

Vera Marina Maciel

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2017

Vera Marina Maciel

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2017

Vera Marina Maciel

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

“Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Dentária”

(Vera Marina Maciel)

Resumo

O carcinoma verrucoso caracteriza-se como uma variante do carcinoma espinocelular, sendo a cavidade oral o local onde surge mais frequentemente. Trata-se de um tumor localmente invasivo mas com baixo potencial de metastização.

Esta dissertação tem como objectivo uma revisão sobre os conhecimentos actuais da etiologia do carcinoma verrucoso, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas, com especial foco no carcinoma verrucoso da cavidade oral.

A metodologia para a realização desta revisão bibliográfica consistiu na pesquisa através da PubMed e B-on, sem limites temporais.

As palavras-chave utilizadas foram: “carcinoma verrucoso”, “carcinoma verrucoso oral”, “tumor de Ackerman”, “verrucous carcinoma”, “oral verrucous carcinoma” e “Ackerman’s tumour”.

Abstract

Verrucous carcinoma is characterized as a variant of squamous cell carcinoma, being the oral cavity the most common site of occurrence. It is a locally invasive tumor but with a low potential for metastasis.

This dissertation aims to review the current knowledge on the etiology of verrucous carcinoma, diagnostic methods and therapeutic options, with a special focus on verrucous carcinoma of the oral cavity.

The methodology for the accomplishment of this bibliographic revision consisted of a research through the PubMed and B-on, without temporal limits.

The keywords used were: “carcinoma verrucoso”, “carcinoma verrucoso oral”, “tumor de Ackerman”, “verrucous carcinoma”, “oral verrucous carcinoma” and “Ackerman’s tumour”.

Dedicatórias

À minha mãe.

Ao meu avô António Freitas.

“A sabedoria começa na reflexão”

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao meu orientador, Professor Pedro Trancoso, pela ajuda e disponibilidade, mas também pela dedicação e pelo empenho na transmissão de conhecimentos nas suas aulas e acima de tudo obrigada pela exigência. “A exigência é o apelo à excelência”.

À minha binómia Adriana Dias, o meu obrigada pela confiança em mim, pelo trabalho de equipa, pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos da Universidade do Algarve: Ana Batuca, Fábio Guerreiro, Joana Vieira e Miguel Martins, obrigada por terem sido a minha família longe de casa, por todas as vivências, pela união, pelo apoio em todos os momentos e por não permitirem que a nossa amizade se perca com a distância.

Leena Dessai obrigada por todo apoio, pelas risadas e pela amizade.

Ao Fábio Guerreiro, obrigada pela partilha dos conhecimentos informáticos e obrigada principalmente por esta nossa nova fase.

Irene Ventura, Luísa Maciel, Carlos Freitas, Henrique Freitas e Rodrigo Vila obrigada por estarem sempre ao meu lado.

Paula Maciel, o meu pilar, não há palavras que possam expressar a minha gratidão para contigo.

Ao meu avô António Freitas, pelos valores e pelos conhecimentos que me transmitiu, pelas enciclopédias e livros que desde muito cedo me incentivou a ler e por todos os dias me lembrar que “o saber não ocupa lugar”, obrigada.

À minha mãe, Eduarda Maciel, o meu maior obrigada por tudo o que por mim tem feito, esta é (mais) uma vitória nossa.

Abreviaturas e Siglas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARN- Ácido Ribonucleico

°C- Graus Celsius

CDC- Centers for Disease Control and Prevention

CEC- Carcinoma Espinocelular

CO₂- Dióxido de Carbono

CV- Carcinoma Verrucoso

CVO- Carcinoma Verrucoso Oral

GPx- Glutathione Peroxidase

HPV- Human Papillomavirus (Vírus do Papiloma Humano)

MnSOD- Superóxido Dismutase Manganês

OMS- Organização Mundial de Saúde

TNM- Tumor-Nódulos-Metástases

UICC- Union for International Cancer Control

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
1.	Materiais e métodos.....	2
II.	DESENVOLVIMENTO	2
1.	Cancro.....	2
i.	Conceitos gerais	2
ii.	Classificação TNM.....	3
2.	Carcinoma Verrucoso.....	4
i.	Considerações gerais	4
ii.	Meios de diagnóstico.....	5
ii.i	Clínico-histopatológico.....	5
ii.ii	Biomarcadores.....	6
ii.iii	Enzimas antioxidantes	6
ii.iv	Via Akt/mTOR	7
3.	Tratamento	7
i.	Cirurgia.....	7
ii.	Criocirurgia	8
iii.	Radioterapia	9
iv.	Metotrexato	11
v.	Laser CO ₂ e Imiquimod.....	11
III.	DISCUSSÃO.....	12
IV.	CONCLUSÕES.....	14
V.	BIBLIOGRAFIA.....	16

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1- Estadiamento clínico do cancro 4

I. INTRODUÇÃO

As células são a unidade base da vida, é através da sua divisão que se formam os órgãos, ossos e tecidos que constituem o corpo humano. A divisão celular que ocorre frequentemente no organismo, não só permite o crescimento e desenvolvimento como também permite a substituição de células que foram danificadas ou sofreram apoptose, este processo de proliferação celular é regulado por genes contidos no ADN. Quando esta regulação genética é danificada, as células continuam a dividir-se descontroladamente dando origem a outras células anormais que vão afetar outras células e tecidos no organismo, originando assim o cancro (Stephans *et al.*, 2009).

