

# CARCINOMA ESPINOCELULAR DA CAVIDADE ORAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

## SPINOCELLULAR CARCINOMA OF THE ORAL CAVITY: A REVIEW OF THE LITERATURE

RAPHAEL CESAR KAISER GALVÃO<sup>1\*</sup>, NATHÁLIA GAVIOLI BELATO<sup>2</sup>

1. Cirurgião-dentista, Discente do curso de Pós-Graduação em Patologia Oral e Maxilo Facial, da Faculdade Metropolitana do Estado de São Paulo (FAMEESP); 2. Cirurgiã-Dentista, graduada em Odontologia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU).

\* Rua Rui Barbosa, 202, Princesa Isabel, Cacoal, Rondônia, Brasil. CEP: 76964-038. [dr.raphaelkaiser@outlook.com](mailto:dr.raphaelkaiser@outlook.com)

Recebido em 12/02/2025. Aceito para publicação em 13/02/2025

### RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia maligna mais frequente da cavidade oral, correspondendo a cerca de 90% dos cânceres que acometem essa região. Seu desenvolvimento está fortemente associado a fatores de risco como tabagismo, consumo excessivo de álcool, infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e predisposição genética. A progressão da doença pode ser agressiva, tornando a detecção precoce essencial para um melhor prognóstico e aumento da sobrevida dos pacientes. Diante da relevância clínica e epidemiológica do CEC oral, este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre sua etiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e estratégias terapêuticas. Além disso, serão discutidas novas perspectivas para o manejo da doença, incluindo avanços em abordagens terapêuticas e prognósticas, com foco na melhoria dos desfechos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinoma espinocelular; câncer oral; oncologia; histopatologia; terapias-alvo.

### ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC), also known as squamous cell carcinoma, is the most common malignant neoplasm of the oral cavity, accounting for around 90% of cancers that affect this region. Its development is strongly associated with risk factors such as smoking, excessive alcohol consumption, human papillomavirus (HPV) infection and genetic predisposition. Disease progression can be aggressive, making early detection essential for a better prognosis and increased patient survival. Given the clinical and epidemiological relevance of oral SCC, this study aims to review scientific literature on its etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis and therapeutic strategies. In addition, new perspectives for disease management will be discussed, including advances in therapeutic and prognostic approaches, with a focus on improving clinical outcomes.

**KEYWORDS:** Squamous cell carcinoma; oral cancer; oncology; histopathology; target therapies.

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC), também denominado carcinoma epidermóide ou de células escamosas, é a neoplasia maligna mais comum da

cavidade oral, acometendo principalmente a língua, o assoalho bucal, as gengivas e a mucosa jugal<sup>1</sup>. Caracteriza-se por um crescimento invasivo e progressivo, infiltrando-se nos tecidos adjacentes conforme encontra planos de menor resistência<sup>2</sup>.

Diante desse cenário, a detecção precoce tem sido amplamente enfatizada na literatura, uma vez que o diagnóstico e o tratamento em estágios iniciais podem elevar substancialmente as taxas de sobrevida<sup>3,4</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura narrativa, cujo objetivo foi reunir e sintetizar o conhecimento atual sobre o carcinoma espinocelular de cavidade oral, abordando aspectos como etiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, incluindo PubMed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico. Foram utilizados descritores em português e inglês, como "carcinoma espinocelular oral", "*oral squamous cell carcinoma*", "diagnóstico de câncer oral", "tratamento do carcinoma espinocelular", "terapia-alvo para câncer oral" e "prognóstico do carcinoma espinocelular".

Para a seleção das fontes, foram considerados artigos publicados entre 2018 e 2023, com ênfase em estudos revisados por pares e ensaios clínicos que abordassem a temática de maneira relevante. Incluíram-se revisões sistemáticas, meta-análises, estudos clínicos e pesquisas experimentais que contribuíssem significativamente para o entendimento da doença. Além dos artigos científicos, foram incorporadas obras de referência na área, como Patologia Oral e Maxilofacial, de Brad W. Neville, e Estomatologia: Bases do Diagnóstico para o Clínico Geral, de Sérgio Kignel *et al.*, ambos amplamente reconhecidos no campo da estomatologia e patologia oral. Foram excluídas publicações desatualizadas, trabalhos em idiomas distintos do inglês, português ou espanhol, bem como estudos com amostras reduzidas ou metodologias inconsistentes.

