

DESVENDANDO A PATOLOGIA

---

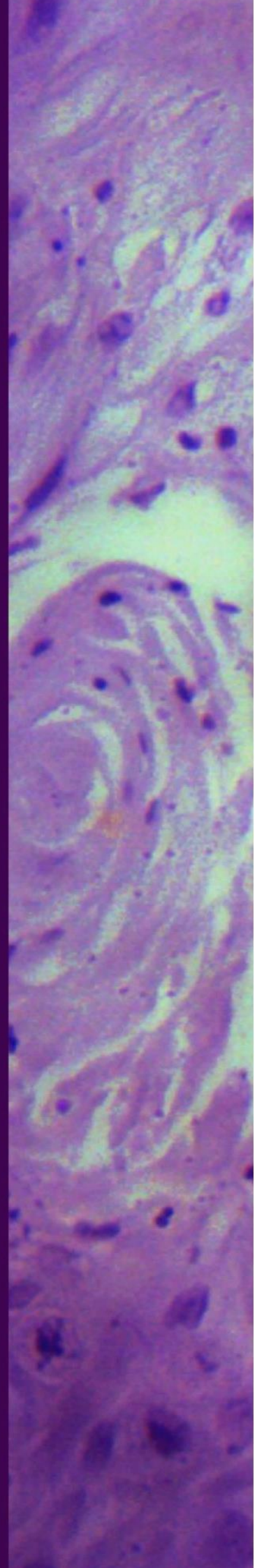
# Fatores de risco no Câncer de Cabeça e Pescoço

1º EDIÇÃO

---

Ana C. V. da Silva; Daniel S. Costa; Giovanna F. Frigoli; Mariana de Souza; Luca K. S. Trancolin; Alessandra L. C. Armani; Daniele L. Bidoia; Glauco A. F. Vitiello; Ligia C. F. Galhardi; Maria A. E. Watanabe; Fernando P. S. Neto.

2021





**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Desvendando a patologia : fatores de risco no  
câncer de cabeça e pescoço [livro eletrônico]. --  
Londrina, PR : Alessandra Lourenço Cecchini  
Armani, 2021.  
PDF

Vários autores.  
Bibliografia  
ISBN 978-65-00-32779-3

1. Boca - Câncer 2. Cabeça - Câncer 3. Distúrbios  
da deglutição 4. Fatores de risco 5. Patologia  
6. Pescoço - Câncer

21-86178

CDD-616.9949

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Cabeça e pescoço : Câncer : Medicina 616.9949

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

# **ÍNDICE**

<b>Resumo</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Introdução</b>	<b>5</b>
<b>Epidemiologia</b>	<b>7</b>
<b>Fatores de Risco</b>	
Etilismo	<b>8</b>
Tabagismo	<b>10</b>
Higiene Oral	<b>12</b>
Papiloma Virus Humano (HPV)	<b>13</b>
<b>Radiação Ultravioleta</b>	<b>15</b>
<b>TP53</b>	<b>18</b>
<b>Histopatologia e Marcadores</b>	<b>19</b>
<b>Conclusão</b>	<b>19</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>20</b>

# ***Desvendando a Patologia:***

## **Fatores de risco no câncer de cabeça e pescoço.**

Da Silva<sup>1</sup>, A. C. V.; Costa<sup>2</sup>, D. S.; Frigoli<sup>2</sup>, G. F.; De Souza<sup>1</sup>, M.; Trancolin<sup>1</sup>, L.K.S.; Cecchini<sup>1</sup>, A.L.; Lazarin-Bidoia<sup>2</sup>, D.; Vitiello<sup>1,3</sup>, G.A.F.; Galhardi<sup>2</sup>, L.C.F; Watanabe<sup>1</sup>, M.A.E.; Souza Neto<sup>1</sup>, F.P.

<sup>1</sup> Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidades Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidades Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto para pesquisa sobre o câncer (IPEC), Guarapuava, Paraná, Brasil.

Discentes: Ana Carolina Valverde da Silva; Daniel dos Santos Costa; Giovanna Fachetti Frigoli; Mariana de Souza

### **Resumo**

Tumores malignos de cabeça e pescoço compreendem os cinco principais subtipos de câncer que acometem as regiões de orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe, boca e lábio. De acordo com o GLOBOCAN, no ano de 2020, a incidência do câncer de cabeça e pescoço ao redor do mundo foi de 878.348 casos, ressaltando seu impacto como um importante problema de saúde global. O câncer de boca e orofaringe caracteriza-se por apresentar etiologia multifatorial, relacionada aos hábitos de vida, dieta, localização geográfica, exposição ao sol e histórico genético. Predominam como fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer etilismo, tabagismo, infecção pelo papilomavírus humano, higiene oral e exposição à radiação UV. Este estudo teve como objetivo revisar os mecanismos envolvidos na indução da carcinogênese de boca e orofaringe derivados desses cinco fatores, bem como destacar aspectos histopatológicos e biomarcadores do carcinoma epidermóide de boca e orofaringe.