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo de tumor que surge com maior frequência a nível da cabeça e pescoço e é hoje em dia um problema de saúde pública à escala mundial, com elevadas taxas de mortalidade e morbidade e uma incidência de aproximadamente 600.000 casos por ano, com uma sobrevivência de 50% a 5 anos, sendo assim classificado como o sexto tipo de cancro mais comum a nível mundial (Hosseinpour *et al.*, 2016).

O carcinoma verrucoso (CV), também conhecido como tumor de Ackerman's, foi descrito pela primeira vez por Ackerman em 1948, como sendo uma variante clínica e histológica bem diferenciada do carcinoma espinocelular, que se distingue pelo seu crescimento proliferativo, localmente invasivo mas com baixo potencial metastático (Gestel *et al.*, 2013, Ogawa *et al.*, 2003).

A cavidade oral é o local mais frequente onde surge o carcinoma verrucoso, no entanto existem outros locais onde se pode manifestar, como por exemplo: laringe, seios piriformes, esófago, cavidade nasal e seios perinasais, meato acústico externo, ducto lacrimal, pele, escroto, vulva, vagina, cérvix, pênis, períneo e membros inferiores (Walvekar, R. *et al.*, 2009). A etiologia do CV é ainda desconhecida, no entanto existem estudos que evidenciam que o tabaco e o HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18 são potenciais factores de risco para o desenvolvimento do CV (Fu *et al.*, 2017, Gestel *et al.*, 2013, Gokavarapu *et al.*, 2015, Karagozolglu *et al.*, 2011, Walkevar *et al.*, 2008).

O diagnóstico diferencial do CV é na maioria das vezes difícil devido às suas características clínico-histológicas semelhantes a outras lesões de tipo verruciformes como é o caso da hiperplasia verrucosa (Hosseinpour *et al.*, 2016, Rao *et al.*, 2016, Sharma *et al.*, 2016).

Técnicas de diagnóstico a nível molecular tem sido estudadas de forma a facilitar o diagnóstico diferencial do carcinoma verrucoso oral (CVO) (Hosseinpour *et al.*, 2016,

Chaisuparat *et al.*, 2016), no entanto nenhuma delas é aplicada rotineiramente como meio de diagnóstico.

A exérese cirúrgica do carcinoma verrucoso é actualmente o tratamento de eleição (Chaisuparat *et al.*, 2016, Heinzerling *et al.*, 2003 Hosseinpour *et al.*, 2016, Karagozoglu *et al.*, 2011, Kang *et al.*, 2003, McDonald *et al.*, 1982), no entanto existem casos onde não é possível proceder à excisão do tumor, aplicando-se assim outros tratamentos alternativos como por exemplo a radioterapia, quimioterapia ou ablação por laser de CO₂ (Karagozoglu *et al.*, 2011).

O diagnóstico precoce do cancro é fundamental para o melhor prognóstico da patologia, no caso particular dos médicos dentistas é de extrema importância a capacidade de identificar e reconhecer lesões potencialmente malignas, bem como alertar os pacientes para os potenciais factores de riscos do cancro oral. Assim, o principal objectivo desta dissertação é realizar uma revisão dos conhecimentos actuais sobre a etiologia e os potenciais factores de risco do carcinoma verrucoso, bem como os meios de diagnóstico e opções de tratamento e as suas vantagens e desvantagens.

1. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica procedeu-se a uma pesquisa de literatura através da PubMed e B-on, sem limites temporais e utilizando os termos “verrucous carcinoma”, “oral verrucous carcinoma”, “Ackerman’s tumour”, “carcinoma verrucoso”, “carcinoma verrucoso oral” e “tumor de Ackerman”, excluindo desta pesquisa os artigos que não se encontravam em texto integral de livre acesso. Foram encontrados 84 artigos e com base na leitura dos resumos dos artigos, foram seleccionados aqueles que abordavam a etiologia, os meios de diagnóstico e diferentes tipos de tratamento do CV, tendo sido utilizados 15 artigos para a execução desta dissertação. Em complemento a esta pesquisa foi consultado o livro “Basics of Oncology” edição de 2009, de Frederick O. Stephens.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Cancro

i. Conceitos gerais

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o cancro como um processo em que ocorre um crescimento e proliferação celular descontrolados, podendo afetar quase todas as partes do

corpo, acrescentando ainda que esse crescimento invade frequentemente os tecidos adjacentes podendo metastizar para outros locais. (WHO, 2017).

Segundo dados da OMS, o cancro é a segunda causa de morte a nível mundial, representando em 2015 um total de 8.8 milhões de mortes (WHO, 2017).

O cancro oral é definido como o conjunto de tumores malignos que pode envolver qualquer tecido da cavidade oral desde os lábios à garganta, incluindo as amígdalas e faringe (WHO, 2017).

O carcinoma espinocelular é o tipo de tumor mais frequente de entre os tumores que surgem na cabeça e pescoço (Hosseinpour *et al.*, 2016)

O carcinoma verrucoso é uma variante do carcinoma espinocelular e representa 2 a 8% dos CEC da cabeça e pescoço (Mohan *et al.*, 2017).

ii. Classificação TNM

Entre 1943 e 1952, Pierre Denoix em associação com a Union for International Cancer Control (UICC) desenvolveu uma classificação para tumores malignos com base na sua extensão anatómica, designada TNM (Tumor, Nodes, Metastasis). Este sistema de classificação tem vindo a sofrer alterações ao longo dos anos e é actualmente a classificação globalmente aceite para definir o estadiamento da patologia (Kreppel M. *et al.*, 2010). Esta classificação serve como uma ferramenta na decisão do tipo de tratamento mais adequado, bem como na percepção do prognóstico de cada caso.