Os dados foram organizados de forma sistemática, enfatizando os principais achados de cada estudo. A

análise incluiu a comparação entre abordagens diagnósticas, tratamentos convencionais e inovadores, características histopatológicas, bem como prognóstico e fatores prognósticos. As informações foram categorizadas de acordo com sua relevância e aplicabilidade clínica para proporcionar uma visão abrangente sobre o carcinoma espinocelular de cavidade oral.

### 3. DISCUSSÃO

#### Fatores de Risco e Etiologia

O desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC) oral está diretamente relacionado a múltiplos fatores de risco, que podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos incluem aspectos nutricionais, imunológicos e condições sistêmicas, enquanto os extrínsecos englobam agentes químicos, físicos e biológicos. A exposição prolongada a esses elementos intensifica os danos celulares, favorecendo o processo carcinogênico<sup>5,6,7</sup>.

Dentre os fatores exógenos, o tabagismo e o etilismo destacam-se como os principais agentes envolvidos na carcinogênese oral. Estudos indicam que esses hábitos são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos de câncer oral, atuando de forma sinérgica na indução de alterações genéticas e epiteliais que promovem a transformação maligna das células escamosas<sup>8</sup>.

O consumo simultâneo de tabaco e álcool potencializa significativamente os riscos de neoplasias, aumentando em até 100 vezes a probabilidade de câncer de laringe e em 20 vezes a de câncer bucal. Além de seus efeitos isolados, o álcool intensifica os danos causados pelo tabagismo, promovendo estresse oxidativo, alterando o DNA celular e comprometendo as defesas naturais do organismo. Além disso, facilita a penetração de agentes carcinogênicos nos tecidos, tornando-os mais vulneráveis ao desenvolvimento do carcinoma espinocelular<sup>9,10,11</sup>.

O tabaco, seja fumado ou mascado, desempenha um papel central na carcinogênese oral, promovendo reações oxidativas nos tecidos e levando à formação de radicais livres. Esses compostos podem danificar proteínas, carboidratos, lipídios e, sobretudo, o DNA, favorecendo mutações e alterando o equilíbrio do ciclo celular. Além disso, o contato contínuo com a mucosa bucal desencadeia uma resposta inflamatória crônica, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas<sup>12,13,14</sup>.

O fumo de tabaco contém mais de 70 substâncias carcinogênicas, incluindo nitrosaminas, arsênico e benzeno, que comprometem os mecanismos antioxidantes do organismo e elevam significativamente o risco de carcinoma espinocelular oral. Estatísticas indicam que aproximadamente 80% dos pacientes com a doença são fumantes, uma taxa duas a três vezes superior à observada na população geral. No entanto, a cessação do tabagismo reduz gradativamente esse risco, tornando-o semelhante ao de

indivíduos não fumantes após um período de 10 anos<sup>15</sup>.

Nas últimas décadas, evidências científicas demonstraram que o papilomavírus humano (HPV), além de estar relacionado ao câncer genital e anal, também desempenha um papel significativo na etiologia de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço, especialmente em subtipos do carcinoma de células escamosas<sup>16</sup>. Estudos recentes indicam um aumento expressivo na incidência de infecções por HPV em casos de carcinoma espinocelular nessas regiões, estimando-se que o vírus esteja presente em aproximadamente 50% dos diagnósticos. Os subtipos HPV16 e HPV18 são os mais prevalentes, sendo identificados em cerca de 90% desses tumores<sup>17,18,19</sup>.

O HPV tem sido reconhecido como um fator de risco relevante para o desenvolvimento de carcinomas da cavidade oral e da orofaringe, especialmente em pacientes sem exposição a fatores clássicos como tabagismo e etilismo<sup>16,19</sup>. A infecção pelo vírus contribui para a desestabilização do tecido epitelial, aumentando sua suscetibilidade à ação de outros agentes carcinogênicos, como o álcool e o tabaco, que, em conjunto, podem acelerar o processo de transformação maligna das células<sup>19,20</sup>. A carcinogênese associada ao HPV ocorre por meio da expressão dos genes virais E6 e E7, que interferem no funcionamento das proteínas supressoras de tumor p53 e Rb. A proteína E6 promove a degradação da p53, enquanto a E7 compromete a função da Rb, facilitando a proliferação celular descontrolada e o desenvolvimento do carcinoma espinocelular<sup>16,21</sup>. É importante destacar que a maioria dos cânceres de cabeça e pescoço relacionados ao HPV se manifesta como carcinomas de células escamosas da orofaringe, afetando principalmente a base da língua e as amígdalas<sup>22,23</sup>.

