003).

Tabela 4. Princípios fundamentais das biopsias. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

-
- 1) Amostra representativa;
 - 2) Incluir margem adequada de tecido normal;
 - 3) Não incluir tecido necrótico;
 - 4) Assegurar que a área onde foi realizada a biopsia pode ser incluída facilmente na área cirúrgica subsequente sem compromisso estético;
 - 5) Evitar técnicas de cirurgia plástica sem que esteja assegurado que as margens cirúrgicas estão livres de doença oncológica (no exame histológico) e são adequadas. Por este motivo, o exame histológico pode ser feito durante a cirurgia.
-

A requisição para estudo histológico deve incluir a identificação do doente, o seu contacto e o do médico, o resumo da história clínica, localização e caracterização da lesão, a hipótese de diagnóstico e o método de obtenção da amostra (Santos e Teixeira, 2011).

Deve ser ainda feito o estadiamento do tumor através da classificação TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*) desenvolvida pela UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*).

Em 1950, A União Internacional Contra o Cancro (UICC) nomeou um Comité de Nomenclatura e Estatística de Tumores, que adoptou a classificação TNM como base para a classificação do estágio clínico e para definir a extensão local dos tumores malignos. Esta classificação tem vindo a sofrer alterações e constitui hoje o sistema universalmente utilizado para definir do estágio da patologia. A última edição (7^a) foi publicada em 2010. Esta classificação para além de determinar o estágio da doença permite seleccionar doentes para beneficiarem de tratamento curativo, seleccionar o tipo de tratamento, comparar resultados e é um factor de prognóstico (ver tabela 5) (Santos e Teixeira, 2011).

Tabela 5. Classificação por estádios e caracterização da neoplasia. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

T	Tumor primário
Tx	Tumor primário que não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor até 2cm
T2	Tumor maior do que 2cm podendo chegar até 4cm
T3	Tumor maior do que 4cm
T4a	Doença localmente avançada
T4b	Doença localmente avançada com extensa invasão
N	Gânglios linfáticos regionais
NX	Gânglios que não podem ser avaliados
N0	Ausência de gânglios clinicamente metastáticos
N1	Gânglios menores de 3cm
N2a	Gânglio único ipsilateral entre 3cm e 6cm
N2b	Gânglios múltiplos ipsilaterais menores do que 6cm
N2c	Gânglios bilaterais menores do que 6cm
N3	Gânglios maiores do que 6cm
M	Metástases à distância
MX	Metástases à distância que não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Assim, para o diagnóstico precoce do cancro oral e das lesões potencialmente malignas, o exame da cabeça, do pescoço e da cavidade oral no seu todo, tem que fazer parte da rotina de observação de cada doente nas consultas de medicina geral e familiar e de medicina dentária.

A avaliação inclui assim uma história clínica completa incluindo factores de risco, hábitos alimentares, sedentarismo, obesidade e outros antecedentes pessoais e familiares. Não é demais frisar que os doentes tratados com sucesso a um cancro oral têm um elevado risco de desenvolver um segundo carcinoma (Rosenquist, 2005).

A avaliação inclui ainda um exame objectivo de acordo com as recomendações do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e do NIH (*National Institute of Health*), com o auxílio de iluminação adequada, espelho dentário, compressas e luvas e que inclui exame visual e palpação dos tecidos moles orais, palpação das regiões extra-orais da cabeça e do pescoço e palpação dos gânglios linfáticos da região.

2.8.Modalidades terapêuticas

O tratamento do cancro oral constitui habitualmente uma abordagem multidisciplinar. Depois de estabelecido um diagnóstico definitivo e tendo sido avaliada a extensão da doença, estadiamento, pode ser delineada a estratégia terapêutica. O tratamento do cancro oral constitui uma abordagem envolvendo esforços de cirurgiões, radioterapeutas, médicos oncologistas, estomatologistas, nutricionistas, terapeutas da fala, médicos dentistas, entre outros. As modalidades terapêuticas curativas na actualidade são geralmente a cirurgia, a radioterapia associada ou não à quimioterapia, e esta última por si só numa fase mais avançada da doença. Actualmente, surgem novos alvos terapêuticos que permitem desenhar terapêuticas mais dirigidas e com menos efeitos adversos, como a imunoterapia, com a utilização de anticorpos monoclonais, que na prática clínica já são uma realidade.

No primeiro grupo, incluem-se a cirurgia e a radioterapia, que têm como objectivo o tratamento loco-regional da cabeça, enquanto que o segundo grupo é constituído pela quimioterapia e pelos novos fármacos dirigidos contra alvos moleculares específicos, cujo objectivo é o tratamento sistémico (ver tabela 6) (Santos e Teixeira, 2011).

Apesar da melhoria nas estratégias de tratamento envolvendo a cirurgia, radioterapia e/ou a quimioterapia, o prognóstico de pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (HNSCC) em estádios avançados (III/IV) permanece em grande parte insatisfatório devido à recorrência loco-regional da cabeça (Matta e Ralhan, 2009).

Tabela 6. Estádios/terapêutica. Adaptado de (Langendijk, 2003).

Estádio inicial	Objectivo do tratamento é o controlo loco-regional da doença e a preservação funcional dos órgãos atingidos.
Estádios I/II	Cirurgia e/ou radioterapia.
Estádios III/IV	Doença pode estar disseminada, pelo que as 4 modalidades terapêuticas acima descritas poderão ser empregues.

Quando as terapêuticas diferentes em causa têm os mesmos resultados, opta-se por aquela que possibilite ao doente melhor qualidade de vida, maior preservação da função do órgão e resultados cosméticos satisfatórios.

i. Tratamento cirúrgico

A excisão cirúrgica dos tumores da cavidade oral é a terapêutica mais utilizada e mais eficaz no controlo local da doença e na obtenção da cura. Porém, pode ser posta em causa se a avaliação do estágio da doença não for correcta. Assim, definir a doença ressecável é fundamental.

Nos dias de hoje, pretende-se tratar os tumores com recurso a cirurgias menos invasivas preservando a estrutura normal da cavidade oral tanto quanto possível assim como a função. A cirurgia por sua vez, visa a maior probabilidade de cura para muitos dos pacientes, principalmente para aqueles em que a doença ainda não se espalhou para outras partes do corpo (Hartmann e Grandis, 2016).

A dimensão da cirurgia é variável e pode incluir cirurgia oral, transcervical ou combinada. O esvaziamento ganglionar cervical pode também estar indicado. Este último está indicado se houver suspeita clínica de gânglios cervicais metastizados ou nos tumores iniciais espessos ($\geq 3\text{mm}$) (Santos e Teixeira, 2011).

Cerca de 40% dos doentes com carcinoma espinocelular da cavidade oral apresentam metastização regional aquando do diagnóstico. O risco de metástases ganglionares cervicais aumenta quando a localização do tumor da cavidade oral é mais anterior, sendo assim, menor nos tumores do lábio mas muito elevado nos tumores próximos à orofaringe (Santos e Teixeira, 2011).

ii. Radioterapia

A radioterapia é a especialidade que utiliza radiações ionizantes no tratamento de tumores. Nos tumores da cavidade oral, a radioterapia está indicada nos estádios iniciais, em que os resultados obtidos são sobreponíveis aos do tratamento cirúrgico, assim como nos tumores em estádios avançados irressecáveis, ou como terapêutica a preservar o órgão. A radioterapia com intuito radical poderá ser efectuada isoladamente, ou com quimioterapia de radiosensibilização, bem como nos casos em que há indicação para tratamento no pós-operatório (Langendijk, 2003).

A radiação ionizante aplica energia que lesa ou destrói as células na área a ser tratada via alterações induzidas no ADN impedindo-as de continuarem a crescer. Embora os estragos se estendam também às células normais, estas numa percentagem significativa de casos, continuam a ser capazes de se repararem e voltarem à sua função normal. Estes danos nas cadeias de ADN podem ser letais, subletais ou potencialmente letais, o que significa que poderão permitir a reparação do ADN ou, quando isso não acontece, levar à morte celular que pode ocorrer por apoptose ou, mais frequentemente, por morte mitótica. Por este motivo, o efeito da radiação não se traduz de imediato na redução do volume tumoral, dependendo do índice de proliferação celular (Santos e Teixeira, 2011).

A decisão sobre a técnica de tratamento a utilizar depende do local a tratar, da extensão local e regional da cabeça e do objectivo de tratamento (Yorozu *et al.*, 2001).

Esta modalidade terapêutica destina-se a tratar tumores sólidos localizados. Antes do início da radioterapia, é imprescindível uma sessão de planeamento, com base em imagens de TA, com posicionamento semelhante ao que vai ser realizado durante o tratamento, assim como com máscara de imobilização, que permite manter a cabeça do doente sempre na mesma posição nos dias subsequentes (ver figura 2).

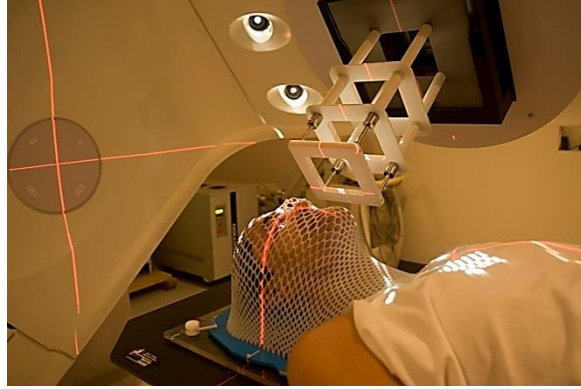


Figura 2. Radioterapia a doentes de cabeça e pescoço (protecção e fixação). Adaptado de (Lore, 1988).

O planeamento prévio da radioterapia tem como objectivo melhorar a definição do volume a tratar e, concomitantemente, uma maior protecção dos órgãos circundantes, uma vez que nessa área da cabeça e pescoço se localizam estruturas nobres que toleram doses de radiação inferiores às necessárias para tratar os tumores (Langendijk, 2003).

A dose total de radiação a aplicar no doente é dividida em pequenas fracções que são administradas diariamente o que aumenta a tolerância dos tecidos às radiações. Por outro lado, a dose diária deve ser suficientemente elevada para destruir as células malignas ao mesmo tempo que poupa os tecidos sãos. Segundo vários estudos realizados, considera-se a administração de uma fracção por dia, durante cinco dias consecutivos, seguidos de dois dias de descanso. Estes dias de descanso permitem a repopulação celular dos tecidos são atingidos pela radiação (Yorozu, 2001).

A prescrição da radioterapia é efectuada ao tumor e às áreas de risco determinadas pelos princípios oncológicos de comportamento do tumor, consoante a localização, o tipo histológico e a extensão do mesmo. Na tabela 7 encontram-se descritos os diferentes tipos de radioterapia (Santos e Teixeira, 2011).

Tabela 7. Diferentes planeamentos de Radioterapia. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011)

-
- Radioterapia 2D
 - Radioterapia conformacional ou 3D
 - Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)
 - *Volumetric modulated arc therapy* (VMAT)
 - Radioterapia guiada por imagem (IGRT)
 - Radioterapia hiperfraccionada
 - Tomoterapia
 - Braquiterapia
-

iii. Quimioterapia

A quimioterapia consiste, juntamente com as anteriores, numa das três principais modalidades terapêuticas para o cancro. Esta, no tratamento do cancro oral, está indicada para os tumores avançados em que a ressecabilidade está posta em causa ou quando existe doença disseminada ou recidiva. A vantagem da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico e à radioterapia é que esta permite atingir também as células que se possam ter espalhado no organismo (metástases).