T- Tumor

Tx- Impossibilidade de avaliação do tumor primário

T0- Sem evidência de tumor primário

Tis- Carcinoma *in situ*

T1- Tumor com a sua maior dimensão até 2cm

T2- Tumor maior do que 2 cm e até 4 cm na sua maior dimensão

T3- Tumor com dimensão maior de 4cm

T4a- Doença localmente avançada

T4b- Doença localmente avançada com extensão invasão

N- Gânglios linfáticos regionais

Nx- Impossibilidade de avaliação dos gânglios linfáticos

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

N0- Ausência de gânglios linfáticos metastásicos

N1- Gânglios linfáticos menores de 3cm e único ipsilateral

N2a- Gânglios linfáticos entre 3 a 6cm ipsilateral

N2b- Gânglios linfáticos múltiplos ipsilaterais, menores do que 6cm

N2c- Gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais menores do que 6cm

N3- Gânglios linfáticos maiores do que 6cm

M- Metástases

Mx- Impossibilidade de avaliação de metástases à distância

M0- Ausência metástases à distância

M1- Presença de metástases à distância

Quadro 1- Estadiamento clínico do cancro

Estádio 0	Tis; N0; M0
Estádio I	T1; N0; M0
Estádio II	T2; N0; M0
Estádio III	T3; N0; M0 T1; N1; M0 T2; N1; M0 T3; N1; M0
Estádio IV a	T4; N0; M0 T4; N1; M0 Qualquer T; N2; M0
Estádio IV b	Qualquer T; N3; M0 T4b; Qualquer N; M0
Estádio 4 c	Qualquer T; Qualquer N; M1

2. Carcinoma Verrucoso

i. Considerações gerais

Ackerman descreveu pela primeira vez em 1948 uma variante do carcinoma espinocelular, distinguido pelo seu crescimento lento e com epitélio bem diferenciado, com poder invasivo

local podendo destruir tecidos adjacentes mas com baixo potencial metastásico e clinicamente com aspecto sólido e verrucoso (McDonald *et al.*, 1982), este tipo de tumor ficou conhecido como tumor de Ackerman ou carcinoma verrucoso.

O CV apesar de localmente invasivo, apresenta baixo poder de metastização e embora a cavidade oral seja o local onde este surge mais frequentemente, o CV pode ocorrer em diversas regiões anatómicas, sendo elas: ducto lacrimal, cavidade nasal, seios paranasais, seios piriformes, laringe, esófago, meato acústico externo, perna, pele, pénis, vulva, escroto, períneo, vagina e cérvix uterino (Walkevar *et al.*, 2008). A mucosa jugal, gengiva, lábios e língua são as áreas da cavidade oral onde o carcinoma verrucoso surge com maior frequência (Karagozolu *et al.*, 2011). Este tipo de tumor ocorre predominantemente em indivíduos do sexo masculino com idade acima dos 60 anos (Fu *et al.*, 2017).

A etiopatogénese do carcinoma verrucoso é ainda desconhecida, no entanto estudos indicam que o tabaco, o álcool e o HPV são potenciais factores de risco para o desenvolvimento do CV (Fu *et al.*, 2017, Gestel *et al.*, 2013, Gokavarapu *et al.*, 2015, Karagozolu *et al.*, 2011, Walkevar *et al.*, 2008).

A cirurgia é actualmente o tratamento de primeira escolha no tratamento do carcinoma verrucoso (Chaisuparat *et al.*, 2016, Heinzerling *et al.*, 2003 Hosseinpour *et al.*, 2016, Kang *et al.*, 2003, Karagozolu *et al.*, 2011, McDonald *et al.*, 1982), no entanto existem outros tratamentos alternativos ou coadjuvantes que serão abordados posteriormente nesta dissertação.

ii. Meios de diagnóstico

ii.i Clínico-histopatológico

O carcinoma verrucoso apresenta-se geralmente como uma lesão exofítica altamente queratinizada e de aspecto verrucoso, no entanto existem casos em que este tumor não surge na sua forma típica, sendo por isso difícil o diagnóstico puramente clínico. A nível histopatológico o CV caracteriza-se por um elevado nível de diferenciação epitelial com uma quase inexistente actividade mitótica, contudo estas características histopatológicas do carcinoma verrucoso são semelhantes àquelas que se podem encontrar noutros casos de lesões verruciformes como é o caso das leucoplasias verrucosas (Hosseinpour *et al.*, 2016), assim o diagnóstico diferencial exige uma cuidadosa avaliação clínica da lesão bem como uma minuciosa análise microscópica por parte do patologista, podendo ser por vezes difícil chegar ao diagnóstico correto (Rao *et al.*, 2016, Sharma *et al.*, 2016).

ii.ii Biomarcadores

Os marcadores tumorais podem classificar-se como alterações qualitativas ou quantitativas numa molécula, produto ou mecanismo como por exemplo mutações, sobreexpressão de ARN ou mecanismos que controlam as respostas celulares, entre outros. Estes marcadores devem possuir uma elevada sensibilidade, especificidade e capacidade de diferenciação entre tecidos neoplásicos e não-neoplásicos. Actualmente os marcadores tumorais são usados na avaliação, detecção, previsão e monitorização dos resultados de tratamentos. (Hosseinpour *et al.*, 2016).

De acordo com a revisão sistemática de Hosseinpour *et al.*, os estudos realizados sobre biomarcadores para o diagnóstico do carcinoma verrucoso, demonstraram que existem alguns biomarcadores que podem ajudar no diagnóstico diferencial do carcinoma verrucoso em relação a outras lesões verruciformes, mas não existe ainda um biomarcador preciso e fiável que permita diagnosticar de modo diferencial e efectivo o CV (Hosseinpour *et al.*, 2016).