A vacinação contra o HPV é uma estratégia eficaz e segura na prevenção da infecção viral e de suas complicações associadas. Sua efetividade é maximizada quando administrada antes do início da vida sexual, pois, nesse contexto, a resposta imunológica gera uma produção de anticorpos até dez vezes maior em comparação à adquirida por meio de infecção natural ao longo de dois anos. No entanto, mesmo com a imunização, a adoção de métodos de proteção durante as relações sexuais continua sendo essencial para a redução do risco de infecção<sup>24,25</sup>.

A predisposição genética é um fator relevante no desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC) oral. Estudos indicam que mutações em genes supressores tumorais, como TP53 e CDKN2A, estão presentes em amostras de pacientes diagnosticados com a doença, sugerindo uma susceptibilidade individual para sua ocorrência<sup>26</sup>. Diversas aberrações genéticas são frequentemente observadas no carcinoma espinocelular oral, incluindo alterações em oncogenes como ras, myc e EGFR (c-erbB1), além de disfunções em genes supressores tumorais, como TP53, pRb, p16 e E-caderina. Nos casos relacionados ao consumo de tabaco e álcool, há uma predominância de mutações no TP53, superexpressão de pRb e redução da expressão

de p16. Por outro lado, nos tumores associados à infecção pelo HPV, observa-se um TP53 funcional (selvagem), baixos níveis de pRb e aumento da expressão de p16, refletindo diferentes mecanismos de carcinogênese entre os subtipos da doença<sup>15</sup>.

Além disso, fatores nutricionais e ocupacionais também desempenham um papel na incidência do carcinoma espinocelular oral. A deficiência de vitaminas A, C e E pode comprometer a integridade das células epiteliais, tornando-as mais suscetíveis ao processo carcinogênico. Paralelamente, a exposição a substâncias químicas carcinogênicas em ambientes ocupacionais, como solventes industriais e metais pesados, tem sido associada a um aumento significativo no risco de desenvolvimento da doença<sup>27,28</sup>.

Condições inflamatórias crônicas da mucosa oral, como o líquen plano, também estão associadas a um maior risco de transformação maligna<sup>29</sup>. Em especial, lesões liquenoides erosivas isoladas, localizadas no palato mole, borda e ventre da língua ou no assoalho bucal, requerem avaliação criteriosa. Nesses casos, a realização de biópsia é essencial para descartar a presença de alterações pré-malignas ou malignas, garantindo um diagnóstico precoce e um melhor prognóstico<sup>15</sup>.

### Manifestações Clínicas e Diagnóstico

Os sinais clínicos do CEC oral variam conforme o estágio da doença, mas geralmente incluem lesões ulceradas, endurecidas e de crescimento progressivo, podendo apresentar sangramento e dor local. A presença de placas eritroleucoplásticas também é comum e pode indicar áreas de displasia epitelial, precursoras da neoplasia<sup>30</sup>. Nos estágios mais avançados, o tumor pode invadir estruturas vizinhas, como ossos da mandíbula e linfonodos cervicais, levando a comprometimento funcional significativo.

O diagnóstico do CEC oral envolve a avaliação clínica detalhada e o exame histopatológico. A biópsia excisional ou incisional é o método padrão para a confirmação da neoplasia, permitindo a análise morfológica e imuno-histoquímica do tecido tumoral<sup>31</sup>. Além disso, exames complementares, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET-CT, são frequentemente utilizados para avaliar a extensão da doença e a presença de metástases regionais e à distância<sup>32</sup>. Recentemente, a biópsia líquida, baseada na detecção de biomarcadores tumorais circulantes, tem demonstrado potencial na identificação precoce da doença e no monitoramento terapêutico<sup>33</sup>.