Existem vários tipos de drogas classificadas como agentes quimioterápicos e a escolha de uma ou de outra depende do tipo de cancro que se pretende tratar. A quimioterapia actua assim de várias formas: pode por si só levar à morte de células malignas, diminuir o risco de metastização, sensibilizar as células malignas para a radioterapia e reduzir o tamanho de qualquer cancro antes de uma eventual cirurgia (Pignon *et al.*, 2007).

Em 1970, foram identificados agentes citotóxicos activos no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. As drogas que se revelaram activas no tratamento do cancro oral foram o metotrexato, a cisplatina, a carboplatina, a paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, o irinotecano, a gemcitabina e a vinorelbina. Em 1980, ensaios clínicos da fase III tentaram validar a sua utilidade neste contexto, mas, apesar de se observar diminuição na incidência de metástases à distância, não mostraram benefício no controlo loco-regional da doença ou no aumento da sobrevivência global (Matta e Ralhan, 2009).

Em casos seleccionados, a abordagem que utiliza a quimioterapia combinada com a radiação foi particularmente eficaz na preservação da laringe e evitou a cirurgia de ressecção (Santos e Teixeira, 2011).

A partir de 1990, surgiram ensaios clínicos aleatorizados de quimiorradioterapia concomitante no contexto da doença localmente avançada e considerada irresssecável (Santos e Teixeira, 2007). Esta, quando comparada com tratamentos que incluíam a radiação isolada, mostrou um aumento no controlo loco-regional da doença e da sobrevivência, embora com um aumento significativo de efeitos adversos (Pernot *et al.*, 1992)

O cetuximab (Erbix®) é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o receptor do factor de crescimento epidérmico humano (EGFR- *epidermal growth factor receptor*). Assim, o cetuximab funciona como anticorpo anti-EGFR (Frampton, 2011). O cetuximab (anticorpo anti-EGFR), em combinação com a radioterapia, permitiu um melhor controlo loco-regional da doença e da sobrevivência, quando comparado com a radioterapia isolada no contexto da doença localmente avançada (Matta e Ralhan, 2009).

Desconhece-se qual a melhor arma terapêutica neste contexto, se a utilização de quimiorradioterapia ou se a associação de cetuximab com a radioterapia. Actualmente, é consensual que a primeira opção deve ser escolhida em doentes com bom estado geral e sem factores de comorbilidade importantes, reservando-se a segunda opção para doentes com estado geral mais deficiente e portadores de outras doenças associadas (Santos e Teixeira, 2011). Estão em curso e em avanços científicos vários ensaios clínicos que brevemente irão clarificar esta dúvida.

Nos doentes submetidos a cirurgia como primeira opção terapêutica, se existirem margens positivas ou escassas (<5mm) ou com extensão da doença ganglionar, a quimiorradioterapia no pós-operatório (adjuvante) reduziu significativamente a taxa de recidiva local, sendo, por esse motivo, indicada (Santos e Teixeira, 2011).

Segundo Pignon *et al.*, (2007), a quimiorradioterapia concomitante melhorou claramente o controlo loco-regional da doença, facilitou a preservação do órgão e teve um impacto positivo na sobrevivência global, principalmente nos tumores da laringe e faringe. Contudo, foram registados efeitos negativos, como o aumento da incidência de mucosite grave e a constatação de que apenas 70% dos doentes concluíram o plano de tratamento e posterior reabilitação (ver tabela 8).

Na União Europeia, o cetuximab é aprovado em combinação com terapia de radiação para o tratamento de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço (HNSCC) localmente avançado e em combinação com a quimioterapia à base de sais de platina (cisplatina ou carboplatina) no contexto de doença metastizada à distância ou recidivada em paciente previamente tratado. É consensual, que a associação da quimioterapia com sais de platina com o cetuximab ou 5-fluorouracilo, é, actualmente, o tratamento *standard*, ou seja, de primeira linha (Frampton, 2011).

Os doentes HPV positivos constituem um grupo com prognóstico distinto, uma vez que experimentam resultados muito melhores do que os doentes que são HPV negativos. Continuam ainda em curso, estudos para se tentar demonstrar que estes pacientes podem ser tratados de uma forma menos intensiva, logo, de forma menos tóxica, mantendo assim os mesmos resultados (Santos e Teixeira, 2011).

Tabela 8. Protocolo de reabilitações após terapia. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Reabilitação oral protética	<ul style="list-style-type: none"> i. Prótese obturadora imediata ii. Prótese obturadora provisória iii. Prótese obturada definitiva iv. Prótese obturadora implanto-suportada
Reabilitação oral cirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> i. Reconstrução dos tecidos moles ii. Reconstrução da mandíbula iii. Osso vascularizado

O tratamento do cancro oral, em que predomina o carcinoma espinocelular da cavidade oral, depende do estágio, da lesão ser ressecável ou não, e, caso não o seja, do estado geral do doente. No doente operado, se existirem factores de mau prognóstico, como margens escassas ou positivas e/ou envolvimento pela doença do gânglio linfático, o doente deve ser tratado com quimioterapia e radioterapia no pós-operatório. Na tabela 9, é mencionado o algoritmo de actuação aquando suspeita de cancro na cavidade oral.

Tabela 9. Algoritmo de actuação no cancro da cavidade oral. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011). RT: radioterapia; QT: quimioterapia; CP: cuidados paliativos.

Cancro da cavidade oral	Estádio I e II	Estádios III e IV	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirurgia ▪ RT 	Ressecável	Irressecável
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirurgia+RT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QT+RT ou RT ▪ RT ou CP

2.9. Complicações associadas ao tratamento do cancro oral

O facto de se terem desenvolvido novas modalidades de radioterapia e novas opções farmacológicas, foi possível não só melhorar resultados, mas também menos efeitos adversos. Porém, quando estes efeitos ocorrem, é importante que o tratamento se inicie precocemente. Nas tabelas 10, 11, 12 e 15, são mencionadas as complicações associadas às terapias convencionais do cancro oral.

Tabela 10. Complicações associadas ao tratamento cirúrgico. Adaptado de (Davies e Epstein, 2010).

Hemorragia
Edema da orofaringe
Comprometimento vascular dos retalhos utilizados na correcção dos defeitos cirúrgicos
Infecção
Deiscência da ferida cirúrgica
Perturbações na fala e na deglutição
Trismo
Fistulas
Alterações da via aérea

Tabela 11. Complicações associadas ao esvaziamento cervical. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011)

Alterações neurológicas- lesão do nervo espinal acessório
Lesão do nervo mandibular
Lesão do nervo hipoglosso – responsável pela motricidade da língua

Tabela 12. Complicações associadas à radioterapia. Adaptado de (Sciubba e Goldenberg, 2006).

Mucosite oral
Infecções
Alterações do paladar
Disfunção das glândulas salivares
Osteorradionecrose
Necrose dos tecidos moles
Fibrose dos tecidos moles
Alterações dentárias
Segundas neoplasias
Xerostomia
Trismo

i. Osteorradionecrose

É considerada como uma das consequências tardias mais graves da radioterapia. Verifica-se tal quando há ulceração ou necrose da mucosa, com exposição óssea durante mais de três meses, na ausência de doença metastática ou recidiva tumoral. Esta atinge com mais frequência a mandíbula, sendo o osso maxilar menos envolvido, e ocorre em 8% dos casos (Peterson *et al.*, 2010).

A osteorradionecrose (ORN) pode aparecer em qualquer momento após o tratamento com radiação e com qualquer modalidade da mesma, embora, geralmente, é diagnosticada dois a três anos após o final do tratamento. O aparecimento precoce associa-se a doses elevadas de radioterapia (doses superiores a 65 Gy estão associadas a maior risco de ORN). Frequentemente, esta surge após trauma cirúrgico, como os tratamentos dentários, porém, também pode ocorrer de uma forma espontânea. As formas tardias e espontâneas são mais graves (Santos e Teixeira, 2011).

Os tumores primários associados à amígdala, orofaringe, pavimento da boca e língua estão associados a um maior risco de necrose óssea. Os factores, radiação, trauma e infecção estão na base da ORN (ver tabela 13) (Peterson *et al.*, 2010).

Tabela 13. Factores que para além da radioterapia podem estar associados à ORN. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Relacionados com o tratamento de radioterapia
Dose
Tipo de radioterapia
Campo irradiado
Tipo de cirurgia efectuada
Tratamento concomitante com quimioterapia
Relacionados com o doente
Doença periodontal, cáries, infecções
Cirurgia dentoalveolar durante ou após radioterapia
Doença metabólicas (diabetes), má higiene oral, tabaco, álcool, etc.
Relacionados com o tumor
Agressividade do tumor
Localização do tumor
Tumor primário ou secundário

O médico dentista deve ter um cuidado especial pois por vezes, observam-se doentes assintomáticos, com áreas de exposição óssea que se mantêm para além dos três meses. Quando tal ocorre, deve realizar-se biopsia, pois pode correr-se o risco de se realizar um diagnóstico incorrecto, ou seja, interpretar como ORN uma recidiva ou uma segunda neoplasia maligna (Peterson *et al.*, 2010).

Os doentes submetidos a radioterapia devem ser avaliados antes, durante e após o tratamento. O aspecto mais importante para a prevenção da ORN é o tratamento dentário prévio à radioterapia. Apesar das extracções dentárias serem um assunto

controverso, segundo (Santos e Teixeira, 2011), devem ser sempre equacionadas antes da radioterapia e da quimioterapia, uma vez que a ORN representa uma complicação muito difícil de tratar e a reabilitação oral pode ser realizada garantindo qualidade de vida.

Durante a radioterapia não se devem realizar exodontias, mas se a situação o exigir, deve suspender-se temporariamente a radioterapia, realizar análises sanguíneas (fundamental se o tratamento incluir drogas cototóxicas), e executar a extracção sob cobertura antibiótica. Após a radioterapia, é possível realizar exodontias ou outras cirurgias orais, desde que as condições locais e gerais do doente o permitam (ver tabela 14) (Davies e Epstein, 2010).

Tabela 14. Cuidados gerais e orais a ter antes, durante e após tratamento com radioterapia. Adaptado de (Epstein et al., 2010).

Medidas antes realizar radioterapia

- Abstenção de tabaco e álcool.
- Incentivar a medidas de higiene oral.
- Extracção de dentes irrestauráveis, com patologia periodontal avançada, isolados, com inclusão parcial.
- Colutório com clorexidina, flúor tópico e pilocarpina aquando comprometimento salivar.
- Após extracções esperar cerca de 2/3 semanas antes de iniciar a radioterapia.
- Em braquiterapia, confeccionar escudos protectores, como por exemplo moldeira acrílica revestida com material radiopaco, pois reduzem cerca de 50% as sequelas sobre os dentes e estruturas de suporte.

Medidas durante radioterapia

- Não devem ser realizados actos cirúrgicos orodentários, podendo ser executadas medidas conservadoras.
- Nesta fase, a mucosite é a maior preocupação.
- Durante a radioterapia, o risco de ORN é menor.

Medidas após realizar radioterapia

- Avaliação de 3 em 3 meses durante o primeiro ano e posteriormente de 6 em 6

meses.

- A xerostomia e as cáries radiógenas são as consequências de maior atenção.
- Sempre que possível deverão ser adoptados tratamentos dentários conservadores, embora por vezes se imponha a execução de múltiplas exodontias.
- Realizar a limpeza local com soro fisiológico irrigando a zona exposta, analgésicos, colutórios com clorexidina.
- Antes da extracção, deve iniciar-se a antibioterapia: **penicilina, amoxicilina, ciprofloxacina, clindamicina** ou **tetraciclina**, aconselhando-se a utilização de um antibiótico β -lactâmico (duas semanas, iniciando-se um dia antes do procedimento). No caso de existirem alergias a um antibiótico β -lactâmico, a **clindamicina** é o antibiótico de escolha.
- Doentes com indicação para cirurgia oral podem realizar profilaxia da fibrose com **pentoxifilina** 400 mg de 12 em 12h e vitamina E numa só toma, uma semana antes do procedimento, sendo que esta terapêutica deve ser mantida durante 8 semanas.
- A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) foi considerada uma técnica importante na prevenção e tratamento da ORN. Hoje em dia, não é um tratamento consensual, mas existem defensores desta técnica.