A utilização de biomarcadores no diagnóstico do carcinoma verrucoso resulta da tentativa para encontrar novos critérios e abordagens moleculares como alternativa ou como adjuvante ao diagnóstico histológico, no entanto actualmente o uso destes biomarcadores é restrito à investigação, não sendo utilizados rotineiramente para diagnóstico (Hosseinpour *et al.*, 2016).

ii.iii Enzimas antioxidantes

A saliva possui uma acção antioxidante a qual se pensa ter um papel protetor na redução dos danos oxidativos da mucosa oral. Por esse motivo, Fu *et al.*, investigaram as diferenças de expressão do sistema enzimático antioxidante no carcinoma verrucoso e no carcinoma espinocelular em pacientes consumidores de betel quid (Fu *et al.*, 2017). De acordo com o CDC, betel quid é uma mistura mascável de folha de bétete, noz de areca e tabaco (CDC, 2017). A superóxido dismutase manganês (MnSOD), a glutathiona peroxidase (GPx) e a catalase são alguns dos constituintes do sistema enzimático antioxidante expressos tanto nos tecidos epiteliais orais normais, como no CV e no CEC. Esta expressão enzimática foi investigada e posteriormente comparada no estudo de Fu *et al.*, 2017.

Fu *et al.*, verificaram que a MnSOD, a GPx e a catálase são frequentemente expressas no carcinoma espinocelular oral e carcinoma verrucoso oral e que os níveis de expressão de MnSOD e GPx são significativamente mais elevados no CVO do que no epitélio oral normal, sendo no entanto o CEC que apresentava os níveis de expressão mais altos das referidas enzimas. Com este estudo concluíram que a elevada expressão de enzimas antioxidantes no tecidos tumorais refletem provavelmente uma resposta adaptativa às espécies reactivas de

oxigénio presentes na mucosa oral com lesões tumorais, sendo esta conclusão suportada pelo facto de no tecido epitelial oral normal a expressão das enzimas MnSOD e GPx ser muito baixa. Os diferentes graus de expressão enzimática entre o carcinoma espinocelular oral e o carcinoma verrucoso oral poderão ser úteis para o diagnóstico diferencial destes dois tipos de tumor, em particular nos casos do CVO e o CEC bem diferenciado (Fu *et al.*, 2017).

ii.iv Via Akt/mTOR

A via Akt/mTOR é um mecanismo de regulação de vários processos celulares, entre eles o crescimento, a apoptose e proliferação celular, encontrando-se frequentemente desregulado nos casos de malignidade como é o caso do carcinoma espinocelular oral. (Chaisuparat *et al.*, 2016).

Chaisuparat *et al.*, procederam à análise da expressão de três proteínas que fazem parte da via akt/mTOR: Thr308, Ser473 e p-RPS6 em 30 casos de CEC oral, 18 casos de CVO e 30 casos controlo, concluindo que a expressão destas era estatisticamente mais baixa no carcinoma verrucoso oral comparativamente com o carcinoma espinocelular oral, esta conclusão é também corroborada pelo facto do CVO ter um comportamento clínico bastante menos agressivo que o CEC oral. No entanto, verificaram também que a via Akt/mTOR está sobre-regulada no caso do CVO, o que sugere um papel desta via no desenvolvimento e na progressão desta patologia (Chaisuparat *et al.*, 2016).

Chaisuparat *et al.*, referem no seu estudo a necessidade de mais investigação a nível da biologia molecular, com amostras maiores e informação de follow-up para que se possam garantir os resultados por eles obtidos e fazer da via Akt/mTOR um possível alvo molecular para o tratamento do CVO (Chaisuparat *et al.*, 2016).

3. Tratamentos

i. Cirurgia

No tratamento do carcinoma verrucoso a cirurgia destaca-se como a primeira opção de tratamento (Chaisuparat *et al.*, 2016, Heinzerling *et al.*, 2003, Hosseinpour *et al.*, 2016, Kang *et al.*, 2003, Karagozoglou *et al.*, 2017 McDonald *et al.*, 1982). A excisão cirúrgica, mesmo efectuada com boas margens de segurança pode não ser totalmente efectiva, surgindo frequentemente recidivas, nesses casos são necessários tratamentos adjuvantes (Walkevar *et al.*, 2008).

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

Kang *et al.*, realizaram um estudo onde analisaram 38 pacientes diagnosticados com carcinoma verrucoso, em diferentes estadiamentos da doença. De acordo com a classificação TNM, a distribuição dos pacientes por estadios era: 14 pacientes T1-N0, 8 pacientes T2-N0, 13 pacientes T3-N2 e 1 paciente T4-N0, do total de pacientes 36 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Devido ao avançado estadiamento tumoral ou devido à existência de nódulos linfáticos palpáveis, 19 pacientes sofreram esvaziamento ganglionar como tratamento cirúrgico inicial, no entanto após análise histológica dos nódulos verificou-se que nenhum apresentava metástases. Todos os pacientes foram sujeitos a cirurgia como único tratamento para o carcinoma verrucoso, nenhum tratamento adjuvante foi administrado. Durante o follow-up dois pacientes morreram devido a lesões secundárias, um paciente foi diagnosticado com carcinoma espinocelular da língua 6 meses após a remoção cirúrgica do CV tendo vindo a falecer de sépsis e outro paciente foi diagnosticado com carcinoma do palato com posterior metastização no crânio e morreu 12 meses após a excisão cirúrgica do carcinoma verrucoso, sendo a taxa de sobrevivência 94,7% a 3 anos e sem recidivas das lesões removidas na área intervencionada ou no pescoço (Kang *et al.*, 2003).

