

Rafael Jorge Fernandes Lisboa

Cancro Oral e Terapias Alvo

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Rafael Jorge Fernandes Lisboa

Cancro Oral e Terapias Alvo

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Rafael Jorge Fernandes Lisboa

Cancro Oral e Terapias Alvo

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária”

Rafael Jorge Fernandes Lisboa

RESUMO

O cancro oral é definido pela Classificação Internacional de Doenças pelo conjunto de tumores malignos que afetam qualquer localização da cavidade oral, dos lábios à garganta, incluindo as amígdalas e a faringe.

É importante referir que o cancro oral é um dos tipos de doença oncológica mais comum a nível mundial e apresenta uma elevada taxa de mortalidade. De uma forma genérica, esta doença tem como principais abordagens terapêuticas a intervenção cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia, ou até mesmo a combinação destas terapias.

Esta dissertação tem como base expor e compreender de forma mais aprofundada as novas terapias alvo para cancro oral, que atualmente são estudadas e aplicadas como tratamento desta patologia oncológica e transmitir a importância das mesmas. Pretende-se realçar que estas terapias são distintas das convencionais, analisando o mecanismo de ação, o tipo de doentes e em que fase são utilizadas, os seus benefícios, malefícios e resposta por parte da doença.

As terapias inovadoras que estão a ser desenvolvidas apresentam uma influência positiva em relação à sobrevivência global, à sobrevivência livre de progressão da doença e à qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, com recurso à biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e às bases de dados Pubmed, Scielo e B-on.

Palavras-chave: “cancro oral e terapias alvo” ; “cancro cabeça e pescoço” ; “egfr” ; “anticorpos monoclonais” ; “inibidores tirosina cinase” ; “vegf” ; “via pi3k”

ABSTRACT

Oral cancer is defined by the International Classification of Diseases by the set of malignant tumors that affect any localization of the oral cavity, from the lips to the throat, including the tonsils and the pharynx.

It is important to note that oral cancer is one of the most common types of cancer worldwide and has a high mortality rate. Generally, this disease has as main therapeutic approaches surgical intervention, radiotherapy and chemotherapy, or even the combination of these therapies.

This dissertation is based on exposing and comprehending in more depth the new target therapies for oral cancer, which are currently studied and applied as treatment of this oncological pathology and transmit the importance of them. It is intended to emphasize that these therapies are distinct from the conventional ones, analyzing the mechanism of action, the type of patients and in what phase they are used, their benefits, harms and response by the disease.

Innovative therapies being developed have a positive influence on overall survival, progression-free survival, and patients' quality of life. This work is a bibliographical review, using the library of the Faculty of Health Sciences of the Fernando Pessoa University and the databases Pubmed, Scielo and B-on.

Keywords: "targeted therapy and oral cancer"; "head and neck cancer"; "egfr" ; "monoclonal antibodies" ; "tyrosine kinase inhibitors" ; "vegf" ; "pi3k pathway"

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que sempre me apoiaram e incentivaram no meu percurso académico.

A toda a minha família pelo apoio constante.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível sem a presença de certas pessoas, por isso aqui expresso os meus sinceros agradecimentos.

Aos meus pais por todo o apoio, disponibilidade e carinho que transmitiram desde o início da minha formação académica.

Em especial à minha Mãe que esteve sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis e que, infelizmente já não está presente neste momento de concretização pessoal.

À restante família e amigos pelo apoio e companheirismo.

Agradeço profundamente ao Dr. Carlos Palmeira, por ter aceite ser meu orientador e por toda a disponibilidade e dedicação que demonstrou ao longo de todo o processo de elaboração do presente trabalho. Muito obrigado.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABELAS	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
I- INTRODUÇÃO	1
1- Materiais e métodos	1
II- DESENVOLVIMENTO	2
1- Cancro Oral – Epidemiologia	2
2- Terapias Alvo	2
i- Terapia Alvo Molecular	3
3- EGFR (epidermal growth factor receptor)	4
i- Mecanismo do EGFR	5
ii- Anticorpos monoclonais	5
iii- Inibidores de tirosina cinase	7
4- COX-2	8
5- VEGF (vascular endothelial growth factor)	9
6- Via PI3K	10
i- Inibidores mTOR	11
7- Efeitos adversos das terapias alvo	11
III- DISCUSSÃO	13
IV- CONCLUSÃO	15
V- BIBLIOGRAFIA	16
VI- ANEXOS	20

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Principais vias envolvidas no desenvolvimento de HNSCC (Adaptado de Echarri et al., 2016). 4

Figura 2- Terapias alvo dirigidas ao EGFR (em anexo) (Adaptado de Ratushny et al.,2010). 20

Figura 3- Sinalização do EGFR e vias a jusante (PI3K/AKT/mTOR) (em anexo) (Adaptado de Guo e Califano, 2016). 21

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Características da doença e resposta ao cetuximab do estudo desenvolvido por Acevedo-Henao et al.,2012. 6

Tabela 2- Hipersensibilidade/reações adversas do cetuximab no tratamento de HNSCC (Adaptado de Baldo,2013). 12

LISTA DE ABREVIATURAS

COX-2- cyclooxygenase-2

EGFR- epidermal growth factor receptor – recetor do fator de crescimento epidérmico

FDA- food and drug administration – administração de alimentos e medicamentos

HNSCC- head neck squamous cell carcinoma – carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço

mTOR- mammalian target of rapamycin – alvo da rapamicina do mamíferos

PI3K- phosphoinositide 3-kinase – fosfatidilinositol 3-cinase

SGC- salivary gland carcinoma – carcinoma da glândula salivar

VEGF- vascular endothelial growth factor – fator de crescimento endotelial vascular

I- INTRODUÇÃO

As terapias alvo ou direcionadas são um tipo mais recente de tratamento do cancro oral que usa fármacos ou outras substâncias para identificar e atacar com mais precisão as células tumorais. A terapia alvo é uma parte crescente do tratamento para muitos tipos de cancro. Nos últimos anos, os investigadores foram descobrindo um pouco mais sobre as mudanças nas células que provocam cancro. Como tal, estes desenvolveram novos tratamentos que visam especificamente essas mudanças. Os agentes terapêuticos direcionados funcionam de forma diferente dos tratamentos convencionais de quimioterapia, por exemplo (National Cancer Institute,2014).