Continuação da Tabela 14. Cuidados gerais e orais a ter antes, durante e após tratamento com radioterapia. Adaptado de (Epstein et al., 2010).

ii. Reabilitação em áreas irradiadas

As técnicas cirúrgicas aliadas à radioterapia tornam a reabilitação oral muito exigente, obrigando ao uso de próteses implantossuportadas. Neste contexto, a reabilitação com implantes merece alguma reflexão quanto ao perigo de desencadear ORN. O uso de implantes osteointegrados em áreas irradiadas ainda é um tema controverso (Barrowman *et al*, 2011).

Após decisão terapêutica, quando se opta por colocar um implante, em contexto de reabilitação oral, numa área vizinha ao campo irradiado, devem ser cumpridas várias

normas cirúrgicas, nomeadamente no que diz respeito às condições de assepsia, e a técnica cirúrgica deve ser o mais atraumática possível (Santos e Teixeira, 2011).

Segundo Budulla *et al.* (2011), aconselha-se o aumento do tempo para carregar os implantes, com um período médio de seis meses entre a sua colocação e a execução da prótese.

A radioterapia era originalmente vista como uma contra-indicação para a colocação de implantes dentários (Kluth *et al.*, 1998).

Segundo Granstrom *et al.* (2006), o crescente número de casos de cancro oral e o facto de a radioterapia ser cada vez mais localizada, fez com que seja cada vez mais aceite e habitual a colocação de implantes neste tipo de pacientes.

Tabela15. Complicações orais associadas à quimioterapia. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Mucosite oral
Infecção viral
Infecção fúngica
Infecção bacteriana
Alterações do paladar
Xerostomia
Neuropatia
Alterações dentárias
Mucosite gastrointestinal
Hemorragia
Alterações cutâneas

iii. Mucosite oral

A mucosite consiste na inflamação da mucosa oral associada à radioterapia e à quimioterapia. Esta inflamação provoca ulceração na mucosa, dor intensa, dificuldade na deglutição e infecções orais, podendo estas evoluir para sistémicas. Para destas modalidades terapêuticas, também a saúde oral do doente contribui para o aparecimento de mucosite nomeadamente: restos radiculares, infecções dentárias e periodontais, xerostomia e hábitos de higiene oral deficientes. A imunossupressão também condiciona a gravidade da mucosite (Clarkson *et al.*, 2010).

Os agentes quimioterapêuticos que induzem mucosite agravando assim a severidade dos sintomas com maior frequência são: capecitabina, docetaxel, doxorubicina, 5-fluorouracilo, irinotecano, metotrexato, mitoxantrona, procarbazina (Lucas *et al.*, 2001).

O grau de risco de mucosite oral depende do tratamento oncológico realizado (ver tabela 16).

Tabela 16. Risco de mucosite. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Risco de mucosite oral	Tratamento oncológico	Doentes oncológicos (%)
Risco significativo (> 50%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT em doentes com tumores da cabeça e pescoço. ▪ QT de condicionamento para transplante de medula óssea. ▪ QT para doenças hematológicas. 	8
Risco moderado (<50%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doentes a realizar quimioterapia 	49

Sem risco	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doentes cirúrgicos. ▪ RT a áreas que não envolvam a cabeça e pescoço. ▪ Regimes de QT com dose reduzida. 	43
-----------	--	----

Continuação da tabela 16. Risco de mucosite. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

A melfalina, agente quimioterapêutico, também é responsável pelo desenvolvimento da mucosite. Um método para a redução desta sequela será realizar o arrefecimento da cavidade oral, com cubos de gelo ou bochechos com água gelada, 5 minutos antes da quimioterapia e 25 minutos depois (Scully e Epstein, 1996).

O 5-fluorouracilo é o fármaco mais associado à mucosite, durante a quimioterapia, pois é um análogo que interfere com a síntese de ADN, provocando a destruição de células que se desenvolvem rapidamente como por exemplo, células tumorais e também células da mucosa. Estas lesões ulcerativas podem ocorrer ao longo do tracto gastrointestinal e, geralmente são tão dolorosas que podem fazer com que o paciente não consiga ingerir alimentos (Garg e Guez, 2011).

É importante clarificar o grau de gravidade da mucosite para que o tratamento seja o mais adequado (ver tabela 17).

Tabela 17. Grau de mucosite segundo a OMS. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Grau 0	Sem sinais ou sintomas.
Grau 1	Dor ligeira ou ulcerações não dolorosas com edema ou eritema.
Grau 2	Dor, eritema, úlceras, mas consegue comer alimentos moles/líquidos.
Grau 4	Não consegue comer.

Apesar destas lesões desaparecerem com a interrupção da quimioterapia, é necessário realizar tratamento para aliviar a sintomatologia. Deve ser recomendada uma higiene oral extremamente cuidada antes de iniciar a quimioterapia mas, para alívio de sintomas, pode-se prescrever colutórios com clorexidina ou um colutório comumente denominado “BMX” que combina com um antiácido (Maalox), anestésicos tópicos (xilocaína) e o Benadryl (anti-histamínico) (Garg e Guez, 2011).

O sucralfato, sal de alumínio é proposto como tratamento da mucosite oral pelos autores Scully e Epstein (1996), referindo que este cria uma barreira de protecção a nível da úlcera, apresentando actividade antibactericida e aumentando a capacidade de recuperação do tecido.

Os tratamentos dentários devem ser executados antes dos ciclos de radioterapia ou de quimioterapia, como já foi referido anteriormente, e dever-se-á respeitar um período de cicatrização da mucosa oral de duas a três semanas. Um alvéolo não cicatrizado pode ser uma porta de entrada para microorganismos patogénicos (Santos e Teixeira, 2011).

A radioterapia e a quimioterapia concomitantes provocam formas muito graves de mucosite, sendo responsáveis por desnutrição acentuada e perda de qualidade de vida. Assim, para minorar estes efeitos, a gastrostomia endoscópica percutânea (PEG-*percutaneous endoscopic gastrostomy*) é realizada antes do início do tratamento oncológico e consiste na colocação, com apoio da endoscopia digestiva alta, de uma sonda no estômago por via percutânea, favorecendo uma alimentação adequada (ver figura 3) (Santos e Teixeira, 2011).



Figura 3. Gastrostomia endoscópica percutânea. Adaptado de (Santos e Teixeira, 2011).

Depois de instalada a mucosite, a prioridade é diminuir a sintomatologia, recorrendo-se assim a analgésicos muito potentes, como por exemplo o grupo dos opiáceos. Os analgésicos sistémicos devem ser administrados quando as estratégias tópicas não são suficientes para o alívio.

A utilização do laser de baixa intensidade tem também um papel importante no tratamento da mucosite. É importante salientar que a mucosite digestiva coexiste com a mucosite oral e que, portanto, a hidratação do doente é fundamental.

3.0. Imunoterapia

Apesar da melhoria das estratégias de tratamento convencionais envolvendo a cirurgia, a radioterapia e/ou a quimioterapia, o prognóstico dos pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço em estádios avançados (III/IV) permanece em grande parte insatisfatório devido à recorrência loco-regional (Matta e Ralhan, 2009). Assim, surge a imunoterapia, uma terapia inovadora que pretende através de substâncias dirigidas, proporcionar ao paciente qualidade de vida e minimizar os efeitos adversos adquiridos pelas terapias convencionais.

Actualmente tem sido dada uma atenção primordial à imunoterapia, que o *National Cancer Institute* define como: "uma terapia biológica que usa substâncias para estimular ou suprimir o sistema imunitário para ajudar o corpo a lutar contra o cancro, infecções e outras doenças." (Goyal *et al.*, 2016).

Um grupo vasto de imunoterapias estão sob investigação para o tratamento de neoplasias da cabeça e pescoço estabelecidos. Dentro destas terapias incluem-se abordagens de vacinas, terapias de transferência de células T adoptivas e a utilização de agentes específicos tais como inibidores de "checkpoints" (Schoenfeld, 2015). Por outro lado, existem também as terapias direccionadas, terapias alvo que dependem do conhecimento da biologia do tumor, que inibem a progressão do tumor (incluindo a proliferação e metástases) visando oncoproteínas específicas ou vias de transdução de sinal (Ishii *et al.*, 2015).

As células cancerígenas têm a capacidade de explorar diversas vias de sinalização para obterem vantagem de crescimento, sobrevivência da célula e evasão de apoptose. Assim, nas células normais existem os proto-oncogenes, genes normais que se tornam oncogenes devido a uma mutação ou ao aumento de expressão genética em que as proteínas resultantes podem ser denominadas de oncoproteínas. Os proto-oncogenes codificam proteínas que ajudam a regular o crescimento e a diferenciação celular. Com

a sua activação, um proto-oncogene transforma-se num agente indutor de tumores, um oncogene, em que este por sua vez aumenta a proliferação celular. A expressão dos oncogenes pode ser regulada por microRNAs que controlam a expressão por *downregulation*. Mutações nesses microRNAs podem levar à activação dos oncogenes. Por outro lado, um gene supressor tumoral, é um gene que reduz a probabilidade de uma célula num organismo multicelular se tornar num tumor. Uma mutação ou deleção desse gene vai aumentar a probabilidade de formação de um tumor. Os genes supressores tumorais codificam proteínas que possuem um papel importante na regulação do ciclo celular e apoptose, inibindo assim a formação de tumores. As mutações, chamadas de “perda de função” ocorridas nesses genes, contribuem para o desenvolvimento de tumores através da inactivação da sua função inibitória. Pelo menos 30 genes supressores tumorais já foram identificados, sendo o gene TP53 um deles (Robbins, 2012).

Assim, surgem as terapias direccionadas, terapias alvo que inibem a progressão do tumor (incluindo a proliferação e metástases) visando oncoproteínas específicas ou vias de transdução de sinal (Ishii *et al.*, 2015). Muitos agentes direccionados estão sob investigação para o tratamento do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, incluindo o anticorpo monoclonal do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), o inibidor do EGFR tirosina cinase, os inibidores do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e os inibidores da via de sinalização PI3K-Akt-mTOR (Dorsey e Agulnik, 2013). Estas terapias específicas, nomeadamente a utilização de anticorpos monoclonais, desencadeiam efeitos anti-tumorais em pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço que têm apenas uma única mutação genética ou via de sinalização que contribui para o crescimento do tumor e manutenção de fenótipos malignos (Ishii *et al.*, 2015).

Para além disso, segundo Ishii *et al.*, (2015), uma série de análises demonstraram que diversas vias de sinalização oncogénicas também afectam a regulação do sistema imunitário do hospedeiro contra as células tumorais.

De uma forma geral, o sistema imunitário pode ser definido como uma complexa rede de órgãos, tecidos e células que actuam de forma conjunta para defender o organismo. Assim, quando um agente estranho ao organismo o invade, o sistema imunitário reconhece esse mesmo agente como estranho, destruindo-o. O sistema imunitário tem ainda uma capacidade de memória que, quando o agente estranho invade novamente o organismo, este reage de imediato, impedindo o desenvolvimento da infecção (National Cancer Institute, 2011).