Kang *et al.*, concluíram que a cirurgia sem tratamentos coadjuvantes é um tratamento efetivo para o carcinoma verrucoso dado os resultados obtidos no estudo, mas seria desejável um follow-up mais alargado para investigação de possíveis lesões secundárias ou recidivas (Kang *et al.*, 2003).

ii. Criocirurgia

A criocirurgia é um método terapêutico que utiliza as baixas temperaturas para estimular a destruição de lesões a nível dos tecidos ou para induzir uma resposta inflamatória a nível dos mesmos. Existem várias técnicas para a aplicação desta terapia, mas em qualquer uma delas o azoto líquido devido à sua baixa temperatura e versatilidade é frequentemente a substância refrigeradora utilizada. (Ishida *et al.*, 1998).

Yeh realizou um estudo sobre o tratamento cirúrgico convencional seguido de criocirurgia em 20 pacientes num total de 26 lesões, em que 9 das lesões foram diagnosticadas como carcinoma verrucoso e 17 lesões diagnosticadas como hiperplasia verrucosa. O tratamento dos pacientes consistiu na exérese cirúrgica da porção exofítica das lesões, compressão da superfície intervencionada com gaze impregnada em adrenalina durante 3 a 5 minutos para parar a hemorragia, seguida de criocirurgia simples na base da lesão utilizando spray de azoto líquido (-196°C), durante 25 a 30 segundos para a hiperplasia verrucosa e 40 a 50 segundos

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

para o carcinoma verrucoso, verificando-se a descongelação das lesões 30 a 60 segundos após a utilização do spray de azoto líquido, repetiu-se o ciclo 3 vezes consecutivas. As dores do pós-operatório revelaram-se ligeiras ou moderadas e foram tratadas com pastilhas anestésicas ou analgésicos. Todas as lesões tratadas cicatrizaram num período de 3 a 4 semanas sem formação de tecido cicatricial e sem perda de anatomia das áreas tratadas. Foi feito follow-up de 18 pacientes num período que variou entre 6 e 46 meses, 11 lesões foram tratadas com um único tratamento, 7 lesões residuais foram tratadas através de eletrocauterização ou laser de CO₂, ocorreram recidivas em 3 casos e desenvolveram-se novas lesões em áreas distintas das tratadas em 3 outros casos (Yeh, 2003).

Segundo Yeh, as desvantagens da cirurgia convencional residem no facto de não se conseguir distinguir clinicamente nem microscopicamente possíveis alterações iniciais das lesões, levando a uma remoção da lesão sem margens de segurança adequadas, outra desvantagem verifica-se no caso de lesões extensas em que após a remoção cirúrgica da lesão é necessário recorrer a enxertos (Yeh, 2003).

A criocirurgia tem como vantagens a baixa incidência de infeções, o facto de ser um tratamento que evita hemorragias, com um pós-operatório pouco doloroso e com a quase inexistência de cicatrizes e não requer material sofisticado para a sua aplicação. No entanto a criocirurgia também apresenta algumas desvantagens como o facto de não ser uma técnica tão precisa como a cirurgia convencional no que respeita ao volume de tecido atingido e no facto de exigir vários tratamentos para eliminar as lesões quando usada como única terapia. Yeh conclui ainda que ao realizar inicialmente a exérese cirúrgica da porção exóftica das lesões, os elementos proliferativos contidos na camada submucosa são mais facilmente atingidos pela criocirurgia contribuindo assim para um maior sucesso do tratamento das lesões verruciformes (Yeh, 2003).

iii. Radioterapia

A radioterapia é descrita por alguns autores como a terapia alternativa ao tratamento do carcinoma verrucoso nos casos de pacientes inoperáveis (Gestel *et al.*, 2013, Karagozoglglu *et al.*, 2011, Jyothirmayi *et al.*, 1996), no entanto estas afirmações são contrariadas por outros autores que defendem que a radioterapia só deve ser usada em casos onde outras opções terapêuticas falharam, devido ao potencial anaplásico ou sarcomatoso que acarreta (Heinzerling *et al.*, 2003, Mohan *et al.*, 2017). Karagozoglglu *et al.*, referem a existência de transformação anaplásica no CVO em casos tratados com radioterapia, mas também em casos

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

tratados cirurgicamente e até em casos em que o CVO não sofreu nenhum tratamento, estes casos podem ter resultado de um diagnóstico histopatológico incorreto (Karagozoglu *et al.*, 2011).

Jyothirmayi *et al.*, realizaram um estudo em 53 pacientes diagnosticados com carcinoma verrucoso oral, em que 42 pacientes foram tratados inicialmente com radioterapia, tendo sido os restantes tratados através de cirurgia. Dos 42 pacientes tratados com radioterapia, 23 receberam radioterapia via externa, 16 pacientes receberam radioterapia através de implante intersticial (braquiterapia) e 3 pacientes receberam uma combinação das duas vias de aplicação. Após 6 semanas, 32 (76%) dos pacientes obtiveram remissão total da lesão. A taxa de sobrevivência a 5 anos dos pacientes com carcinoma verrucoso foi de 66%, sendo que estes pacientes não revelaram diferenças significativas comparativamente aos pacientes tratados cirurgicamente. Neste estudo não foram observadas transformações anaplásicas em nenhum dos pacientes que apresentaram recidiva depois do tratamento com radioterapia (Jyothirmayi *et al.*, 1996).