O principal objetivo desta dissertação é avaliar o estado da arte das terapias alvo e os seus agentes terapêuticos no que diz respeito ao cancro oral. É importante referir que estes tratamentos inovadores são maioritariamente utilizados em combinação com quimioterapia e radioterapia e são interessantes para tentar combater a resistência dos tumores às terapias convencionais. Embora a quimioterapia esteja associada a muitos efeitos adversos, com a introdução das terapias alvo outros efeitos adversos foram desencadeados e têm sido um pouco ignorados pelo dia-a-dia clínico (Owczarek et al.,2017).

1- Materiais e métodos:

Para a concretização deste trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica recorrendo-se à biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa e às bases de dados online: Pubmed, Scielo e B-on.

Por se tratar de um tema relativamente recente e ainda em fase de estudos houve algumas dificuldade em realizar a pesquisa. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “targeted therapy and oral cancer; head and neck cancer; egfr; vegf; cox-2 and oral cancer; PI3K pathway; side effects targeted therapy.”

Os critérios escolhidos na pesquisa incluíram bibliografia em português, em inglês e espanhol publicadas entre 2005 e 2018. Desta pesquisa resultaram 150 artigos dos quais foram seleccionados 36 artigos científicos.

Fatores de inclusão: artigos que mencionavam “oral cancer and targeted therapy” e “head and neck”; artigos com correta metodologia científica e sem custos de obtenção.

Fatores de exclusão: artigos que mencionavam terapias alvo mas não para cancro oral; artigos com custo e outros idiomas.

II- DESENVOLVIMENTO

1- Cancro Oral – Epidemiologia

Os carcinomas representam cerca de 96% de todos os cancros orais e os sarcomas cerca de 4%. O género mais comum de cancro oral é o carcinoma espinocelular, que se desenvolve a partir do epitélio escamoso estratificado que está presente na boca e faringe. Esta forma de cancro é responsável por aproximadamente 9 em cada 10 malignidades orais. Logo, o problema do cancro oral incide principalmente no diagnóstico, biologia e tratamento do carcinoma espinocelular.

A nível global, o Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço (HNSCC) é o sexto com maior incidência. A manifestação da doença oncológica ocorre em regiões como os lábios, língua, pavimento da boca, mucosa oral e orofaringe. Mais de 60000 novos casos de HNSCC foram diagnosticados em 2017, nos Estados Unidos da América.

O cancro oral, como a maioria dos cancros, é uma doença de idade avançada. Cerca de 95% de todos os cancros orais ocorrem em pessoas com mais de 40 anos de idade, e a idade média do momento do diagnóstico ocorre em indivíduos muito próximos dos 65 anos. No entanto, existe uma evidencia mais recente que mostra que o cancro oral está a ocorrer com mais frequência em pessoas jovens (< 40anos). Defende-se que os estilos de vida, como por exemplo, o consumo de tabaco e álcool, doenças e imunossupressão seja uma fator chave para o desenvolvimento de lesões orais pré-malignas e a sua transformação em cancro invasivo, bem como a infeção com o vírus do papiloma humano (HPV) que aumenta o risco de muitos tipos de cancro de cabeça e pescoço (Silverman, 2003; National Cancer Institute, 2014).

Os estudos também apontam para uma tentativa de confirmar a incidência e a possibilidade de explicar a influência genético-ambiental na origem desta doença. Nos países desenvolvidos, a língua é o local mais comum para o aparecimento de cancro oral tanto em homens como mulheres. No entanto, nos países em desenvolvimento, a região oral com mais prevalência difere consoante os hábitos. Por exemplo, o cancro nasofaríngeo no sudoeste asiático e o cancro da mucosa oral na Índia são os mais comuns nestas duas áreas populacionais (Silverman, 2003; Bhatia e Burtneess, 2017). Em Portugal, o cancro oral é uma neoplasia maligna relativamente frequente, sendo responsável por uma taxa de mortalidade elevada (Lara Santos, 2011).

2- Terapias alvo

Devido às funções e localização específica da cavidade oral, o tratamento através de excisão cirúrgica de tecidos tumorais nesta região podem provocam danos desnecessários para as estruturas

anatômicas adjacentes e subjacentes. Considera-se que a radioterapia, a longo prazo, pode provocar efeitos nas células saudáveis, nomeadamente no cérebro, medula espinhal e glândulas salivares (como a xerostomia e osteorradionecrose).

Por outro lado, a quimioterapia é uma das terapias mais eficazes. No entanto, apresenta algumas desvantagens para o organismo humano, apresentando baixa estabilidade sistémica, pouca solubilidade em água, indesejáveis efeitos colaterais relacionados com os fármacos (aplasia da medula óssea, nefrotoxicidade, entre outras) e ainda uma semi-vida relativamente curta que limita as suas aplicações clínicas.

A quimioterapia e a radioterapia, apesar dos riscos que implica a sua utilização, são amplamente conhecidas como tratamentos de eleição para a maioria de tipos de cancro oral. Ainda se sabe muito pouco sobre outros tratamentos ou sobre o desenvolvimento de novos fármacos para combater o cancro (Tsimberidou, 2015; National Cancer Institute, 2017).

No entanto, o estudo do genoma humano permitiu o avanço em tecnologias que detetam alterações genómicas, a nível da transcrição e epigenéticas. A combinação dessas tecnologias com novos fármacos em desenvolvimento constituem a implementação de terapias específicas. Apesar do progresso na investigação destes mecanismos, o prognóstico não melhorou muito nas últimas décadas devido à ocorrência frequente de recidivas locais e regionais de HNSCC, bem como a alta taxa de mortalidade. O desafio clínico continua a ser deteção precoce de lesões malignas e o tratamento eficiente de tumores recorrentes (Tsimberidou,2015; Li et al.,2018).

i- Terapia alvo molecular

A terapia alvo molecular é uma forma de tratamento, que visa moléculas e proteínas que são expressas de forma seletiva pelas células cancerígenas. Este mecanismo inclui fatores de crescimento e os seus recetores, moléculas de transdução de sinal, oncoproteínas, hormonas, moléculas relacionadas com a apoptose, fatores relacionados com a angiogénese, bem como inibidores de mobilidade celular, invasão e proteólise.