A imunidade inata, ou não específica, representa a primeira barreira a uma infecção e tem um papel fulcral na indução da imunidade adaptativa (Kovarik e Siegrist, 1998). É um fenómeno natural que ocorre em todos os indivíduos, obtendo-se resultados imediatos (LaRousse, 1998). Esta actua por reconhecimento de estruturas moleculares altamente conservadas, específicas de agentes microbianos (PAMPs- padrões moleculares associados a patogénicos), através de um conjunto de receptores padrão de reconhecimento (PRRs) (Pasare e Medzhitov, 2004).

A imunidade adquirida ou específica tem como função o reforço da anterior, especialmente em casos de invasão microbiana. Nesta situação, existe um conjunto variado de receptores dotados de capacidade para reconhecerem um largo espectro de antigénios. São os receptores das células T (TCR) e os receptores de células B (BCR). Os variados PRRs estão envolvidos em mecanismos como a opsonização, cascata do complemento, fagocitose, entre outros (Pasare e Medzhitov, 2004).

A imunidade adquirida caracteriza-se pela especificidade e pela memória, sendo mediada pelos linfócitos T e B. Os linfócitos T passam para a corrente sanguínea e de seguida para os tecidos onde atacam o agressor- imunidade celular. Os linfócitos B mantêm-se nos gânglios, transformando-se em plasmócitos, que segregam anticorpos que se vão fixar ao antigénio- imunidade humoral. Este tipo de imunidade é ainda influenciada pela produção de células T-helper (T_H) e consequente produção de citocinas. As células T_H quando estimuladas pela presença de antigénios nas células apresentadoras de antigénios (APCs), diferenciam-se em T_{H1} e em T_{H2} . As células T_{H1}

segregam o interferão γ (IFN- γ) e promovem a imunidade celular. Já as células T_H2 produzem interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), promovendo a imunidade humoral (Akira *et al.*, 2011; LaRousse, 1998). Ao mesmo tempo são produzidos linfócitos de memória, T e B, permitindo uma reacção muito mais rápida e eficaz, no caso de uma segunda invasão. É neste pressuposto que se baseia a vacinação (LaRousse, 1998).

Segundo Goyal *et al.*, (2016), os esforços significativos têm-se dirigido no sentido de estimular a resposta imune contra o carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço para melhorar a sobrevivência e diminuir a morbidez associada à doença. Como já foi referido anteriormente, nesta área promissora incluem-se a terapêutica com vacinas e os agentes dirigidos como os inibidores de “checkpoints”.

Avanços ao nível do conhecimento da cooperação existente entre sistema imunitário inato e adquirido permitiram uma nova abordagem na idealização racional de vacinas (Li *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de vacinas com o intuito de estimular o sistema imunitário, para que este reaja à expressão de antigénios, é uma forma ideal para controlar uma doença, em especial o cancro (Heimburg-Molinaro *et al.*, 2011).

Vários factores genéticos, incluindo a expressão aberrante e/ou a função dos reguladores do ciclo celular, crescimento e sinalização, motilidade, apoptose, angiogénese e microRNAs estão implicados na patogénese do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço e constituem metas plausíveis para a terapia. (Molinolo *et al.*, 2008). Assim, esta conexão entre vias de sinalização e estimular o sistema imunitário pode propor metas para novas modalidades terapêuticas.

3.1. Terapias alvo

Várias terapias alvo estão actualmente a ser desenvolvidas para o carcinoma espinocelular da cavidade oral. A inclusão destes agentes em regimes de tratamento de modalidade combinada para o carcinoma espinocelular da cavidade oral para fase precoce e/ou avançada, é susceptível de aumentar a eficácia do tratamento. Consequentemente, vários agentes direccionados estão sob ensaios clínicos no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, com muitos estudos fase I/II já concluídos e alguns estudos de fase III em andamento. A eficácia limitada destes ensaios e a toxicidade inesperada em pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço tem enfatizado as dificuldades em traduzir *in vitro* resultados para as clínicas saberem como lidar com a doença (Matta e Ralhan, 2009).

Actualmente, há seis agentes aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço: a cisplatina, 5-fluorouracil (5-FU), docetaxel, metotrexato (MTX), bleomicina e o cetuximab (Hartmann e Grandis, 2016). É amplamente aceite que a cisplatina, aprovada pela FDA para o tratamento do carcinoma espinocelular em 1978, serve como radiosensibilizador potente da melhoria dos efeitos da radioterapia (Strojan et al., 2016). Hoje ainda, a cisplatina é o agente citotóxico mais comumente utilizado em combinação com a radioterapia. Como relatado no registo de oncologia num estudo do carcinoma de cabeça e pescoço de 2005-2010, aproximadamente 70% dos pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço nos Estados Unidos foram tratados com cisplatina contendo quimiorradioterapia (Ang et al., 2012). O 5-fluorouracil é normalmente usado em combinação com a carboplatina num ambiente sistémico com radioterapia concomitante. Nos carcinomas espinocelulares recorrentes/ metastáticos, o 5-Fluorouracil é utilizado como agente único ou em combinação com a cisplatina e cetuximab (regime extremo) (Vermorcken et al., 2008). O docetaxel é comumente utilizado em quimioterapia de indução, em combinação com a carboplatina ou em combinação com a cisplatina e cetuximab em doença recorrente/ metastática. O metotrexato é maioritariamente empregue em doença recorrente/ metastática como agente único (Machiels et al., 2015). A bleomicina é raramente administrada nos dias de

hoje em pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. No entanto, alguns estudos estão a investigar o potencial da bleomicina no contexto de aplicada localmente em electroquimioterapia (Hartmann e Grandis, 2016). A função renal limitada é uma contra-indicação para o tratamento com a cisplatina. Assim, surgiram regimes baseados em cetuximab como uma alternativa à cisplatina. O cetuximab é um anticorpo monoclonal de segmentação do EGFR (anti-EGFR) que inibe sinais de crescimento tumoral. Este é aprovado em combinação com radiação em doença localmente avançada, em combinação com a quimioterapia à base de platina em doença recorrente/ metastática e utilizado como agente único em doença também recorrente/ metastática (Hartmann e Grandis, 2016). O cetuximab em combinação com a radioterapia mostrou um benefício na sobrevivência de aproximadamente 20 meses, enquanto que em combinação com a quimioterapia resultou num benefício de sobrevivência de menos de 3 meses. Para além dos casos excepcionais, a taxa de resposta do cetuximab actuando como agente único é comumente inferior a 15% (Hartmann e Grandis, 2016).

i. Anticorpos monoclonais

Um diverso grupo de anticorpos monoclonais têm sido aplicados como uma terapia para o cancro, o que representa um avanço significativo no tratamento da doença. Embora estes anticorpos inibam a função de muitas moléculas, muitos deles medeiam os seus efeitos anti-tumorais por meio de mecanismos semelhantes, incluindo o direccionamento de células tumorais para a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, a inibição directa de sinais de crescimento tumoral e inibindo as vias de sinalização envolvidas na manutenção da tolerância imunológica (Goyal *et al.*, 2016).

ia. Inibidores de EGFR (*epidermal growth factor receptor*)

A activação da sinalização do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) é um dos mecanismos de resistência à radioterapia e/ou quimioterapia no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, tornando-se assim o alvo terapêutico mais plausível (Kim *et al.*, 2008).

Após a ligação do ligando (EGF ou TGF α), o EGFR forma um homodímero ou um heterodímero com outros membros da família Erb (Her2/neu, Erb3, Erb4) e activa as vias de sinalização Ras/ Raf/ MAPK e PI3K-Akt-mTOR a jusante. A activação destas vias de sinalização é responsável pela regulação dos processos chave cancerígenos como a proliferação, a inibição da apoptose, adesão celular/ motilidade, crescimento e sobrevivência (Satgunaseelan *et al.*, 2016).

Alguns dos anticorpos dirigidos contra o domínio extracelular do EGFR: Cetuximab, Nimotuzumab, Imgatuzumab, Pertuzumab, Panitumumab e Trastuzumab, utilizados como inibidores (anti-EGFR) em imunoterapia (Goyal *et al.*, 2016).

O cetuximab (inibidor do EGFR) é o único agente direccionado que melhora significativamente a sobrevida global mediana dos pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço loco-regional avançado e recorrente/ metastático (Szturz e Vermorken, 2016). Segundo Teoh *et al.*, (2008) a inibição de EGFR por cetuximab, reduziu significativamente a população tumoral durante a radioterapia fraccionada num modelo humano com carcinoma espinocelular, aumentando assim o efeito positivo na qualidade de vida.

O cetuximab actua como um radiosensibilizador de tumores específicos (Bernier, 2008).

Anticorpos humanizados- panitumumab e trastuzumab- superam a toxicidade dependente da dose do cetuximab, porém, são menos imunogénicos e menos eficazes. Além disso, os ensaios clínicos de trastuzumab para carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço têm relatado cardiomiopatias em doentes submetidos a tratamento, embora o mecanismo exacto de trastuzumab e cardiomiopatia ainda não é claro (Guglin *et al.*, 2008). Por sua vez, os anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina-cinase (TKIs) tais como a gefitinib, erlotinib e lapatinib, que bloqueiam o bolso do ATP do EGFR, inibem a fosforilação e a transdução da via de sinalização. Um estudo multicêntrico, revelou que o erlotinib foi bem tolerado em cancro espinocelular da cabeça e pescoço pré-tratado e sobrevida livre de doença prolongada (Soulieres *et al.*, 2004).

Uma expressão elevada de EGFR é observada em mais de 90% dos carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço, contudo, apenas um subconjunto desses tumores mostram uma resposta clinicamente significativa para a inibição do EGFR (Morgillo *et al.*, 2007).

A resistência adquirida ao cetuximab é acompanhada pela desregulação da internalização/ degradação do EGFR e subsequente activação. A inibição de EGFR por erlotinib/gefitinib é superada pela transição epitelial- mesenquimal (Frederick *et al.*, 2007). A resistência adquirida, geralmente em virtude da activação das vias de sinalização alternativas, tem sido implicada na resistência ao cetuximab.

Ligações entre GPCR (proteína G acoplada a um receptor) e EGFR podem desempenhar um papel no desenvolvimento do carcinoma espinocelular e são responsáveis por uma eficácia limitada dos inibidores de EGFR para o carcinoma. Actualmente, apenas o cetuximab é considerado o agente direccionado para inibir os sinais de crescimento tumoral (Szturz e Vermorken, 2016). Os componentes das vias de sinalização tumorais que actuam em sinergia com o EGFR ou que compensam a perda de sinalização iniciada pelo EGFR é provável que sejam alvos ideais para a imunoterapia (Egloff e Grandis, 2008).

ib. Inibidores de VEGFR (*Vascular endothelial growth factor receptor*)

O aumento da expressão de VEGFR e dos seus receptores no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, sublinha a importância da via VEGFR na angiogénese e na sobrevivência de células tumorais sob condições hipóxicas (Shang *et al.*, 2006).

A expressão do VEGFR é regulada pelo factor induzido por hipóxia 1 α (HIF-1 α) – processos dependentes e independentes, os quais envolvem PI3-K e AKT (Fujita *et al.*, 2007).

O bevacizumab e sunitinib são categorizados de inibidores do VEGFR (Ishii *et al.*, 2015).

O bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-VEGFR, não inibe apenas a angiogénese mas também facilita o aumento da entrega de agentes quimioterapêuticos através da diminuição da permeabilidade microvascular e da diminuição da pressão intra-tumoral. O bevacizumab tem também a capacidade de bloquear a expansão de células supressoras derivadas de mielóides. O sunitinib actua como um inibidor da cinase multi-tirosina para bloquear a função do VEGFR, e suprime o número e função das células supressoras derivadas de mielóides. Além disso, o sunitinib aumenta a produção de IFN- γ a partir de células T que se infiltram no tumor (Ishii *et al.*, 2015).