Gestel *et al.*, realizaram um estudo onde foi aplicada braquiterapia a um paciente de 85 anos inoperável, apresentando um carcinoma verrucoso no rebordo alveolar do 2º quadrante, estendendo-se até ao palato duro e mole e à mucosa jugal, e com uma classificação TN de T3N0M0. A braquiterapia foi realizada em frações de 2 min, num total de 12 frações, a área irradiada apresentou mucosite ao final da 8ª fração, no entanto no geral a radioterapia foi bem tolerada pelo paciente. No follow-up após 5 meses verificou-se que o paciente ainda não tinha recuperado totalmente da mucosite, mas apresentava remissão total do tumor. As principais vantagens da radioterapia são a possibilidade de controlar a dose da radiação e o local onde esta é administrada, salvaguardando assim os tecidos adjacentes, sendo esta terapia uma boa alternativa para os pacientes ou tumores inoperáveis. (Gestel *et al.*, 2013).

Mohan *et al.*, concluíram no seu estudo transversal, num total de 40.239 casos de carcinoma verrucoso oral e CEC oral, que os pacientes tratados com cirurgia e radioterapia como coadjuvante obtiveram piores resultados que aqueles tratados exclusivamente com cirurgia. Os pacientes diagnosticados com CV e tratados com radioterapia como coadjuvante da cirurgia revelaram taxas de sobrevivências mais baixas comparativamente com os pacientes diagnosticados com CEC que receberam o mesmo tipo de tratamento, estes resultados podem refletir uma diferença na radiosensibilidade dos dois tipos de tumor, bem como na sua biologia. (Mohan *et al.*, 2017).

A radioterapia tem como alvo as células em divisão rápida, uma vez que o carcinoma verrucoso se caracteriza por uma baixa atividade mitótica, as células deste tipo de tumor podem não ser tão susceptíveis à radiação como o CEC (Mohan *et al.*, 2017).

Segundo Mohan *et al.*, considerando os resultados obtidos no seu estudo e a relativa resistência do CV à radiação, em casos onde as lesões não foram removidas com margens de segurança, uma nova cirurgia é preferível à radioterapia (Mohan *et al.*, 2017).

iv. Metotrexato

Segundo o Infarmed, o metotrexato é um anti-metabolito com acção sobre a síntese de ADN que actua mais eficazmente nas células com rápida proliferação celular, tendo assim um maior potencial de acção sobre as células malignas e não causando danos irreversíveis nas células normais (Infarmed, 2017).

No estudo retrospectivo de Karagozoglu *et al.*, foram avaliados os casos de 12 pacientes com CVO em diferentes estadios, no período entre 1972 e 2010. Estes pacientes não foram inicialmente submetidos a cirurgia nem radioterapia devido à extensão das lesões e devido à debilitada condição clínica. O metotrexato foi administrado por diferentes vias e em diferentes doses, sendo a via intravenosa o modo de administração mais frequente. A toxicidade do medicamento foi classificada como ligeira e reversível e foram realizados cerca de 6 ciclos de quimioterapia em cada paciente. Após o follow-up concluíram que o uso de metotrexato não evita futuros tratamentos cirúrgicos ou de radioterapia, não sendo por isso uma terapêutica muito efectiva no tratamento do CVO (Karagozoglu *et al.*, 2011).

O metotrexato tem como principal vantagem a possibilidade de atingir o tumor em doses elevadas e com níveis de toxicidade sistémicos muito baixos, no entanto tem como desvantagens obrigar, na maioria das vezes, à colocação de um cateter intravenoso para efetuar a perfusão sendo necessário recorrer ao uso de anestesia geral ou local e obrigar monitorização frequente, além de como referido anteriormente não apresentar resultados efectivos (Karagozoglu *et al.*, 2011).

v. Laser CO₂ e Imiquimod

O Imiquimod é um fármaco de aplicação tópica, modificador da resposta imunitária que estimula a imunidade mediada por células, com eficácia comprovada no tratamento de verrugas e com potencial anti-tumoral, não revelando efeitos a nível sistémicos (Heinzerling *et al.*, 2002). O laser de CO₂ tem com vantagens a realização de uma incisão hemostática e de

promover a esterilização da ferida, melhor cicatrização comparativamente à cirurgia (Heinzerling *et al.*, 2002).

Heinzerling *et al.*, avaliaram os resultados do uso de Imiquimod tópico seguido de ablação com laser de CO₂ numa paciente de 82 anos, com extenso CV na região perianal, que pela idade avançada, debilidade física e extensão da lesão se tratava de um caso inoperável. A aplicação de Imiquimod 5% foi efetuada três vezes por semana na primeira semana, e diariamente a partir da segunda semana, permanecendo em contacto com a lesão por um período de 12h sendo removido após esse prazo. O uso de Imiquimod teve como principal objectivo a redução do tumor para posterior ablação com o laser de CO₂, limitando assim a área intervencionada. Verificaram ligeiro eritema e dor ligeira, mas de um modo geral o tratamento foi bem tolerado pela paciente. Após duas semanas e meia o tumor apresentava-se bem delimitado e em regressão. O laser de CO₂ foi aplicado 6 semanas após o início do tratamento com Imiquimod, em três sessões e recorrendo a anestesia local e o tratamento tópico com Imiquimod prolongou-se por seis semanas após a última sessão de laser de CO₂ para evitar possíveis recidivas (Heinzerling *et al.*, 2002).

Os resultados obtidos neste caso revelaram que o tratamento com Imiquimod e laser de CO₂ podem ser uma boa alternativa para o tratamento do CV (Heinzerling *et al.*, 2002).