As principais abordagens terapêuticas são baseadas no uso de anticorpos monoclonais e pequenas moléculas inibidoras da tirosina cinase. Apesar de atuarem com o mesmo objetivo final, estas duas classes de fármacos possuem mecanismos e perfil clínico diferentes. Os anticorpos monoclonais têm como alvo o domínio externo dos recetores ou o ligando, bloqueando a ligação ligando-recetor.

Os inibidores de tirosina cinase impedem a cadeia de fosforilação do domínio intracelular de tirosina cinase, visto que competem pelo mesmo local de ligação do ATP (Leite et al.,2012).

Posto isto, existem vários alvos moleculares no tratamento de HNSCC e Carcinoma das Glândulas Salivares (SGC), como por exemplo o EGFR, VEGF e COX-2 e via PI3K/AKT/mTOR, que se podem observar na figura 1 (Hamakawa et al.,2008).

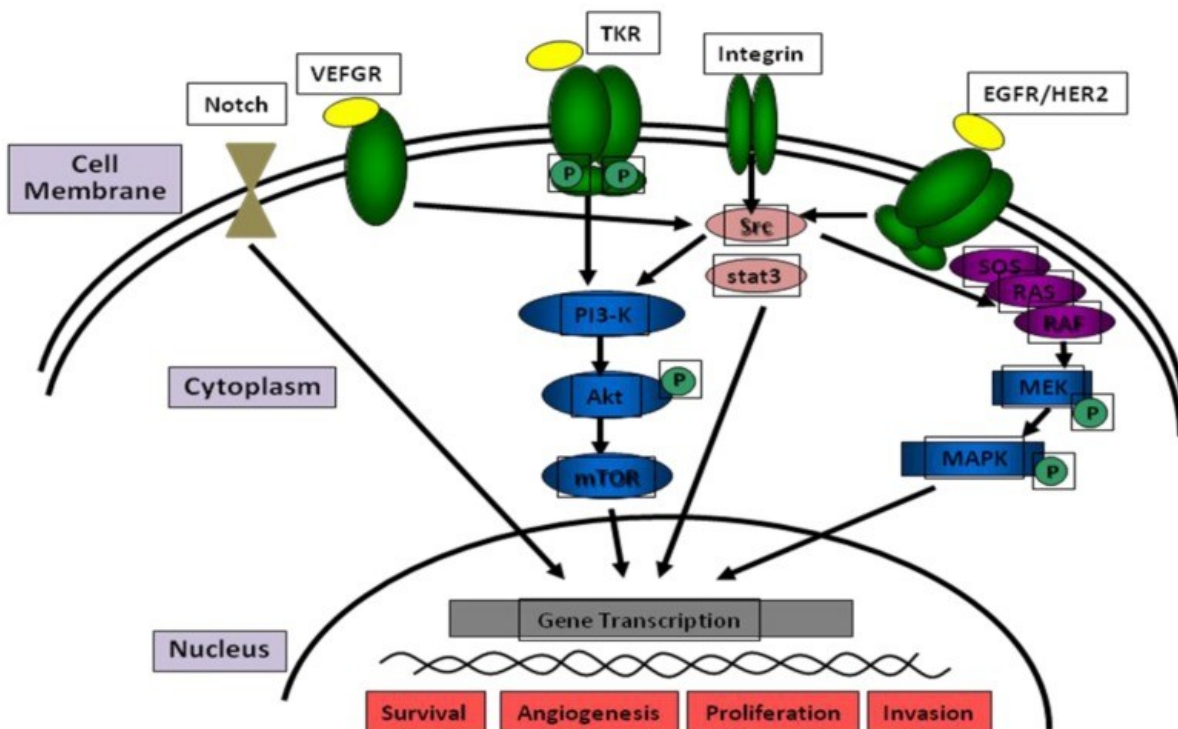


Figura 1- Principais vias envolvidas no desenvolvimento de HNSCC. TKR: recetor de tirosina cinase, VEGFR: recetor do fator de crescimento endotelial vascular, EGFR: recetor do fator de crescimento epidérmico, PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase, mTOR: alvo de rapamicina em mamíferos (Adaptado de Echarri et al., 2016).

3- EGFR (epidermal growth factor receptor)

O EGFR é uma proteína transmembranar citoplasmática, que pertence à família HER(ErbB) dos recetores de tirosina cinase. É codificado pelo gene localizado no cromossoma 7p12-13. A literatura aponta que a sobre-expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico, pode ser observada em cerca de 90% dos casos de HNSCC.

O EGFR é conhecido pela sua função clássica como recetor de tirosina cinase, sendo ativado após a

ligação do ligando. Quando é ativado, envolve uma série de moléculas de sinalização, levando à ativação de várias vias principais cruciais para o crescimento, a progressão e a sobrevivência do tumor (Mak et al.,2014; Ribeiro,2014).

i- Mecanismo do EGFR

Todos os membros da família HER apresentam um domínio extracelular, um domínio transmembranar hidrofóbico e o domínio citoplasmático que contém tirosina cinase. O domínio extracelular é responsável pela ligação ao ligando, o domínio transmembranar desempenha várias funções e eventos reguladores, enquanto que o domínio intracelular contém tirosina cinases e os locais de auto-fosforilação.

O fator de crescimento epidérmico e outros fatores de crescimento relacionados são os ligandos do seu recetor, neste caso o EGFR. O recetor é ativado quando se liga ao fator de crescimento, mediante a formação de um homodímero ou heterodímero com outros recetores. Este processo estimula a atividade intracelular das proteínas tirosina cinases, levando à auto-fosforilação de vários resíduos de tirosina cinases no terminal C do EGFR, o que promove a ativação de uma rede de vias de sinalização. As vias de sinalização mais importantes são: a via de proteína cinase ativada por mitógenos, a via de fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K)/ proteína cinase B (AKT) e a via de fosfolipase C γ (Goffin et al.,2014; Rajaram et al.,2017).

Vários estudos comprovam que lesões cancerígenas da cabeça e pescoço apresentam uma expressão consideravelmente superior de EGFR em comparação com tecidos saudáveis, observando-se que a expressão aumenta ainda mais em situações de transição de hiperplasia para displasia e mais tarde para tumor invasivo. As estratégias farmacológicas direcionadas ao EGFR que foram aprovadas para a terapia oncológica incluem o uso de anticorpos e inibidores dos recetores de tirosina cinase, como se pode observar na figura 2 em anexo (Mak et al.,2014; Hartmann,2014).

ii- Anticorpos monoclonais

Foi demonstrado, através de vários testes clínicos, que o anticorpo monoclonal cetuximab aumenta a taxa de sobrevivência quando é utilizado como tratamento complementar à radioterapia em casos de doença avançada localizada e quando adicionado à quimioterapia em casos de recidiva ou metastização da doença.