### Características Histopatológicas

O carcinoma espinocelular (CEC) se origina a partir do epitélio displásico e, histologicamente, é caracterizado pela formação de ilhas e cordões de células epiteliais malignas. Nos estágios iniciais de progressão tumoral, os termos microinvasivo ou superficialmente invasivo são frequentemente empregados para descrever a neoplasia. O processo de

invasão é marcado pela penetração irregular das células neoplásicas além da membrana basal, atingindo o tecido conjuntivo subjacente. Durante esse processo, as células tumorais podem se disseminar de forma isolada ou em agrupamentos, sem se manterem aderidas ao epitélio superficial.

A infiltração tumoral pode levar à destruição progressiva dos tecidos adjacentes, com possível envolvimento de estruturas mais profundas, como tecido adiposo, muscular e ósseo. Em alguns casos, as células malignas invadem o perineuro (invasão perineural), comprometendo feixes nervosos, ou adentram os vasos sanguíneos e linfáticos (invasão vascular), contribuindo para a disseminação metastática. Além disso, uma resposta inflamatória significativa é frequentemente observada no microambiente tumoral, podendo estar associada à necrose tecidual.

O CEC também pode induzir alterações na matriz extracelular, como o aumento da deposição de colágeno (desmoplasia) e a estimulação da formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), o que favorece a progressão tumoral. Morfológicamente, as células neoplásicas apresentam citoplasma abundante e eosinofílico, núcleos grandes e hiper cromáticos, além de uma relação núcleo-citoplasma aumentada. O pleomorfismo celular e nuclear pode ser variável.

Como característica adicional, a produção de queratina pelo epitélio tumoral pode resultar na formação de pérolas córneas, que correspondem a aglomerados arredondados de células queratinizadas organizadas em camadas concêntricas. Além disso, algumas células neoplásicas podem sofrer queratinização individual<sup>15</sup>.

### Tratamento e Prognóstico

O tratamento do CEC oral depende do estágio da doença no momento do diagnóstico e pode envolver cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias-alvo. A ressecção cirúrgica é considerada a principal abordagem para lesões localizadas, frequentemente associada à dissecação linfonodal para controle da disseminação regional<sup>34</sup>.

Nos casos avançados, a combinação de radioterapia e quimioterapia adjuvante pode ser necessária para melhorar o controle locorregional da doença<sup>35</sup>. Nos últimos anos, a imunoterapia tem emergido como uma estratégia promissora para o tratamento do CEC metastático. Inibidores de checkpoint imune, como pembrolizumabe e nivolumabe, demonstraram eficácia ao restaurar a resposta imune contra as células cancerígenas<sup>36</sup>.

Além disso, o uso de terapias-alvo, como inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como o cetuximabe, tem mostrado benefícios em pacientes com doença refratária<sup>37</sup>. O prognóstico do CEC oral depende da precocidade do diagnóstico e da resposta ao tratamento. As taxas de sobrevida em cinco anos variam de 30% a 80%, dependendo do estágio da doença no momento do

diagnóstico<sup>38</sup>. Estratégias recentes que utilizam inteligência artificial na análise de imagens estão sendo exploradas como uma forma de otimizar a detecção precoce e melhorar a precisão do estadiamento tumoral<sup>39,40</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