Porém, estas drogas anti-angiogénicas, ao actuarem sozinhas, não mostraram actividade em pacientes seleccionados com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, revelando uma taxa de resposta inferior a 4%. Por outro lado, a combinação de bevacizumab com erlotinib apresentou uma taxa de resposta de 14,6%. Estudos de bevacizumab com quimioterapia (fase III *Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG*) e em combinação com quimiorradioterapia estão em frequente progresso (Fujita *et al.*, 2007).

ic. Inibidores da via PI3K-Akt-mTOR

A activação descontrolada desta via de sinalização contribui para o desenvolvimento e progressão do carcinoma espinocelular e é um importante alvo para neutralizar a resistência à radioterapia e/ou quimioterapia (Bussink *et al.*, 2008).

Mutações no gene PI3K demonstraram possuir capacidade de transformação *in vitro* e *in vivo*, por conseguinte, a restauração da actividade do PTEN mutado ou ausente pode ser um alvo para a inibição de AKT. Inibidores da protease regulam negativamente a fosforilação e a expressão activa do gene PI3K, que é responsável pela radiorresistência no carcinoma espinocelular. A activação de Akt é possivelmente um mecanismo de resistência aos inibidores de EGFR, portanto, a combinação dos inibidores de Akt e dos agentes anti-EGFR pode ser útil na gestão eficaz do carcinoma espinocelular.

A rapamicina, um inibidor de mTOR, é um imunossupressor eficaz. No entanto, um relatório recente demonstrou que a rapamicina activa as células T efectoras e de memória. Além disso, a administração de rapamicina após vacinação para estimular o sistema imunológico do hospedeiro, suprime os níveis de linfócitos infiltrados no tumor induzido (Ishii *et al.*, 2015).

O alvo da rapamicina em mamíferos, vulgarmente conhecido como mTOR regula o crescimento celular, proliferação, sobrevivência, síntese proteica e a transcrição. Os derivados da rapamicina, como o everolimus, temserolimus e deforolimus são potentes inibidores do mTOR e não partilham os problemas da fraca solubilidade e estabilidade química da rapamicina. Ensaio clínico usando cisplatina e everolimus no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço estão em progressos (Nathan *et al.*, 2007).

Nem todos os carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço têm a via de sinalização PI3K-Akt-mTOR activada, daí ensaios moleculares devem ser desenvolvidos para

definir os pacientes que podem beneficiar de inibidores desta via. Além disso, a inibição de mTOR bloqueia o feedback negativo natural da insulina-como o factor de crescimento insulínico (IGF-1R) - interferindo no PI3-K. Isto resultaria num aumento da activação de PI3-K e Akt que poderia potencialmente neutralizar a inibição de mTOR (Oh *et al.*, 2006). A principal limitação dos inibidores de mTOR em ensaios clínicos é a toxicidade. Assim, produtos naturais tais como a curcumina, que atingem vários alvos celulares incluindo, o mTOR, em combinação com inibidores de mTOR podem reduzir os efeitos tóxicos secundários e aumentar a eficácia clínica (Ishii *et al.*, 2015).

Conjuntamente, estes dados mostram que as terapias direccionadas ajudam a melhorar a resposta imunitária anti-tumoral induzida pela imunoterapia do cancro (Ishii *et al.*, 2015).

3.2. Terapias para estimular o sistema imunitário

A complexidade da sinalização aberrante no carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço explica o porquê da resposta clínica destes pacientes não ser positiva interferindo apenas com passos terapêuticos individuais/ únicos. As células cancerígenas têm a capacidade de explorar diversas vias para vantagem de crescimento, sobrevivência da célula e evasão de apoptose. Além disso, diferentes factores etiológicos e hábitos de risco podem resultar em alterações genéticas distintas, que podem por sua vez desencadear diferentes vias que causam impacto no desenvolvimento e progressão do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. Segundo Prince e Ailles (2008), as células estaminais do cancro podem ser responsáveis pela resistência adquirida à radioterapia/ quimioterapia do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. As células estaminais do cancro (CSCs-Cancer Stem Cells) são uma sub-população de células que se podem auto-renovar e produzir células diferenciadas que formam a maior parte do tumor.

Segundo Matta e Ralhan (2009), compreender o sistema molecular das células estaminais do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, vai definir novas etapas para a concepção de novas estratégias terapêuticas.

Segundo Goyal *et al.*, (2016), os esforços significativos têm-se dirigido no sentido de estimular a resposta imune contra o carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço para melhorar a sobrevivência. Dentro destas terapias incluem-se abordagens de vacinas, terapias de transferência de células T adoptivas e a utilização de agentes específicos tais como inibidores de “checkpoints” (Schoenfeld, 2015).

i. Terapia de vacinas

As terapias de vacinas contra o cancro geram uma resposta imunitária anti-tumoral apresentando um antígeno associado a um tumor, mais um adjuvante imunoestimulante, resultando na sensibilização imunitária aos antígenos tumorais. Até à data, várias estratégias de vacinação foram aplicadas, incluindo a transfecção de antígenos associados a tumores em tecidos de pacientes (vacinas de ADN), a administração de péptidos de antígenos associados a tumores (vacinas peptídicas) e a utilização de células humanas ou microbianas cultivadas para gerar uma resposta imunitária anti-tumoral (vacinas biológicas) (ver tabela 18) (Goyal *et al.*, 2016).

Tabela 18. Terapia de vacinas para HNSCC. Adaptado de (Goyal et al., 2016).

Vacinas de ADN

- **INO-3112:** combinação de 2 vacinas de ADN previamente desenvolvidas, VGX-3100 e INO-9012, originalmente desenvolvidas para tratamento do cancro do colo do útero. Os plasmídeos de expressão contidos na vacina, produzem as proteínas E6 e E7 do HPV, resultando numa resposta de células T CD8+ específicas do HPV. Esta vacina é apropriada apenas para HPV positivos com HNSCC, sendo administrada via
-

intramuscular uma vez a cada três semanas para um total de 4 doses. Quanto aos efeitos adversos, incluem eritema local, hematoma e inchaço. Esta vacina, está actualmente a ser testada em ensaios de fase I/II para HNSCC com resultados esperados para 2017.

- **Allovectin-7:** Vários ensaios de Allovectin-7 não conseguiram demonstrar objectivos de resposta ao tumor, o que resultou no cancelamento do programa a esta vacina em 2013.

-
- **MAGE-A3/HPV16:** Ensaios de fase I usando esta vacina em HNSCC, foram programados para conclusão em 2012, no entanto, o *status* actual e os resultados desses estudos não foram conhecidos.

- **Mucin-1:** MUC1 é expressa pela maioria das células epiteliais e é muito expressa em vários tipos de tumores. Em células tumorais, a MUC1 promove o crescimento tumoral, metástases, resistência à mediação e o c-terminal pode servir como uma molécula de sinalização oncogénica. Geralmente estas vacinas são bem toleradas, geram respostas de células T específicas do tumor e mostram evidências de eficácias em vários tipos de tumores. Ensaios desta vacina em fase I/II para HNSCC estão actualmente em curso com uma data prevista de conclusão para 2021.

Vacinas Peptídicas

- **AlloVax:** Estratégia de vacinação em que ensaios de para I e II estão ainda em investigação, com data prevista de conclusão para 2016 e 2018, respectivamente.
- **ISA101 e ISA201 (HESPECTA):** Alvos imunológicos são o HPV16 e os péptidos E6 e E7. Ensaios de HPV-positivos com cancro de cabeça e pescoço estão actualmente em curso.

Vacinas Biológicas

- **ADXS11-001:** alvos imunológicos são a expressão da
-

proteína E7 do HPV e a *Listeria monocytogenes* vivo ou atenuado. Ensaios de fase II para HPV positivos de carcinoma espinocelular da orofaringe.

- **Vacina semi-alogénica de fibroblastos humanos:** o alvo são os antigénios associados a tumores de pacientes. Está previsto o começo para 2016, com a apresentação dos resultados preliminares em 2018.

Continuação da tabela 18. Terapia de vacinas para HNSCC. Adaptado de (Goyal et al., 2016).

Pouca atenção tem sido dada à compreensão do efeito do vírus do papiloma humano (HPV) na resposta terapêutica a agentes direccionados ao carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. Está a ser cada vez mais reconhecido que a patogénese molecular de infectados com HPV marcam geográficas variações e é diferente da associação de carcinoma espinocelular com o tabaco ou com o álcool. A característica histológica mais comum existente na mucosa oral onde o HPV está presente é a coilocitose, ou seja um núcleo aumentado (2-3 vezes o tamanho normal), hipercromasia e um halo perinuclear. Estes vírus têm genes que codificam três proteínas (E5, E6 e E7), que revelaram possuir potencial oncogénico, por afectarem a função dos genes supressores, interferindo na regulação do ciclo celular, promoverem a instabilidade genómica e facilitarem a imortalização. Cerca de 20% dos tumores da cabeça e pescoço são HPV positivos e têm geralmente um prognóstico favorável, pelo contrário, 80% são HPV negativos e destes, 65% têm elevada instabilidade cromossómica, mutações do gene *TP53*, são aneuplóides e têm um mau prognóstico. Os restantes 15% têm poucas alterações cromossómicas, a maioria sem mutações do gene *TP53* e o prognóstico ainda é fonte de controvérsia. Curiosamente, na língua, os tumores HPV positivos predominam no terço posterior, sendo a língua móvel, com frequência, sede de tumores HPV negativos. Os tipos 16 e 18 são os que têm um risco aumentado de transformação maligna, estando o tipo 16 presente em 90% dos casos de tumores da cavidade oral HPV positivos (Santos e Teixeira, 2011). Segundo Mirghani *et al.*, (2015), o prognóstico favorável de tumores positivos para HPV nos dias de hoje, é principalmente atribuído à sua resposta à radiação ionizante, não têm a mesma instabilidade cromossómica que os HPV negativos e é pouco frequente a mutação do gene *TP53*. NO entanto, devido à sua idade jovem (inferior a 60 anos), os pacientes com tumores HPV

positivos estão em maior risco para desenvolver neoplasias secundárias relacionadas com o tratamento (Hartmann e Grandis, 2016).

O potencial uso da vacinação para prevenir a malignidade da cabeça e pescoço induzida por vírus já foi descrita por vários autores, no entanto, vacinas tumorais que tratam doenças estabelecidas também se encontram em desenvolvimento e sob investigação. Segundo Schoenfeld (2015), as vacinas bivalentes e quadrivalentes contra o HPV, são dirigidas contra as proteínas que medeiam a entrada do vírus na célula e, portanto, não se prevê que venham a ser eficazes na prevenção de cancros da cabeça e pescoço após infecção inicial. No entanto, cancros mediados por vírus, tais como o cancro da orofaringe associado ao HPV, que fazem expressar alvos específicos, como as proteínas oncogénicas E6 e E7, que podem ser exploradas por estratégias de vacinação. Ao contrário de muitos outros alvos potenciais de vacinação, estas proteínas são exógenas, por conseguinte, pode ser mais fácil de ultrapassar a tolerância imune e gerar uma resposta imunitária anti-tumoral. Por outro lado, uma reacção imunitária dirigida contra estes antigénios seria de esperar para poupar o tecido normal do hospedeiro. Estas proteínas oncogénicas associadas a vírus tendem a ser relativamente conservadas entre cancros individuais dada a sua importância na oncogénese (no caso de E6 e E7, inibindo o *P53* e *pRb*, respectivamente). Assim, dados preliminares sugerem que atingir E6 e E7 com abordagens de vacinas é viável e eficaz. Vacinas contra o HPV também estão a ser exploradas para uma gama de doenças potencialmente malignas e malignas da ginecologia, e estas descobertas podem vir a ser potencialmente aplicadas para cancros da cabeça e pescoço associados a HPV. Também estão sob investigação estratégias de vacinação para patologias malignas de HPV negativo, ou seja, testes preliminares de uma vacina de células dendríticas em que o alvo é o gene *TP53* (Schoenfeld, 2015).