O anticorpo monoclonal humanizado panitumumab também foi estudado como método de tratamento em pacientes com recidiva e metastização de cancro da cabeça e pescoço, no entanto os

resultados iniciais de aumento da taxa de sobrevivência global não foram atingidos (Mak et al.,2014).

Cetuximab

Acevedo-Henao e os seus colaboradores estudaram a resposta da radioterapia combinada com o uso de cetuximab em 36 pacientes com HNSCC avançado.

Neste estudo, o tratamento com cetuximab não agudizou os efeitos tóxicos associados à radioterapia, o que prova a viabilidade desta terapia (Acevedo-Henao et al.,2012).

Segundo Locati et al (2009), o cetuximab tem sido de uma forma geral bem tolerado, sendo o efeito adverso mais comum a toxicidade da pele, que aconteceu em pelo menos 80% dos pacientes tratados. Estes investigadores, realizaram um estudo onde avaliaram a atividade clínica do cetuximab em pacientes com carcinoma da glândula salivar (SGC). Neste estudo clínico, foram selecionados 30 doentes, com as suas características representadas na tabela 1. O carcinoma adenóide cístico foi a principal característica histológica, representando 76% dos casos registados. O pulmão foi o órgão metastizado mais envolvido, registado em 60% dos pacientes, seguido da estrutura óssea, pele, tecidos moles e rim (Locati et al.,2009).

Tabela 1- Características da doença e resposta ao cetuximab do estudo desenvolvido por Acevedo-Henao et al.,2012.

	CAC: 23	Não-CAC: 7
Média: idades	45 anos	22 anos
Rácio F:M	14:9	6:1
Glândula salivar maior	11	4
Glândula salivar menor	12	3
<i>Local da recidiva</i>		
loco-regional	1	2
loco-regional + distante	13	4
distante	9	1
<i>Resposta ao cetuximab</i>		
ED ≥ 6 meses	12	3
ED < 6 meses	8	1
PD	3	3

Legenda- CAC: carcinoma adenóide cístico; F: feminino; M: masculino; PD: progressão da doença; ED: estabilização da doença.

De acordo com os resultados, existe uma consistência em relação a outras experiências com terapia anti-EGFR. O cetuximab contribuiu para uma estabilização da doença na maioria dos pacientes tratados. Constatou-se uma maior eficácia em casos com a característica histológica de CAC (Locati et al.,2009). A combinação de radioterapia e cetuximab representa um novo paradigma no tratamento de estabilização no HNSCC localizado e avançado. Este é o único fármaco das terapias alvo aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de cancro oral. No entanto, existe um perfil de toxicidade aguda em alguns ensaios realizados, como por exemplo: dermatite de radiação grau III e mucosite oral.

Como tal, defende-se que é importante fazer um controlo e gestão rigorosa de pacientes com risco de desenvolver uma resposta aguda à toxicidade da radioterapia e cetuximab. Portanto, é fundamental realizar mais estudos para se perceber o mecanismo de ação que desencadeiam essas reações adversas (Walsh et al.,2011).

iii- Inibidores de tirosina cinase

O tratamento com gefitinib foi avaliado como monoterapia em estadios II e III em doença recorrente ou metastizada. As respostas foram positivas numa fase inicial de tratamento mas de uma forma geral o gefitinib não conseguiu melhorar o objetivo principal de sobrevivência global.

O mesmo estudo, mostrou que o erlotinib foi associado a uma taxa de resposta de 4,3%, com estabilização da doença em 38,3% dos pacientes e que se manteve por uma média de 16 semanas.

As novas gerações de inibidores de tirosina cinase de EGFR estão a ser avaliadas, incluindo por exemplo, o inibidor duplo afatinib. Resultados preliminares de um estudo demonstrou eficácia semelhante ao cetuximab no que diz respeito a taxas de resposta em doentes previamente tratados com HNSCC incurável (Mak et al.,2014).

Afatinib

A terapia de agente único para bloquear o EGFR, como por exemplo o cetuximab apresenta algumas limitações, devido a uma ativação alternativa do recetor por outros membros da família ErbB, incluindo o HER2.

Perante este facto, o afatinib é um inibidor irreversível de tirosina cinase e de segunda geração que pode melhorar o resultado do tratamento do cancro de cabeça e pescoço. Analisaram-se cinco tipos de EGFR selvagem com linhas celulares de cancro de cabeça e pescoço e foi demonstrado que o

afatinib melhorou os resultados da quimioterapia à base de platina. Verificou-se que os efeitos inibidores do crescimento tumoral dependiam da concentração de afatinib (Brands et al.,2016).

Um estudo de Nakamura et al (2016), revelou que as linhas celulares com mutação no recetor HER4 do EGFR são mais sensíveis ao afatinib, isto porque o cetuximab não inibe o crescimento tumoral *in vitro*, provavelmente por não ser capaz de inibir a cadeia de fosforilação. Ou seja, após os resultados obtidos foi provado que o afatinib é eficaz para linhas celulares resistentes ao cetuximab (Nakamura et al.,2016).

4- COX-2

As cicloxigenases são enzimas que catalisam a síntese de prostaglandinas do ácido araquidónico. Existem dois tipos de isoformas da COX, a COX-1 que é expressa constitutivamente e a COX-2 que é induzida. O gene da COX-2 é de resposta precoce quando induzido por fatores de crescimento, oncogenes, fatores cancerígenos, algumas citocinas, hipoxia e radiação ultravioleta. Está expressa em muitos processos neoplásicos, estimulando a divisão celular e angiogénese e promovendo a inibição da apoptose.

Esta enzima utiliza dois mecanismos que provocam a carcinogénese. Provoca efeitos diretos nas células tumorais, promovendo a atividade mitótica e a conversão de pró-carcinogénicos em substâncias cancerígenas.