O carcinoma espinocelular de cavidade oral continua a representar um desafio significativo para a oncologia, devido à sua alta taxa de mortalidade e morbidade associadas. No entanto, avanços recentes na detecção precoce, terapias personalizadas e imunoterapia oferecem novas perspectivas para o tratamento e controle da doença. A implementação de programas de rastreamento populacional e a integração de novas tecnologias diagnósticas podem contribuir para a redução da incidência e mortalidade do CEC oral no futuro. Pesquisas futuras devem focar no desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, bem como na avaliação de novas combinações de tratamento para otimizar os desfechos clínicos dos pacientes.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Dis*. 2020.
- [2] Kignel S, et al. *Estomatologia: bases do diagnóstico para o clínico geral*. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2017.
- [3] Rivera C. The challenge of oral cancer treatment. *J Oral Pathol Med*. 2021.
- [4] Leemans CR, et al. Advances in the treatment of oral squamous cell carcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2018.
- [5] Mello F, et al. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: literature review and new data from Brazil. *J Clin Exp Dent*. 2019.
- [6] O'Sullivan B, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017 Jul; 18(7):849–51.
- [7] Oliveira JMB, et al. Câncer de boca: avaliação do conhecimento de acadêmicos de odontologia e enfermagem quanto aos fatores de risco e procedimentos de diagnóstico. *Rev Bras Cancerol*. 2013 Jun 28; 59(2):211–8.
- [8] Johnson DE, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019.
- [9] Souza GT, et al. Conhecimento de estudantes de odontologia sobre os fatores de risco para o câncer bucal. *Arq Odontol*. 2017; 53.
- [10] Lee SU, et al. Prognostic significance of smoking and alcohol history in young age oral cavity cancer. *Oral Dis*. 2020 Oct 1; 26(7):1440–8.
- [11] Andrade JOM, et al. Associated factors with oral cancer: a study of case control in a population of the Brazil's Northeast. *Rev Bras Epidemiol*. 2015 Dec 1; 18(4):894–905.
- [12] Silva JRT de C, et al. O tabagismo como fator de risco para o câncer bucal: principais evidências e tendências. *Ensaios Cienc Biol Agrar Saude*. 2021; 25(5-esp.):724–8.
- [13] Bezerra NVF, et al. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018; 23(3):295–301.
- [14] Ribeiro ILA, et al. Factors associated with lip and oral cavity cancer. *Rev Bras Epidemiol*. 2015 Sep; 18(3):618–29.
- [15] Neville BW, et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016; 730-41.
- [16] Chen F, et al. Oral human papillomavirus infection, sexual behaviors and risk of oral squamous cell carcinoma in southeast of China: a case-control study. *J Clin Virol*. 2016 Dec; 85:7–12
- [17] Gillison ML, et al. HPV-associated head and neck cancers. *N Engl J Med*. 2020.
- [18] Santos GA, Cardoso EMFS, Guedes CDCF. Fatores de risco para o câncer bucal. *Res Soc Dev*. 2022 Nov 11; 11(15):e100111536874.
- [19] Piotto KL, et al. Principais tipos de HPV presentes na carcinogênese da neoplasia maligna da orofaringe: uma revisão de literatura. *Braz J Dev*. 2020; 6(6):42002–9.
- [20] Modic Z, et al. HPV-positive murine oral squamous cell carcinoma: development and characterization of a new mouse tumor model for immunological studies. *J Transl Med*. 2023 Jun 10; 21(1):376.
- [21] Pullos AN, Castilho RM, Squarize CH. HPV infection of the head and neck region and its stem cells. *J Dent Res*. 2015 Sep 9; 94(11):1532–43
- [22] Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015 Feb 5; 6(3):244–8.
- [23] Petitto G, et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017 Jan; 83(1):38–44.
- [24] Calumby RJN, et al. Papiloma vírus humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. *Braz J Health Rev*. 2020; 3(2):1610–28.
- [25] Gilkey MB, McRee AL. Provider communication about HPV vaccination: systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Feb 2; 12(6):1454–68.
- [26] Monteiro LS, et al. Genetic alterations in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2018.
- [27] Gupta B, et al. Nutritional factors in oral cancer development. *Cancer Epidemiol*. 2019.
- [28] Mello FW, et al. Occupational exposure and oral cancer risk. *Int J Oral Sci*. 2020.
- [29] Gondvikar SM, et al. Chronic inflammation and oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2021.
- [30] Speight PM, Farthing PM. The role of oral epithelial dysplasia in oral cancer progression. *J Oral Pathol Med*. 2018.
- [31] Lingen MW, et al. The evolving role of histopathology in oral cancer diagnosis. *Cancer Cytopathol*. 2019.
- [32] Kumar S, et al. Liquid biopsy in head and neck cancer. *Cancer Res*. 2021.
- [33] Abdalla AI, et al. Artificial intelligence in oral cancer imaging. *Med AI J*. 2023.
- [34] Kademani D. Surgical management of oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2021.
- [35] JL. Current trends in the treatment of head and neck cancer. *Oncol J*. 2020.
- [36] Ferris RL, et al. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019.
- [37] Machiels JP, et al. EGFR inhibitors in head and neck cancer treatment. *Lancet Oncol*. 2020.
- [38] Johnson DE, et al. Survival rates and prognosis in oral cancer patients. *Oral Oncol*. 2021.
- [39] Tiwari S, et al. Artificial intelligence in oral cancer diagnosis. *Biomed Eng Rev*. 2022.
- [40] Ramos-García P, et al. Combination therapies in oral cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2023.