O desenvolvimento de vacinas contra as estirpes dos HPV 16 e 18 podem alterar o panorama epidemiológico, porém, esta vacina deverá incluir os jovens de ambos os sexos, sendo os maiores constrangimentos de índole económica. Por outro lado, este conhecimento poderá definir marcadores que predigam a resposta à terapêutica, indicando os doentes que beneficiam, ou não, de determinados tratamentos, ou

marcadores de prognóstico, como começa a acontecer ao se conhecer a existência do HPV ou de mutações do gene *TP53* (Santos e Teixeira, 2011).

ii. Terapias de transferência adoptiva de células T

A imunoterapia mediada por células T é também uma estratégia atractiva para os cancros induzidos por vírus. Estudos preliminares demonstraram a exequibilidade da terapia adoptiva de células T dirigida contra o HPV tipo 16, demonstrando a capacidade de as células T transferidas para reactivar e expandir células específicas de E6 e E7 a partir de mais de 60% dos doentes com cancro da orofaringe testados. Assim, a transferência de células T com receptores de antigénios quiméricos tem sido uma terapia explorada em diversos tipos de tumores e possivelmente, segundo Schoenfeld (2015), pode ser uma terapia usada para o tratamento de cancros da cabeça e pescoço. As células T podem ser projectadas com especificidade para o EGFR. Como já foi referido anteriormente, o EGFR está presente em 90% dos cancros da cabeça e pescoço, e o cetuximab, o anticorpo monoclonal anti-EGFR tem demonstrado benefícios na sobrevivência de cancros da cabeça e pescoço. Embora potencialmente eficaz, a transferência de células T com receptores de antigénios quiméricos com demais afinidade para EGFR, poderia demonstrar efeitos secundários prejudiciais dada a expressão disseminada de EGFR (Schoenfeld, 2015).

iii. Inibidores de *Checkpoints*

Actualmente, uma área promissora para a pesquisa do cancro são os inibidores de *checkpoints* (Hartmann e Grandis, 2016).

Os inibidores de *checkpoints* são agora amplamente aceites como um componente chave das estratégias terapêuticas para o cancro. Por conseguinte, o termo “inibidor imunológico de *checkpoint*” refere-se a qualquer composto que inibe a função de um

checkpoint e, normalmente, inclui péptidos, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas pequenas, embora os inibidores de *checkpoints* imunológicos correntemente preferidos sejam os anticorpos (Collin, 2016).

O inibidor de *checkpoint* é administrado para aumentar a proliferação, a migração, a persistência e/ou a actividade citotóxica de células T e, em particular, células T infiltradas no tumor (ver figura 5) (Collin, 2016).

Os *checkpoints* imunes limitam a resposta inflamatória, reduzindo os danos para os tecidos normais e impedindo a auto-imunidade. As terapias que inibem ou desactivam estes *checkpoints* podem, por conseguinte, quebrar a tolerância imunológica a antígenos associados ao tumor e induzir uma resposta imune anti-tumoral. Actualmente, cinco inibidores de *checkpoints* estão comercialmente disponíveis ou encontram-se submetidos a ensaios clínicos (ver tabela 19) (Goyal *et al.*, 2016).

Geralmente, o PD-1 (*programmed cell death protein-1*) e o CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) são as duas moléculas, os dois *checkpoints*, mais extensivamente estudados e para os quais os anticorpos monoclonais já foram testados (Collin, 2016). As células T, que são os principais efectores da resposta anti-tumoral fisiológica, são reguladas negativamente por uma variedade de citocinas produzidas pelo tumor, como o factor de transformação de crescimento- β , interleucina IL-6 e IL-10. Assim, células T disfuncionais mostram uma taxa mais elevada de receptores de *checkpoints*, como o PD-1 e CTLA-4. No carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço, a expressão do ligando de PD-1 é regulada positivamente (Hartmann e Grandis, 2016).

O PD-1 é um receptor da superfície celular expresso em células B e T activas, que após a ligação a um dos seus ligandos, PD-L1 ou PD-L2, inibe a activação de células T. Assim, um aumento da expressão de PD-L1 ou de PD-L2 no microambiente do tumor conduz à inibição das respostas imunitárias intratumorais (Collin, 2016). Segundo Goyal *et al.* (2016), a activação do PD-1 pela ligação ao ligando diminui a resposta

inflamatória, ao invés, a inibição de PD-1 pelo anticorpo ou visando os ligandos PD-L1 ou PD-L2, pode aliviar a tolerância imunológica promovendo a lise tumoral mediada por células imunes.

Outra via, inclui o CTLA-4, que está expresso na superfície das células T activadas e limita a actividade das células T e do glucocorticóide, uma molécula co-estimuladora das células T (Goyal *et al.*, 2016).

Segundo Szturz e Vermorken (2016), uma terapia inibidora de *checkpoint* eficaz requer a presença de células T CD8+ inibidas na periferia do tumor.

O ipilimumab, um anticorpo monoclonal contra CTLA-4, e o nivolumab, um anticorpo monoclonal contra o PD-1, podem restaurar a resposta anti-tumoral fisiológica bloqueando o tumor pela regulação negativa das células T (Hartmann e Grandis, 2016).

Tabela 19. Inibidores de checkpoints aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Adaptado de (Goyal et al., 2016).

-
- **Pembrolizumab:** anticorpo monoclonal humanizado contra PD-1, aprovado pela FDA. Tem sido promissor para tratamento de HNSCC. Além disso, foi melhor tolerado do que a quimiorradioterapia agressiva, com os efeitos adversos mais comuns tais como a fadiga, falta de apetite, erupções cutâneas. Estes primeiros resultados, sugerem que a inibição do PD-1 é um alvo efectivo para o tratamento de HNSCC.
 - **Nivolumab:** similar ao pembrolizumab, é também um anticorpo monoclonal contra PD-1. Estudos demonstraram benefícios na sobrevivência com nivolumab, particularmente em pacientes cujos tumores expressavam PD-L1.
 - **Avelumab:** anticorpo monoclonal humanizado contra PD-L1.
 - **Ipilimumab:** anticorpo monoclonal contra CTLA-4, uma proteína modulatória expressa na superfície das células T activadas. O bloqueio de CTLA-4 alivia esta inibição das células T, resultando numa resposta imune anti-tumoral. O

ipilimumab está sob investigação em ensaios de fases I/II em tumores associados a vírus, incluindo o HNSCC, com conclusões previstas em 2018.

- **AMG 228:** anticorpo monoclonal contra GITR, que está expressa à superfície das células CD25+ e CD4+ e actua como uma molécula co-estimuladora de células T efectoras, possivelmente pela inibição da morte de células T. Em conformidade, a modulação de GITR tem sido descrita como uma das 25 áreas de investigação promissoras pelo *National Cancer Institute*.

Continuação da Tabela 19. Inibidores de checkpoints aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Adaptado de (Goyal et al., 2016).

Segundo Hartmann e Grandis (2016), o sucesso da imunoterapia do cancro baseia-se num sistema imune funcional, particularmente das células T. Um declínio relacionado com a idade do sistema imunitário é chamado de imunossenescência, sendo notável que as células T, durante o processo de envelhecimento, sofrem alterações significativas. Defeitos funcionais tais como a incapacidade da co-estimulação de CD28 e a regulação do inibidor de PD-1 ocorrem com mais frequência em pacientes idosos. Como tal, é evidente que esta terapia com inibidores de checkpoints, com abundância e activação das células T, é menos eficaz em pacientes idosos.

Assim, esta modalidade terapêutica que visa inibidores de *checkpoints*, está a revolucionar os conceitos terapêuticos no tratamento do cancro. A actividade mais elevada de patente refere-se a anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4, embora seja de esperar que novas gerações de inibidores de *checkpoints* apareçam (ex. inibidores de IDO, TIM3 e LAG3) (Collin, 2016).

3.3. Vírus oncolíticos

Representam uma nova abordagem para a terapia do cancro que utiliza vírus recombinantes ou modificados para matar selectivamente as células tumorais, poupando os tecidos normais. Além disso, a lise das células tumorais, liberta os antigénios associados ao tumor para o ambiente circundante juntamente com antigénios virais, o que facilita a produção de uma resposta imunitária anti-tumoral. Actualmente, dois vírus oncolíticos estão em fase de ensaios clínicos para o tratamento de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço e são eles *Pexa-Vec* e o TRICOM (Goyal *et al.*, 2016).

3.4. Estratégias futuras

A ligação entre imunologia dos tumores e cancro da cabeça e pescoço, destaca importantes avanços que foram feitos na compreensão da imunidade aquando da malignidade da cabeça e pescoço, investigações em curso nesta área e áreas promissoras para investigações futuras. Assim, o sistema imunitário tem um papel importante no desenvolvimento de cancros de cabeça e pescoço (ver figura 4) (Schoenfeld, 2015).

Um potencial factor de aplicação de imunoterapia, particularmente com terapias de vacinas, seria a prevenção do cancro através de vacinação em pacientes de alto risco contra antigénios associados a tumores. No caso de cancro associado a HPV, vacinação contra estirpes de alto risco de HPV resulta numa clara redução de cancro do colo do útero, e com potencial para prevenir > 90% de cancros de cabeça e pescoço HPV-positivos (Goyal *et al.*, 2016).

Investigações futuras procurarão estabelecer o benefício da imunoterapia na prevenção e tratamento de cancros da cabeça e pescoço e expandir as indicações para esta abordagem. Embora a imunoterapia seja aplicada em pacientes com carcinoma

espinocelular da cabeça e pescoço metastático, esta poderia ser expandida para outras configurações e a diferentes gamas de cancros da cabeça e pescoço. Isto poderia permitir uma redução na utilização das terapias convencionais como a radioterapia e quimioterapia que estão associadas a efeitos colaterais a longo prazo que afectam adversamente a qualidade de vida (Schoenfeld, 2015).

Certos tumores, como tumores das glândulas salivares, da tiróide e tumores de pele podem ser principais candidatos para abordagens de imunoterapia devido aos seus maus resultados no contexto metastático (Schoenfeld, 2015).

3.5. Complicações associadas à imunoterapia do cancro oral

Várias drogas anti-oncológicas têm sido responsabilizadas por manifestações orais cuja gravidade é variável. Incluem-se assim os bisfosfonatos, administrados por via intravenosa, os anticorpos que bloqueiam o receptor do activador do factor nuclear kappa- β e o seu ligando RANKL (denosumab), os anti-angiogénicos sejam eles anticorpos ou pequenas moléculas, e também as drogas inibidoras da via de sinalização PI3K-akt-mTOR, já referidas acima (Santos e Teixeira, 2011).

Das complicações mais frequentemente associada a esta terapia é a osteonecrose. Geralmente é assintomática, mas pode evoluir para formas mais severas. A sua localização habitual é a mandíbula, sobretudo na zona dos molares, podendo também atingir a maxila, ou mesmo, as duas simultaneamente. A ortopantomografia é um exame de rotina essencial para o seguimento dos doentes medicados com esta terapia, podendo a TAC ser um complemento muito útil. A biopsia deve ser realizada caso se considere a possibilidade de a osteonecrose estar relacionada com um tumor primário ou secundário da cavidade oral (Santos e Teixeira, 2011).

III. CONCLUSÃO

De modo a obter os melhores resultados possíveis, uma anamnese detalhada e minuciosa e um conhecimento clínico da condição do paciente são essenciais para o sucesso do tratamento dentário e prevenção do cancro oral.