A segunda via que utiliza tem efeitos indiretos sobre células não-tumorais com a criação de vasos sanguíneos tumorais e a modulação de células imunes. Durante a formação tumoral, a COX-2 induz fatores angiogénicos como o fator de crescimento do endotélio vascular e o fator de crescimento fibroblástico através da cascata de prostaglandinas, o que desencadeia a angiogénese e o crescimento neoplásico.

De acordo com os resultados de um estudo, existe uma expressão mais elevada de COX-2 em casos de HNSCC comparativamente com tecidos de displasia epitelial e mucosa oral normal, o que comprova uma ação relevante da cicloxigenase-2 na carcinogénese. Os autores defendem que a diferença de expressão desta enzima, apoia um papel importante na progressão de lesões orais pré-malignas para malignas. Como tal, a COX-2 pode ser usada para terapia como alvo molecular, permitindo aos seus inibidores atuarem na prevenção de tais situações (Seyedmajidi et al.,2014; Feng e Wang, 2006).

O celecoxib é um inibidor altamente seletivo da COX-2 e que apresentam menor toxicidade do que os inibidores tradicionais da COX. Tem sido utilizado para reverter ou bloquear a carcinogênese oral em estados iniciais da doença. Uma investigação avaliou os efeitos do celecoxib num contexto clínico, apesar do pequeno número de pacientes envolvidos, os autores acreditam que foram fornecidas evidências suficientes que apoiam um ensaio clínico de tratamento com celecoxib em cancro de língua. O celecoxib teve efeitos benéficos em relação aos resultados de cancro de língua em pacientes que receberam quimioterapia (Lee et al.,2015).

Celecoxib

A combinação de celecoxib e erlotinib, em estudos pré-clínicos, tem demonstrado a inibição do crescimento de células do cancro de cabeça e pescoço. Foi examinada a atividade clínica deste método em simultâneo com radioterapia em pacientes com recidiva de HNSCC e cancro de pulmão.

Apesar dos efeitos de toxicidade, este estudo demonstrou que em alguns casos a progressão de lesões pré-malignas para displasia durou mais de 4 anos. Estes sinais de eficácia preliminar potenciam e apoiam a utilização deste método como abordagem clínica (Saba et al.,2014).

Um estudo demonstrou que a combinação de celecoxib e cetuximab inibiram a proliferação de células tumorais HSC3 *in vitro*. A taxa de inibição do grupo de tratamento com a terapia combinada foi maior do que as taxas de inibição de ambos os fármacos isolados. Foram também realizados alguns ensaios para verificar se o celecoxib e cetuximab exercem um efeito anti-tumoral através da indução da apoptose e os resultados revelaram que a combinação de ambos os agentes, em dose reduzida, aumentaram a percentagem de células apoptóticas.

Como tal, este estudo mostrou que a terapia combinada de celecoxib e cetuximab aumentou os efeitos anti-proliferativos e pró-apoptóticos no HNSCC. Portanto, pode valer a pena considerar este método de tratamento apesar de ainda necessitar da avaliação dos testes clínicos (Qian et al.,2014).

5- VEGF (vascular endothelial growth factor)

O fator de crescimento endotelial vascular é o fator de crescimento pró-angiogénico mais efetivo, que regula o crescimento dos vasos sanguíneos. A angiogénese é um processo fundamental para o crescimento tumoral e metastização, tornando-se um alvo importante para o tratamento anti-tumoral.

Vários dados recolhidos mostraram que a sobre-expressão de VEGF está relacionada com o crescimento tumoral, a linfangiogénese e a metastização, sendo que a inibição da expressão de VEGF poderia suprimir o crescimento tumoral e a angiogénese. Como tal, o VEGF pode ser um fator com potencial terapêutico para doentes com cancro. Alguns agentes anti-angiogénese, como o bevacizumab, bamucirumab, sorafenib e sunitinib mostrararam um efeito terapêutico promissor em alguns tumores sólidos, incluindo HNSCC (Zang et al.,2013; Gong et al.,2017).

Num estudo realizado, demonstrou-se que a taxa de sobrevivência sem progressão de 3 anos melhorou de 60% para 86% em pacientes que utilizaram bevacizumab em combinação com outras terapias anti-tumorais (Gong et al.,2017).

O **bevacizumab** tem sido utilizado em vários estudos, como terapia combinada com quimioterapia e radioterapia em situações de HNSCC localizado e em estado avançado. O uso deste agente terapêutico no contexto adjuvante para retardar a metástase e melhorar a resposta ao tratamento convencional é muito atraente e necessita de ser mais abordado clinicamente (Yao et al.,2015).

6- Via PI3K

A via de sinalização intracelular PI3K/AKT/mTOR desempenha um diversificado papel em processos fisiológicos, incluindo a sobrevivência, migração, proliferação e diferenciação, bem como angiogénese, síntese proteica e metabolismo da glicose. Além disso, esta via está associada a vários processos oncogénicos e é uma das mais frequentes vias de sinalização desreguladas no cancro, incluindo HNSCC (Simpson et al.,2015). A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR está representada na figura 3 em anexo.

Uma análise de dados do genoma de 151 tumores HNSCC revelaram que a via PI3K é a mais frequente mutação da via oncogénica, encontrada em 31% dos tumores. A ativação desta via por parte dos tumores pode levar à resistência da radioterapia, quimioterapia e inibidores de EGFR. Ou seja, os tumores resistentes ao cetuximab têm uma maior expressão e ativação proteica da via PI3K/AKT do que tumores sensíveis ao cetuximab. Utilizar esta via como alvo terapêutico tornou-se um dos maiores focos de pesquisa clínica e existem vários agentes que estão a ser testados em ensaios clínicos como agentes únicos ou em combinação com outros tratamentos (Tonlaar et al.,2017).

i- Inibidores mTOR

A mTOR funciona como uma proteína que regula o crescimento celular, proliferação celular, motilidade celular, sobrevivência celular, síntese de proteínas, autofagia e transcrição. Alguns estudos demonstraram que os níveis de expressão de mTOR e outras proteínas a jusante são potenciais biomarcadores de diagnóstico e prognóstico para HNSCC (Gao et al.,2012)

A inibição da mTOR demonstrou ter efeitos anti-tumorais numa variedade de tipos de tumores, existindo atualmente dois inibidores de mTOR que estão aprovados para tratamento.