III. DISCUSSÃO

O carcinoma espinocelular é o tumor que surge com maior frequência a nível da cabeça e pescoço, sendo que o carcinoma verrucoso, variante do CEC, representa 2% a 8% deste tipo de tumores (Mohan *et al.*, 2017).

O diagnóstico diferencial clínico-histopatológico do carcinoma verrucoso é frequentemente difícil de alcançar, pois este tipo de tumor partilha diversas semelhanças com outros tipos de lesões verrucosas como é o caso da hiperplasia verrucosa (Hosseinpour *et al.*, 2016, Rao *et al.*, 2016, Sharma *et al.*, 2016), assim e no sentido de tentar colmatar as falhas do diagnóstico clínico-histopatológico, tem surgido estudos na área da biologia molecular onde se pretende identificar características que permitam distinguir efectivamente o carcinoma verrucosa de outras lesões verruciformes. No estudo de Hosseinpour *et al.*, analisaram-se biomarcadores que permitem distinguir o CV de algumas outras lesões de origem verrucosa, no entanto nenhum dos biomarcadores revelou a capacidade de distinguir de maneira fiável o CV de todas as lesões verruciformes com características semelhantes (Hosseinpour *et al.*, 2016).

Outra possível técnica de diagnóstico diferencial do carcinoma verrucoso é a análise das enzimas MnSOD e GPx expressas no sistema enzimático antioxidante da saliva. Perante os resultados obtidos no estudo de Fu *et al.*, 2017 e comparativamente com a falta de efectividade de diagnóstico nos biomarcadores, a técnica de análise das enzimas MnSOD e GPx demonstra ser mais promissora, pois verificam-se diferentes níveis de expressão das enzimas entre o CEC oral, o CVO e o epitélio oral normal.

As proteínas Thr308, Ser473 e p-RPS6 constituintes da via Akt/mTOR, são expressas em níveis mais elevados no carcinoma espinocelular oral do que no carcinoma verrucoso oral, esta análise pode ser mais uma ferramenta para colmatar o diagnóstico clínico-histopatológico.

As técnicas de análise molecular podem ser muito úteis para chegar a um diagnóstico efectivo, no entanto este tipo de análises poderá exigir material sofisticado que não estará ao alcance de grande parte dos laboratórios e os custos das mesmas podem ser inoportáveis aos pacientes. O diagnóstico clínico-histopatológico, apesar de difícil poderá ser a opção mais vantajosa tendo em conta a relação custo/benefício.

Existem várias opções de tratamento para o carcinoma verrucoso: cirurgia, criocirurgia, radioterapia, quimioterapia, laser de CO₂. A cirurgia é geralmente o tratamento de primeira opção (Chaisuparat *et al.*, 2016, Heinzerling *et al.*, 2003 Hosseinpour *et al.*, 2016, Karagozoglu *et al.*, 2011, Kang *et al.*, 2003, McDonald *et al.*, 1982), no entanto o sucesso desta opção terapêutica depende fundamentalmente da exérese com margens de segurança de modo a diminuir as probabilidades recidiva. A cirurgia pode estar contra-indicada no caso de pacientes inoperáveis ou em caso de lesões muito extensas, sendo por isso necessário recorrer a outros tratamentos.

A criocirurgia implica frequentemente pré-tratamento com cirurgia convencional ou tratamento pós-criocirurgia recorrendo a técnicas como laser CO₂ ou electrocauterização (Yeh, 2003). Esta técnica tem como principal vantagem a quase inexistência de cicatrizes pós-tratamento, no entanto este tipo de terapêutica serve mais como coadjuvante de outros tratamentos do que como tratamento efectivo.

A radioterapia é descrita por vários autores como o tratamento alternativo à cirurgia nos casos inoperáveis (Gestel *et al.*, 2013, Karagozoglglu *et al.*, 2011, Jyothirmayi *et al.*, 1996), contudo existem casos descritos na literatura de transformação anaplásica de CV após tratamento com radioterapia, levando determinados autores a apontar a radioterapia como o tratamento a ser usado em último recurso (Heinzerling *et al.*, 2003, Mohan *et al.*, 2017). Perante as controvérsias geradas, e não havendo evidências da existência ou não do potencial de

transformação anaplásico da radioterapia, é preferível a aplicação de outras terapêuticas que não levantem questões sobre os benefícios do tratamento.

O metotrexato é utilizado como agente quimioterapêutico no tratamento do CV, no entanto de acordo com o estudo de Karagozoglu *et al.*, esta terapia não se revelou muito eficaz, pois não evitou futuros tratamentos cirúrgicos ou de radioterapia (Karagozoglu *et al.*, 2011). O metotrexato actua de um modo mais eficaz em células com rápida proliferação celular, o CV apresenta um crescimento muito lento e actividade mitótica quase inexistente, assim é plausível que este tipo de terapêutica não seja o mais indicada para tratar este tipo de tumor.

O Imiquimod não apresenta efeitos a nível sistémico e permite a redução do tumor para posterior ablação com laser de CO₂, diminuído assim a área a ser intervencionada (Heinzerling *et al.*, 2002). O uso de imunomodulares como o Imiquimod e a ablação de CO₂, revelaram ser uma alternativa segura e eficaz no tratamento do carcinoma verrucoso, não apresentando efeitos sistémicos. Tendo em conta os benefícios deste tipo de tratamento, deveriam ser realizados estudos com follow-up mais alargado para perceber os resultados a longo prazo nos casos de pacientes tratados com esta terapêutica.