O tratamento dos tumores da cabeça e pescoço deve ser realizado de forma multidisciplinar sendo o papel do médico dentista intervir e de comunicação constante com o radioterapeuta visando a melhor qualidade de vida possível do paciente oncológico e com o objectivo de prevenir e reduzir os efeitos indesejáveis causados pela radiação.

O paciente oncológico deve assim ser acompanhado pelo médico dentista antes, durante e após submetido a radioterapia ou quimioterapia. Contudo, é necessário a adopção de medidas profiláticas devido aos efeitos adversos das terapias na cavidade oral, reforçando assim minuciosamente os cuidados de higiene oral.

Após a análise da bibliografia consultada é possível perceber que a adopção/evolução de novas estratégias terapêuticas, incluindo a imunoterapia, se encontram intimamente relacionadas com a cavidade oral. Assim, a imunoterapia representa um caminho promissor para o tratamento do cancro da cabeça e pescoço com vários regimes de tratamento que mostram uma promessa significativa (ver figura 6) (Goyal *et al.*, 2016).

Quando combinada com as abordagens tradicionais como a cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, a imunoterapia tem o potencial de reduzir a morbidez associada ao carcinoma espinocelular e melhora a sobrevivência. Porém, muitas abordagens imunoterapêuticas precisam de um longo período de tempo para se obter uma resposta clínica e podem até induzir uma pseudo-progressão do tumor quando comparada com abordagens terapêuticas tradicionais. Assim, o acto cirúrgico inicial deve ainda

desempenhar um papel importante em pacientes com carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço tratados com imunoterapia (Hartmann e Grandis, 2016).

Uma particularidade importante da imunoterapia é que esta pode dar respostas de longo prazo comparando com as outras modalidades, embora mais dados serão necessários para determinar se a imunoterapia, particularmente as terapias de vacinas, pode produzir respostas duráveis (Goyal *et al.*, 2016).

Todavia, o problema que se coloca é o facto de ainda não existir acesso fácil a protocolos estabelecidos, por onde o dentista se possa orientar, possivelmente por ser ainda uma área em investigação. Por exemplo, o cetuximab, um anticorpo monoclonal inibidor da via EGFR, tem um perfil de tolerabilidade aceitável, a maioria dos efeitos adversos que ocorreram durante os ensaios clínicos foram de intensidade ligeira ou moderada e tendiam a deliberar sobre a cessação do cetuximab. Na análise de dados agregados, os eventos adversos mais comuns associados com a administração de cetuximab que ocorreram em $\geq 25\%$ dos pacientes com HNSCC em qualquer grupo de tratamento foram estomatite, perda de peso, xerostomia, náuseas, vómitos, febre e dor de cabeça. Conclui-se que é importante que o médico dentista avalie rotineiramente o paciente para que qualquer lesão suspeita de malignidade, se proceda de acordo com o algoritmo de actuação e referência e seja possível a sua detecção precoce. Assim, estabelecer uma terapia adequada, preservando e oferecendo ao paciente a melhor qualidade de vida possível.

IV. BIBLIOGRAFIA

Agulnik, M., *et alii.* (2007). Predictive and pharmacodynamic biomarker studies in tumor and skin tissue samples of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with erlotinib. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (21), pp. 84-90.

Akira, S., Takeda, K. e Kaisho, T. (2011). Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Publishing Group*, 2, pp. 675-680.

Arnaoutakis, D. (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral Oncol*, 6 (18), pp. 1368.

Arosa, F. A., Cardoso, E. M. e Pacheco, F. C. (2007). *Fundamentos de Imunologia*, Lisboa, Lidel.

Barrowman, R., Wilson, P. e Wiesenfeld, D. (2011). Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment, *Australian Dental Journal*, 56, pp. 160-165.

Bell, R. B., *et alii.* (2016). Cytoreductive surgery for head and neck squamous cell carcinoma in the new age of immunotherapy. *Oral Oncology*, 61 (1), pp. 166-176.

Bernier, J. (2008). Drug Insight: cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nature Clinical Practice Oncology*, 5 (7), pp. 5-13.

Bourhis, J., et alii. (2006). Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal Clinical Oncology*, 24 (28), pp. 66-72.

Buddula, A., et alii. (2011). Survival of Turned and Roughened Dental Implants in irradiated head and neck cancer patients : a retrospective analysis, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 106, pp. 290-296.

Bussink, J., Kogel Aj van der e Kaanders, J. H. (2008). Activation of the PI3-K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer. *Lancet Oncology*, 9 (2), pp. 88-96.

Carducci, M. A., et alii. (2006). Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of enzastaurin, na oral protein kinase c beta inhibitor, in patients with advanced cancer. *Journal Clinical Oncology*, 24 (1), pp. 92-99.

Cattaruzza, M. S., Maiosonneuve, P. e Boyle, P. (1996). Epidemiology of Laryngeal Cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 32B, pp. 293-305.

Clarkson, J. E., et alii. (2010). Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, (8): CD001973.

Collin, M. (2016). Immune Checkpoint inhibitors: a patent review (2010-2015). *Expert opinion on therapeutic patents*, 26 (5), pp. 555-564.

Davies, A. e Epstein, J. (2010). Oral complications of cancer and its management. New York: Oxford University Press, 1st edition.

Egloff, A. M. e Grandis, J. R. (2008). Targeting epidermal growth factor receptor and SRC pathways in head and neck câncer. *Seminars in Oncology*, 35 (2), pp. 86-97.

Epstein, J. B., *et alii.* (2010). A systematic review of orofacial pain in patients receiving câncer therapy. *Support Care Cancer*, 18 (8), pp.1023- 1031.

Frampton, J. E. (2011). Spotlight on Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *BioDrugs*, 25 (2), pp. 129-133.

Frederick, B. A., *et alii.* (2007). Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Molecular Cancer Therapy*, 6 (16), pp. 83-91.

Fujita, K., *et alii.* (2007). Anti-tumor effects of bevacizumab in combination with paclitaxel on head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Report*, 18 (1), pp. 47-51.

Garg, A. e Guez, G. (2011). Head and neck cancer, dental implants, and dental oncology. *Dental Implantology Update: The International Forum for Continuing Education*, 22 (1).

Gibson, M. K., *et alii.* (2005). Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck câncer (E1395) : an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal Clinical Oncology*, 23 (35), pp. 62-70.

Goyal, N., Bann, D. V. e Deschler, D. G. (2016). Novel Immunotherapeutic Approaches for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal Cancers*, 8 (87), pp. 1-20.

Gränstrom, G., *et alii.* (2006). Placement of dental implants in irradiated bone: The case for using hyperbaric oxygen. *Journal of Oral Maxillofacial surgery*, 64 (1), pp.812-818.

Guglin, M., Cutro, R. e Mishkin, J. D. (2008). Trastuzumab- induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, 14 (4), pp. 37-44.

Hao, Y., *et alii.* (2008). Salvianolic acid B inhibits growth of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo via cyclooxygenase-2 and apoptotic pathways. *International Journal Cancer*. In press.

Hartmann, S. e Grandis, J. R. (2016). Treatment of head and neck cancer in elderly. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17 (14), pp. 1903-1921.

Heimburg-Molinaro, J., *et alii.* (2011). Cancer vaccines and carbohydrate epítotes. *Vaccine*, 29 (1), pp. 8802- 8826.

Hussain, S. P. e Harris, C. C. (1998). Molecular Epidemiology of Human Cancer. *Toxicology letters*, 102 (103), pp. 219-225.

Ishii, H., Tanaka, S. e Masuyama, K. (2015). Therapeutic strategy for cancer immunotherapy in head and neck cancer. *Cellular and Molecular Otolaryngology*, 3 (1), pp. 1-12.

Kim, S., *et alii.* (2008). Emerging perspectives in epidermal growth factor receptor targeting in head and neck cancer. *Head Neck*, 30 (6), pp. 67-74.

Kluth, E., *et alii.* (1998). A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *Journal of Prosthetic Dentistry*, pp. 59-194.

Langendijk, J. A., de Jong, M. A., Leemans, Ch. R., *et alii.* (2003). Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 57 (3), pp. 693-700.

Langlais, R. P., Miller, C. S. e Nield-Gehrig, J. S. (2009). Color Atlas of Common Oral Diseases. *Philadelphia*, Lippincott Williams & Wilkins.

Le Tourneau, C., Faivre, S. e Siu, L. L. (2007). Molecular targeted therapy of head and neck cancer: review and clinical development challenges. *European Journal Cancer*, 43 (24), pp. 57-66).

Li, M., Song, L. e Quin, X. (2010). Glycan changes: cancer metastasis and anti-cancer vaccines. *Journal of biosciences*, 35 (1), pp. 665-673.

Lore, J. M. (1988). An Atlas of Head and Neck Surgery. Philadelphia, Pa: Saunders, 3rd Ed.

Lucas, J., Rombach, D. e Glodwein, J. (2001). Effects of Radiotherapy on the oral cavity. **[Em linha]. Disponível em**

<<http://www.oncolink.org/treatment/article.cfm?id=17&s=30&c=5>> [**Consultado em** 09/08/2016].

Matta, A. e Ralhan, R. (2009). Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck Oncology*, 1 (6), pp. 1-8.

Mazumdar, A., *et alii.* (2008). Aurora kinase A inhibition and paclitaxel as targeted combination therapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, in press.

Molinolo, A. A., *et alii.* (2008). Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. *Oral oncology*, in press.

Morgillo, F., *et alii.* (2007). Primary and acquired resistance to anti-EGFR targeted drugs in câncer therapy. *Differentiation*, 75 (7), pp. 88-99.

Nathan, C. O., *et alii.* (2007). Mammalian target of rapamycin inhibitors as possible adjuvant therapy for microscopic residual disease in head and neck squamous cell cancer. *Cancer Research*, 67 (2), pp. 160-180.

National Cancer Institute. (2011). Oral Cancer. [**Em linha**]. Disponível em <<http://cancer.gov/>> [**Consultado em** 13/8/2016].

Neville, B. e Day, T. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*, 52 (1), pp. 195-215.

Oh, S. H., *et alii.* (2006). Identification of insulin-like growth factor binding protein-3 as a farnesyl transferase inhibitor SCH66336-induced negative regulator of angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 12 (6), pp. 53-61.

Pai, S. I., Zandberg, D. P. e Strome, S. E. (2016). The role of antagonists of the PD-1: PD-L1/ PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. *Oral Oncology*, 61 (1), pp. 152-158.

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Macmillan Publishers*, 12 (1), pp. 252-264.

Pernot, M., *et alii.* (1992). Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiotherapy Oncology*, 23 (4), pp. 223-228.

Peterson, D. E., *et alii.* (2010). Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment- dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*, 18 (8), pp. 1089-1098.

Petti, S. e Scully, C. (2005). Oral cancer: The association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncology*, 41 (8), pp.828-834.

Pignon, J. P., *et alii.* (2007). Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): na update. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 69 (2), pp. 112-114.

Pinheiro, P. S., *et alii.* (2002). *Cancer in Portugal. IARC Technical Publications*, nº38, Lyon.

Prince, M. E. e Ailles, L. E. (2008). Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. *Journal Clinical Oncology*, 26 (2), pp. 28-71.

Roda, R. (2010). Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 1 (15), pp. 3-9.

Rosenquist, K. (2005). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a populationbased-control study in Southern Sweden. *Swedish Dental Journal Supply*, 179 (1), pp. 1-66.

Santos, L. L. e Teixeira, L.M. (2011). *Oncologia Oral*, Lousã, Lidel.

Satgunaseelan, L., *et alii.* (2016). Programmed cell death-ligand 1 expression in oral squamous cell carcinoma is associated with an inflammatory phenotype. *Anatomical Phatology*, 48 (6), pp. 574-580.