O **temsirolimus** é potenciado na atividade antiproliferativa in vivo em xenoinxertos de HNSCC, quando adicionado à tripla terapia com radioterapia, cetuximab e bevacizumab. Recentemente, um estudo em pacientes com HNSCC metastizado e resistentes ao cetuximab, mostrou um efeito positivo nas taxas de resposta quando o temsirolimus foi adicionado ao cetuximab, sugerindo alguma diminuição da resistência (Zibelman e Mehra, 2016).

Contudo, os estudos de inibição combinada mTOR/EGFR foram suspensos devido à toxicidade do tratamento na maioria dos pacientes que apresentaram fadiga, diarreia, pneumonia e edema da cabeça e pescoço (Echarri et al.,2016).

A resistência à terapia alvo de EGFR é encontrada com frequência, sendo a via PI3K/AKT/mTOR um mecanismo de resistência. Esta via, representa um possível alvo terapêutico para superar essa resistência. O **everolimus** é um inibidor de tirosina cinase seletivo da proteína mTOR e inibe a transdução de sinal a nível molecular e celular (Geiger et al.,2016).

7- Efeitos adversos das terapias alvo

Apesar dos fármacos utilizados no tratamento de cancro com base em alvos moleculares serem uma enorme promessa, diversos estudos recentes mostraram que tais agentes terapêuticos estão frequentemente associados a altas toxicidades. Foi provado, após vários testes que estes fármacos poderiam ser mais tóxicos que os tratamentos convencionais, contribuindo para taxas elevadas de morte tóxica, suspensão do tratamento e efeitos adversos graves (Xu e Wang, 2015).

Numerosas toxicidades dermatológicas na pele e unhas foram identificadas no tratamento com terapias alvo, bem como alterações cardíacas, gastrointestinais e sanguíneas (Eaby-Sandy, 2014).

Um estudo recente mostrou algumas reações adversas provocadas por agentes que visam o EFGR: O **cetuximab** desencadeou erupção cutânea, prurido, calvície, tricomegalia e pequenas

modificações das membranas mucosas. Em 3 de 5 indivíduos foram relatados eventos adversos severos.

O **afatinib** desencadeou erupção cutânea, xerostomia, prurido, paroníquia, estomatite e mucosite. 1 em 5 indivíduos relatou um evento adverso severo (Owczarek et al.,2017).

Segundo um estudo de Baldo, o anticorpo monoclonal **cetuximab** apresenta várias reações adversas e de hipersensibilidade, como representa a tabela 2.

Tabela 2- Hipersensibilidade/reações adversas do cetuximab utilizado no tratamento de HNSCC (Adaptado de Baldo,2013).

reações sistêmicas	reações cutâneas
reações infusionais paragem cardiorrespiratória sintomas gastrointestinais toxicidade pulmonar desequilíbrio eletrolítico infecções anafilaxia	erupção acneiforme alterações nas unhas prurido xeroderma pigmentoso

Em diversas situações, as reações cutâneas associadas ao agentes inibidores do EGFR estão relacionadas com a elevada expressão do EGFR em tecidos normais como a pele. Com a presença destes agentes terapêuticos no organismo existe uma forte interação com o mecanismo de ação do EGFR, o que provoca alterações em tecido normais como a pele (Dienstmann et al.,2011).

III- DISCUSSÃO

Com base nos efeitos secundários adversos no tratamento de cancro oral, devido à alta toxicidade e efeitos agressivos da quimioterapia e radioterapia, novas opções terapêuticas têm sido estudadas. Estas novas terapias alvo tumorais, desenvolveram-se a partir de estudos genéticos e ensaios pré-clínicos. Com uma intenção clara de contrariar a resistência às terapias convencionais, o objetivo passou por inibir moléculas alvo específicas presentes nas células tumorais e o crescimento destas células.

Dentro destas novas abordagens terapêuticas denominadas terapias alvo, realçam-se dois grandes campos terapêuticos: os anticorpos monoclonais (mabs) e os inibidores de tirosina cinase (inib).

Os anticorpos monoclonais bloqueiam a ligação entre os fatores de crescimento e os seus recetores, como por exemplo no domínio extracelular de EGFR. Já os inibidores de tirosina cinase atuam no bloqueio da cadeia de auto-fosforilação de tirosina cinase no domínio intracelular.

O cetuximab é neste momento o único fármaco do grupo das terapias alvo aprovado pela FDA para o tratamento de cancro oral. De acordo com a literatura científica, este agente terapêutico é o mais testado e utilizado no combate ao cancro oral e é maioritariamente utilizado em combinação com quimioterapia e radioterapia. Esta terapia combinada tem apresentado melhorias ao nível das taxas de sobrevivência global e das taxas de sobrevivência livre de doença em HNSCC recorrente ou metastizado (Kozakiewicz e Szatkowska, 2018). Os inibidores de tirosina cinase como o gefitinib, erlotinib e afatinib estão também a ser experimentados como forma de combater a resistência tumoral ao cetuximab. Entre os fármacos acima descritos, o afatinib segundo a bibliografia parece ser o que apresenta resultados mais otimistas (Mak et al.,2014).

Também o celecoxib, inibidor da COX-2 foi testado em combinação com erlotinib e cetuximab e ambas as experiências mostraram que houve estagnação e redução tumoral. No entanto, esta via não é tão abordada porque apenas apresenta resultados significativos em estados iniciais da doença ou lesões pré-malignas (Qian et al.,2014).

Pelo facto de surgirem resistências tumorais a estas terapias alvo associadas ao EGFR, têm sido estudadas outras terapias alvo relacionadas com o VEGF e a via PI3K/AKT/mTOR que são vistos como excelentes alvos de tratamento em situações de resistência à inibição do EGFR. Ainda assim as terapias alvo apresentam uma série de limitações no que concerne à resistência tumoral. O alvo celular sofre mutações e conseqüentemente as terapias alvo não conseguem estabelecer uma

interação, ou então o próprio tumor opta por vias alternativas não abrangidas pelo tratamento, permitindo o seu desenvolvimento.

Apesar de nos últimos anos as terapias alvo terem apresentado resultados promissores, existe uma enorme diversidade de alterações moleculares no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, tornando difícil definir estratégias alvo ideias para o seu tratamento.