### **Abstract**

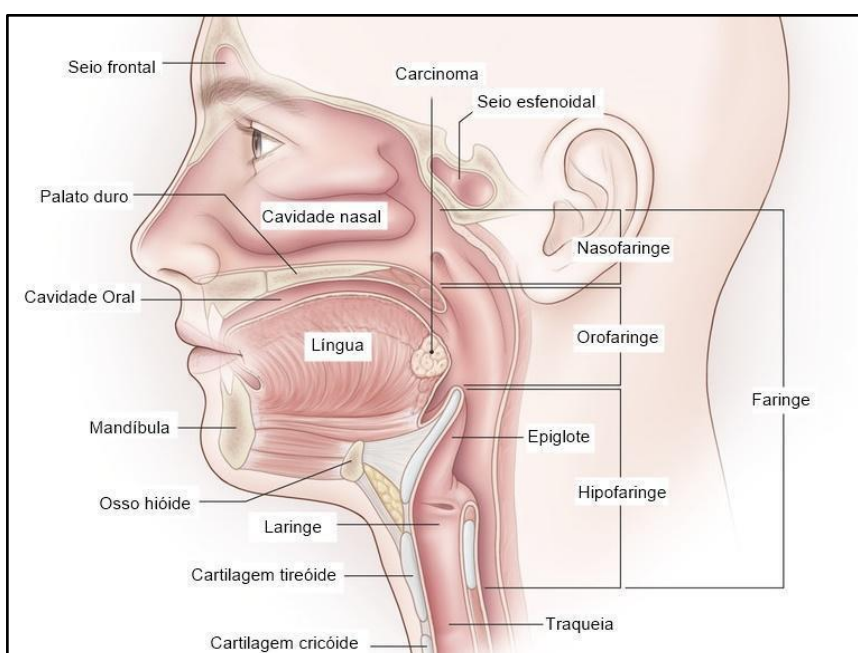
The five principal tumors occurring in the oropharynx, hypopharynx, nasopharynx, larynx, mouth and lips are included in the broader group of the head and neck tumors. According to GLOBOCAN, in the year of 2020, head and neck cancer incidence was 878.348 cases around the globe, highlighting its major importance as a global health threat. Cancers in the mouth and oropharynx are characterized by its multifactorial etiology related to lifestyle habits, such as diet and sun exposure, but also to geographic location and family history. The main risk factors for the development of these types of cancer are alcoholism, smoking, HPV infection, oral hygiene and UV radiation exposure. This article reviews the molecular mechanisms involved in the pathogeny of mouth and oropharynx cancer in each of the factors listed, highlighting histopathological aspects and biomarkers of epidermoid carcinomas in these anatomical regions.

**Palavras-chave:** Câncer de boca, orofaringe, cabeça e pescoço, fatores de risco, patologia.

## Introdução

Câncer de boca e orofaringe são tipos de tumores malignos incluídos no câncer de cabeça e pescoço (CCP), o qual é caracterizado por um grupo de doenças que podem ocorrer em qualquer lugar no revestimento da mucosa entre a base do crânio e as clavículas (Figura 1), principalmente no trato aerodigestivo superior, começando na cavidade oral, lábios, nasofaringe e se estendendo para a orofaringe, laringe e/ou a hipofaringe<sup>37</sup>. O câncer de boca e orofaringe, em muitos casos, pode afetar importantes estruturas do corpo humano que são essenciais para funções biológicas como respirar, falar e engolir, ocasionando uma piora na qualidade de vida do paciente<sup>1</sup>.

A boca é formada pelas bochechas, pelos palatos mole e duro, que separam a cavidade oral da cavidade nasal, e pela língua. Na borda posterior do palato mole, a boca se abre na região oral da faringe, a orofaringe<sup>64</sup>. Na figura 1, podemos observar essas estruturas e suas respectivas localizações.



**Figura 1.** Localidades anatômicas do carcinoma de cabeça e pescoço. Adaptado CHOW, LAURA, 2020.

Os tumores malignos mais comuns nesta região são os carcinomas epidermóides, que compreendem aproximadamente 90% dos casos<sup>48</sup>. Porém, também podem ocorrer tumores nas glândulas salivares, linfomas e sarcomas<sup>34</sup>, que podem apresentar origem vascular, muscular ou óssea, e melanomas de mucosas<sup>36</sup>.

Na CID-10, a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os índices dentre C00.3 e C14.8 compreendem os cânceres de lábio, boca e orofaringe, de acordo com o disposto na tabela 1.