Schoenfeld, J. D. (2015). Immunity in Head and Neck Cancer. *Cancer Immunology Research*, 3(1), pp. 12-17.

Sciubba, J. e Goldenberg, D. (2006). Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncology*, 7 (1), pp.175-183.

Scully, C. e Epstein, J. (1996). Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncology, European Journal of Cancer*, 32 (1), pp.281-292.

Seeley, R., Tate, P. e Stephens, T. D. (2007). *Anatomia e Fisiologia*, Loures, Lusociência.

Seoane, J. (2011). The use of clinical guidelines for referral of patients with lesions suspicious for oral cancer may ease early diagnosis and improve education of healthcare professionals. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 1 (16), pp. 864-869.

Seoane, J. (2012). Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 1 (17), pp. 35-40.

Shang, Z. J., *et alii*. (2006). VEGF is up-regulated by hypoxic stimulation and related to tumor angiogenesis and severity of disease in oral squamous cell carcinoma: in vitro and in vivo studies. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 35 (1), pp. 533-538.

Silverman, Jr. S. (2003). *Oral Cancer*. 5th American Cancer Society, BC Decker.

Silverman, Jr. S. (2010). Oral and pharyngealcancer control and early detection. *Journal Cancer Education*, 25 (1), pp. 279-281.

Soulieres, D., *et alii*. (2004). Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *Journal Clinical Oncology*, 22 (1), pp. 77-85.

Szturz, P. e Vermorken, J. B. (2016). Treatment of Elderly Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Frontiers in Oncology*, 6 (199), pp. 1-14.

Teoh, D. C., *et alii.* (2008). Hypofractionated radiotherapy plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 20 (1), pp. 7-17.

Waal, I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology*, 45 (1), pp. 317 – 323.

Wagenblast, J., *et alii.* (2008). Effect of bortezomib and cetuximab in EGF-stimulated HNSCC. *Anticancer Research*, 28 (1), pp. 2239-2243.

Wild, C. P., *et alii.* (2001). Molecular epidemiology and cancer promising areas for future research in the post-genomic era. *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 499 (1), pp. 3-12.

Yorozu, A., Sykes, A. J. e Slevin, N. J. (2001). Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral Oncology*, 37 (6), pp. 493-497.

ANEXOS

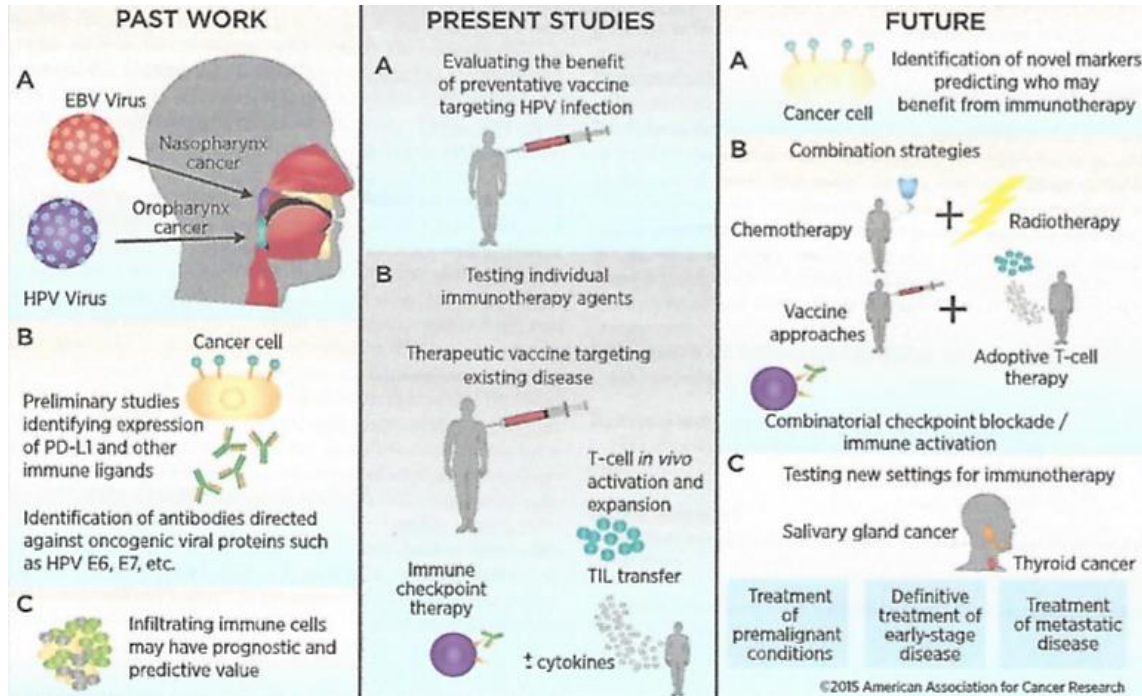


Figura 4. O passado, o presente e o futuro da conexão entre imunoterapia e o tratamento do cancro da cabeça e pescoço. O trabalho anterior estabeleceu o papel dos vírus oncogénicos EBV e HPV no desenvolvimento dos tumores da nasofaringe e orofaringe, respectivamente (A); foram identificados marcadores imunológicos nos tumores da cabeça e pescoço e seus respectivos ligandos e anticorpos contra os antígenos virais (B); e sugeriu que os marcadores imunológicos poderiam ser factores de prognóstico e preditivos de resposta às terapias tradicionais (C). Actualmente, o trabalho em curso visa estabelecer o benefício de vacinas preventivas (A), e testar a variedade de imunoterapias individuais incluindo terapêutica de vacinação, terapia de transferência adoptiva de células T e o bloqueio de checkpoints (B). Futuramente, estratégias promissoras incluem marcadores determinantes que prevêm quem beneficiará desta terapia (A); estratégias de combinação explorando o potencial entre imunoterapias e radioterapia ou quimioterapia (B); e expandir para doenças malignas para as quais a imunoterapia é usada. Adaptado de (Schoenfeld, 2015).

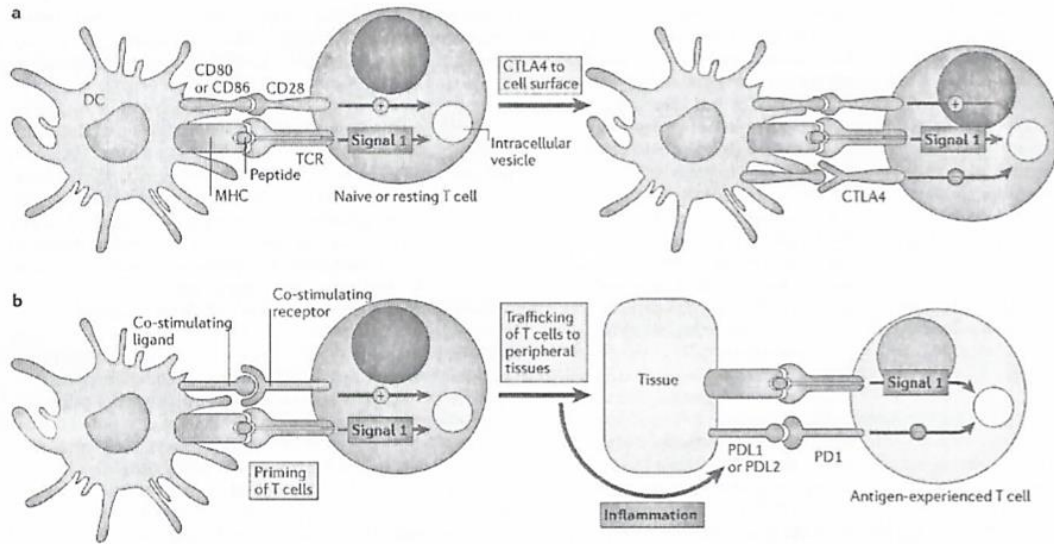


Figura 5. Checkpoints regulam diferentes componentes na evolução de uma resposta imune. A) CTLA-4, um checkpoint induzido nas células T durante o tempo da sua resposta ao antígeno inicial. B) Sinais inflamatórios nos tecidos vão induzir a ligação do PD-1 ao seu ligando PD-L1 o que regula negativamente a actividade das células T, e assim limitar os danos colaterais no tecido em resposta à infecção. Adaptado de (Pardoll, 2012).

Therapy	Immune Target	Stage	Number Enrolled	Clinical Trial Number(s)
Vaccine Therapies				
INO-3112	HPV E6, E7	Phase I/II	25	NCT02163057
Allovectin-7 [®]	Tumor antigens via MHC-I expression	Phase II/III	Not Reported	NCT00050388
MAGE-A3/HPV16	MAGE-A3, HPV-16-specific peptide	Phase I	90	NCT00257738
MUC1 Vaccine	MUC1	Phase I	48	NCT00704041
AlloVax	Chaperone-enriched tumor cell lysate	Phase I/II	104	NCT02544880
ISA101	Synthetic HPV E6 and E7 peptides	Phase II	100	NCT02624999
HESPECTA (ISA201)	Two synthetic HPV16 peptides covalently linked to AMPLIVANT [®] synthetic TLR 1/2 ligand	Phase II	52	NCT01998542
ADXS11-001	Live, attenuated <i>Listeria monocytogenes</i> expressing HPV-E7-lysteriolysin-O fusion	Phase I	28	NCT02426892
Semi-allogenic human fibroblasts	Patient-derived tumor-associated antigens	Phase I	24	NCT02821494
		Phase II	30	NCT02002182
		Phase I	37	NCT02211027
Monoclonal Antibodies				
Cetuximab	EGFR	Phase II	40	NCT01218048
		Phase I	24	NCT02124850
		Phase II	114	NCT02707588
Imgatuzumab (GA201, RO5083945)	EGFR	Phase I	22	NCT02277197
		Phase I	62	NCT01046266
Nimotuzumab	EGFR	Phase III	710	NCT00957086
Ficlatuzumab	Hepatocyte growth factor	Phase I	22	NCT02277197
		Phase I	24	NCT02277184
Pembrolizumab (MK-3475)	PD-1	Phase II	46	NCT02296684
		Phase I/II	400	NCT02452424
		Phase II	114	NCT02707588
		Phase I/II	22	NCT02718820
		Phase III	780	NCT02358031
Nivolumab	PD-1	Phase I	24	NCT02124850
		Phase II	40	NCT02684253
		Phase I/II	199	NCT02488759
Avelumab	PD-L1	Phase II	28	NCT02426892
Ipilimumab	CTLA-4	Phase I	1670	NCT01772004
AMG 228	GITR	Phase I/II	199	NCT02488759
		Phase I	100	NCT02437916
Oncolytic Viruses and Active Immunotherapeutics				
Pexa-Vec	Recombinant vaccinia virus, deleted for viral thymidine kinase and expressing GM-CSF	Phase I	23	NCT00625456
TRICOM	Recombinant fowlpox virus expressing B7.1, ICAM-1, LFA-3, CEA, MUC-1	Phase I	Not Reported	NCT00021424
Immunomodulators				
Motolimod	TLR8 agonist	Phase I	24	NCT02124850
Picibanil (OK-432)	Immunostimulant via TLR4 pathway	Phase I	13	NCT01334177
		Phase I	10	NCT01149902
IL-12	Proinflammatory cytokine	Phase II	31	NCT02345330
		Phase I/II	34	NCT00004070
IRX-2	Cytokine mixture: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , GM-CSF, IFN- γ	Phase I/II	Not Reported	NCT00006033
		Phase II	400	NCT02609386

Figura 6. Ensaios clínicos de imunoterapia actualizados de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço. Terapia direccionada a determinados alvos imunitários, número de pacientes envolvidos no estudo e respectivas fases do cancro. Adaptado de (Goyal et al., 2016).