É importante acrescentar que existem alguns efeitos adversos provocados pelos fármacos utilizados nas terapias alvo, sendo importante realizar mais testes para se obter uma análise mais rigorosa das reações adversas e hipersensibilidade. Ou seja, é fundamental que surjam mais pesquisas, bem como uma maior valorização destes efeitos adversos, para melhor compreender os mecanismos de ação dos agentes terapêuticos utilizados e suas reações.

A medicina dentária é uma área clínica essencial para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos doentes com cancro oral. É importante que o médico-dentista conheça os tipos de tratamentos convencionais aplicados no cancro oral, como também estas novas terapias alvo que estão a ser estudadas e as implicações que podem trazer aos pacientes. O médico-dentista deve saber interpretar e lidar com os efeitos das terapias alvo a nível sistémico e da cavidade oral. É fundamental que os profissionais se sintam confortáveis e confiantes para comunicar com os doentes em relação a um tema sensível como o cancro e realizar um correto encaminhamento dos mesmos (Awojobi et al.,2015).

IV- CONCLUSÃO

- A incidência de HNSCC tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas e tornou-se uma questão relevante.
- As limitações dos tratamentos convencionais no cancro oral obrigaram a um estudo aprofundado das diferentes etapas das vias de sinalização celular.
- As terapias alvo moleculares estão de forma gradual, a tornar-se indispensáveis no tratamento do cancro oral.
- Um amplo espectro de agentes terapêuticos como os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosina cinase estão a ser testados, normalmente em situações de HNSCC recorrente ou metastizado.
- Recomenda-se o uso de cetuximab, um agente já aprovado, usado em combinação com outras terapias alvo ou convencionais.
- É permitido concluir que ainda permanecem algumas dúvidas em relação à eficácia e eficiência das terapias inovadoras. É crucial a continuidade da investigação em relação aos agentes terapêuticos utilizados e entender quais as melhores estratégias de tratamento para obter os melhores resultados.
- As reações e efeitos adversos que estes fármacos têm provocado nos pacientes são bastante relevantes, sendo fundamental dar maior atenção a estes eventos para garantir maior segurança e bem-estar dos doentes.
- O papel do médico-dentista é cada vez mais importante no diagnóstico e tratamento de patologias como o cancro oral. Realizar um correto e adequado acompanhamento clínico poderá ser fundamental para o sucesso do tratamento.

V- BIBLIOGRAFIA

Acevedo-Henao, C.M. *et alli.* (2012). Radiotherapy combined with cetuximab for locally advanced head and neck cancer: results and toxicity. *Cancer Radiothérapie*, 16(7), pp. 602-603.

Baldo, B.A. (2013). Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *OncImmunology*, 2(10), pp. e26333.

Brands, R.C. *et alli.* (2016). Co-treatment of wild-type EGFR head and neck cancer cell lines with afatinib and cisplatin. *Molecular Medicine Reports*, 13(3), pp. 2338-2344.

Dienstmann, R. *et alli.* (2011). Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. *The Oncologist*, 16(12), p. 1729-1740.

Eaby-Sandy, B. (2014). Side effects of targeted therapies. *Seminars in Oncology Nursing*, 30(3), pp. 137-138.

Echarri, M.J. *et alli.* (2016). Targeted therapy in LA-R/M HNSCC. *Cancers*, 8(3), pp. 1-22.

Feng, L. e Wang, Z. (2006). Chemopreventive effect of celecoxib in oral precancers and cancers. *The Laryngoscope*, 116(10), pp. 1842-1845.

Gao, W. *et alli.* (2012). mTOR pathway and mTOR inhibitors in HNSCC. *International Scholarly Research Network*, 12, p. 1-7.

Geiger, J.L. *et alli.* (2016). Phase II trial of everolimus in patients with previously treated recurrent or metastatic HNSCC. *Head & Neck*, 38(12), pp. 1759-1760.

Goffin, J.R. *et alli.* (2013). EGFR: pathway, therapies and pipeline. *Clinical Therapeutics*, 35(9), pp. 1282-1283.

Gong, W. *et alli.* (2017). Toward use of precision medicine for the treatment of HNSCC. *Journal Oncotarget*, 8(2), pp. 2141-2152.

Guo, T e Califano, J.A. (2016). Molecular biology and immunology of head and neck cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), p.397-407.

Hamakawa, H. *et alli.* (2008). Basic evidence of molecular targeted therapy for oral cancer and salivary gland cancer. *Head & Neck*, 30(6), p. 800-809.

Hartmann, S. *et alli.* (2014). Influence of epidermal growth factor receptor expression on the cetuximab and panitumumab response rates of head and neck carcinoma cells. *Journal of Cranio-Maxilo-Facial Surgery*, 42(7), pp. 1322-1328.

Kozakiewicz, P. e Grzybowska-Szatkowska, L. (2018). Application of molecular targeted therapies in the treatment of HNSCC. *Oncology Letters*, 15(5), pp. 7497-7505.

Lara Santos, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa, Lidel.

Lee, D.Y. *et alli.* (2015). Effect of celecoxib on survival of mobile tongue cancer. *International Journal of Cancer Research and Treatment*, 35(7), pp. 4235-4241.

Leite, C. *et alli.* (2012). Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 29(8), pp. 130-142.

Li, C.C. *et alli.* (2018). Oral Cancer: Genetics and the role of precision medicine. *Dental Clinics of North America*, 62(1), pp. 30-31.

Locati, L.D. *et alli.* (2009). Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Journal of Oral Oncology*, 45(7), pp. 574-578.

Mak, M.P. *et alli.* (2014). Targeting the epidermal growth factor receptor for Head and Neck cancer chemoprevention. *Journal of Oral Oncology*, 50(10), pp. 918-919.

Nakamura, Y. *et alli.* (2016). Afatinib against esophageal or HNSCC: significance of activating oncogenic HER4 mutations in HNSCC. *American Association for Cancer Research*, 15(8), pp. 1988-1997.

National Cancer Institute Home Page. [em linha]. Disponível em <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>. [consultado em 10/03/2018].

Owczarek, W. *et alli*. (2017). The incidence and management of cutaneous adverse events of the EGFR inhibitors. *Advances in Dermatology and Allergology*, 34(5), pp. 418-425.

Qian, M. *et alli*. (2014). Combined cetuximab and celecoxib treatment exhibits a synergistic anticancer effect on human oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 32(4), pp. 1681-1688.

Rajaram, P. *et alli*. (2017). Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer. *Indian Journal of Dental Research*, 28(6), pp. 687-694.