IV. CONCLUSÕES

O cancro é uma doença multifactorial, no entanto relativamente ao cancro da cavidade oral sabe-se que existem factores de risco como o etilismo, o tabagismo e a pré-existência de doenças como o HPV.

O cancro da cabeça e pescoço é o sexto tipo de cancro mais comum a nível mundial, como tal os médicos dentistas assumem um papel fundamental no diagnóstico precoce desta patologia, bem como na transmissão de medidas preventivas aos pacientes.

O carcinoma verrucoso surge com maior frequência na cavidade oral e em indivíduos do sexo masculino com idade acima da 6^a década de vida.

Devido às características semelhantes que o carcinoma verrucoso partilha com outras lesões de tipo verrucoso como é o caso da leucoplasia verrucosa, é fundamental uma biópsia representativa da lesão incluindo margens sãs e uma boa comunicação entre o clínico e o anatomopatologista para se chegar a um correto diagnóstico.

É necessária mais investigação a nível do diagnóstico molecular através de biomarcadores, pois ainda não existe um biomarcador preciso e fiável que permita diagnosticar o carcinoma verrucoso.

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

A diferença do nível de expressão das enzimas MnSOD e GP no CEC oral e no CVO poderão ser uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial do carcinoma verrucoso oral.

Existem ainda muitas controvérsias sobre qual o melhor tratamento para o CV, no entanto a cirurgia é a opção tendencialmente mais aceite.

A criocirurgia como terapia isolada não se revelou um tratamento eficaz do CV, no entanto é uma boa opção como tratamento coadjuvante do mesmo.

A utilização de radioterapia como terapêutica alternativa à cirurgia não é consensual principalmente devido aos casos existentes de transformação anaplásica.

O tratamento do carcinoma verrucoso com quimioterapia, nomeadamente metotrexato não apresenta resultados efectivos.

O tratamento com Imiquimod seguido de ablação com laser de CO₂ em casos inoperáveis extra-orais demonstrou ser uma boa opção terapêutica sem efeitos a nível sistémico.

São necessários mais estudos que permitam chegar a um meio de diagnóstico efectivo do carcinoma verrucoso e são também necessários mais estudos para perceber se há de facto uma ligação entre a radioterapia e a transformação anaplásica dos carcinomas verrucosos.

V. BIBLIOGRAFIA

- Chaisuparat R. et alii (2016). The Akt/mTOR Pathway is Activated in Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity, *Journal of Oral Pathology & Medecine*, 45, pp. 581-585
- Heinzerling, L. M. et alii (2003). Treatment of Verrucous Carcinoma with Imiquimod and CO₂ Laser Ablation, *Dermatology*, 207, pp. 119-122
- Hosseinpour, S., Mashhadiabbas, F., Ahsaie, M. G. (2016). Diagnostic Biomarkers in Oral Verrucous Carcinoma: A Systematic Review, *Pathology & Oncology Research*, 23(1), pp. 19-32.
- Ishida, C. E., Ramos-e-Silva, M. (1998). Cryosurgery in Oral Lesions, *International Journal of Dermatology*, 37, pp. 283-285
- Jyothirmayi, R. et alii (1997). Radiotherapy in the Treatment of Verrucous Carcinoma of Oral Cavity, *Oral Oncology*, 33(2), pp. 124-128
- Kang, C.J. et alii (2003). Surgical Treatment of Oral Verrucous Carcinoma, *Chang Gung Medical Journal*, 26, pp. 807-812.
- Karagozoglu, K. H. et alii (2011). Subset of Patients with Verrucous Carcinoma of The Oral Cavity Who Benefit from Treatment with Methotrexate, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50, pp. 513-518.
- Kreppel, M. et alii (2010). Prognostic Value of the Sixth Edition of the UICC's TNM Classification and Stage Grouping for Oral Cancer, *Journal of Surgical Oncology*, pp. 1-7
- McDonald, J. S., Crissman, J. D. and Gluckman J. L. (1982). Verrucous of the Oral Cavity, *Head & Neck Surgery*, 5, pp. 22-28.
- Mohan, S., Pai, S. I. and Bhattacharyya, N. (2017). Adjuvant Radiotherapy is not Supported in Patients With Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity, *Laryngoscope*, 00, pp. 1-5
- Ogawa, A. et alii (2004). Treatments Results of Oral Verrucous Carcinoma and its Biological Behavior, *Oral Oncology*, 40, pp. 793-797.
- Rao, D. S. (2016). Verrucous carcinoma-an enigma: Case report and review, *Contemporary Clinical Dentistry*, 7(3), pp. 391-393.
- Sharma, P. et alii (2016). Oral Verrucous Hyperplasia versus Oral Verrucous Carcinoma: A Clinicopathologic Dilemma Revisited Using p53 as Immunohistochemical Marker, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(3), pp. 362-368.

Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Verrucoso

Stephans, F. O. *et alii* (2009). *Basics of Oncology*. Heidelberg, Springer

Yeh, C. J. (2003). Treatment of Verrucous Hyperplasia and Verrucous Carcinoma by Shave Excision and Simple Cryosurgery, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32, pp. 280-283

Walkevar, R. R. *et alii* (2009). Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity - A Clinical and Pathological Study of 101 Cases, *Oral Oncology*, 45, pp. 47-51

Centers for Disease control and Prevention (CDC). [Em linha]. Disponível em <www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/smokeless/betel_quid/index.htm>. [Consultado 30/05/2017]

Infarmed. [Em linha]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3304&tipo_doc=fi>. [Consultado 02/06/2017]

World Health Organization (WHO). [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/cancer/en/>>. [Consultado 30/05/2017]