Ratushny, V. *et alli*. (2010). Targeting EGFR resistance networks in Head and Neck cancer. *Cellular Signaling*, 21(8), p. 1255-1268.

Ribeiro, F.A. *et alli*. (2014). Effective targeting of the epidermal growth factor receptor for treating oral cancer: a promising approach. *Anticancer Research*, 34(4), pp. 1547-1552.

Saba, N.F. *et alli*. (2014). Chemoprevention of head and neck cancer with celecoxib and erlotinib: results of a phase Ib and pharmacokinetic study. *Cancer Prevention Research*, 7(3), pp. 289-290.

Syedmajidi, M. *et alli*. (2014). Cyclo-oxygenase-2 expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(4), pp. 1024-1029.

Silverman, S. (2003). *Oral Cancer: Fifth Edition*. Ontario, American Cancer Society.

Simpson, D.R. *et alli*. (2015). Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Oral Oncology*. 51(4), pp. 291-294.

Tonlaar, N. *et alli*. (2017). Antitumor activity of the dual PI3K/mTOR inhibitor. *Journal of Radiotherapy and Oncology*, 124(3), pp. 504-512.

Tsimberidou, A.M. (2015). Targeted Therapy Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 76(6), p.1113-1132.

Walsh, L. *et alli*. (2011). Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced HNSCC. *Radiotherapy and Oncology*, 98(1), p. 38-41.

Xu, P. e Wang, Q. (2015). Large-escale automatic extraction of side effects associated with targeted anticancer drugs. *Journal of Biomedical Informatics*, 55, pp. 64-72.

Yao, M. *et alli*. (2015). Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced HNSCC. *Head & Neck*, 37(11), pp. 1665-1671.

Zang, J. *et alli*. (2013). Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, 35(10), pp. 1507-1514.

Zibelman, M. e Mehra, R. (2016). Overview of current treatment options and investigational targeted therapies for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *American Journal of Clinical Oncology*, 39(4), pp. 396-406.

VI- ANEXOS

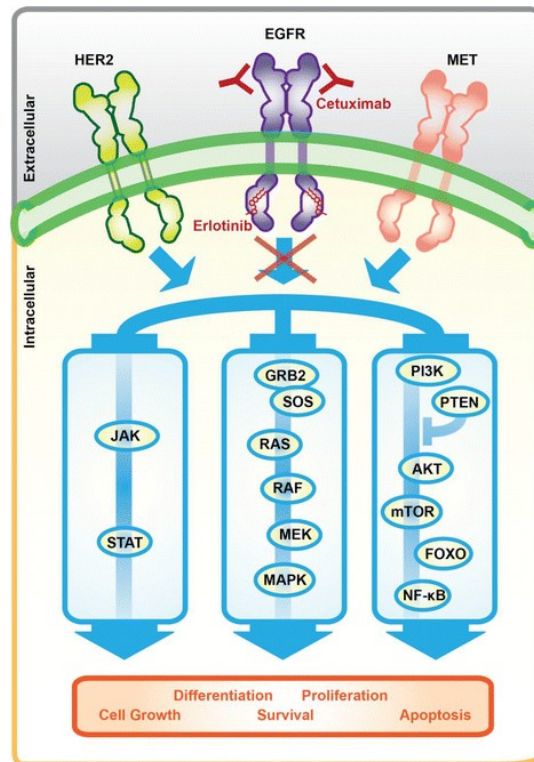


Figura 2- Terapias alvo dirigidas ao EGFR
(Adaptado de Ratushny et al.,2010).

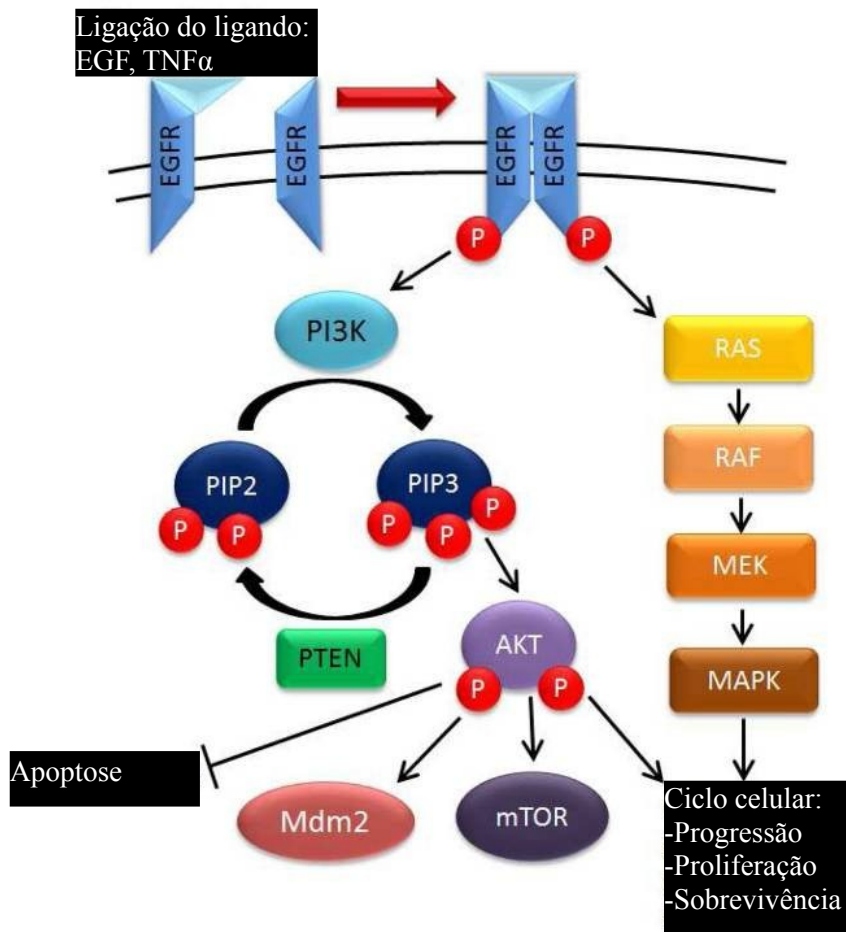


Figura 3- Sinalização do EGFR e vias a jusante (PI3K/AKT/mTOR)

(Adaptado de Guo e Califano, 2016).