**Tabela 1.** Códigos de Identificação das Doenças das Neoplasias Malignas de Boca e Orofaringe, de acordo com a OMS.

<b>Neoplasias malignas dos lábios e cavidade oral</b>	<b>Neoplasias malignas da orofaringe</b>
C00.3 – do lábio superior, face interna;	C01.9 – da base da língua;
C00.4 – do lábio inferior, face interna;	C02.4 – da amígdala lingual;
C00.5 – do lábio, sem especificação;	C05.1 – do palato mole;
C00.6 – da comissura labial;	C05.2 – da úvula;
C00.8 – do lábio com lesão invasiva;	C09.0 – da fossa amigdaliana;
C00.9 – do lábio, não especificado;	C09.1 – do pilar amigdaliano;
C02.0 – da face dorsal da língua;	C09.8 – da amígdala com lesão invasiva;
C02.1 – da borda da língua;	C09.9 – da amígdala, não especificada;
C02.2 – da face ventral da língua;	C10.2 – da parede lateral da orofaringe;
C02.3 – de dois terços anteriores da língua, parte não especificada;	C10.3 – da parede posterior da orofaringe;
C02.8 – da língua com lesão invasiva;	C10.8 – da orofaringe com lesão invasiva;
C02.9 – da língua, não especificada;	C10.9 – da orofaringe, não especificada.
C03.0 – da gengiva superior;	
C03.1 – da gengiva inferior;	
C03.9 – da gengiva, não especificada;	
C04.0 – do assoalho anterior da boca;	
C04.1 – do assoalho lateral da boca;	
C04.8 – do assoalho da boca com lesão invasiva;	
C04.9 – do assoalho da boca, não especificado;	
C05.0 – do palato duro;	
C05.8 – do palato com lesão invasiva;	
C05.9 – do palato, não especificado;	
C06.0 – da mucosa oral;	
C06.1 – de outras partes e de partes não especificadas da boca;	
C06.2 – da área retromolar;	
C06.8 – de outras partes e de partes não especificadas da boca com lesão invasiva;	
C06.9 – da boca, não especificada;	
C14.8 – do lábio, cavidade oral e faringe com lesão invasiva.	

O diagnóstico de tumores nesta região pode ser feito a partir de avaliações clínicas, porém, se faz necessária a realização de uma biópsia do tumor para que o mesmo seja confirmado<sup>36</sup>. O sintoma mais comum apresentado por pacientes portadores de tumores na região da boca é uma lesão dolorosa na mesma, podendo estar associada a sangramentos e dentes soltos<sup>43</sup>. Em tumores de orofaringe, os sintomas iniciais podem se assimilar aos de uma faringite, e em casos mais avançados podem ocorrer até mesmo insensibilidade na língua<sup>43</sup>. Em tumores orofaríngeos relacionados ao vírus HPV, o sintoma mais comum é a presença de uma massa grande na região, já em tumores não relacionados, o sintoma mais comum é a dor de garganta<sup>43</sup>. Diversos sintomas podem acompanhar o aparecimento desses

tipos de câncer, como feridas persistentes, dores de ouvido, dificuldade para engolir, falar ou respirar<sup>34</sup>.

O prognóstico de pacientes com tumores desse tipo depende da célula originária, da área afetada e do estadiamento pelo sistema TNM do tumor, estabelecido pela Union for International Cancer Control (UICC). O estadiamento TNM baseia-se no tamanho do tumor (T), na presença ou ausência de metástase do neoplasma para os linfonodos adjacentes (N) e da presença ou ausência de metástase para diferentes sítios do organismo (M)<sup>33</sup>. Tumores localizados nas porções mais anteriores da cavidade bucal e lesões iniciais apresentam prognóstico melhor do que tumores em estágios mais avançados<sup>36</sup>.

Geralmente, os tipos de câncer que afetam a cabeça e o pescoço são submetidos a excisão cirúrgica total quando elegíveis. A quimioterapia raramente é utilizada antes da cirurgia ou na modalidade de monoterapia, porém, o uso de fármacos como o 5-Fluorouracil e a Cisplatina é mais comum em concomitância à radioterapia na maioria das vezes. A imunoterapia nos dias de hoje apresenta um avanço no tratamento de vários tipos de câncer sendo o uso de anticorpos monoclonais mais empregado, no CCP o Cetuximabe é o mais comumente utilizado. A radioterapia, em tumores em estágios iniciais, pode ser utilizada como tratamento de escolha, apresentando resultados tão eficazes quanto a excisão cirúrgica. Nos estágios mais avançados da doença (estágios III e IV), o tratamento de múltiplas modalidades é utilizado que começa pela excisão cirúrgica que pode ser seguida de radioterapia com ou sem quimioterapia e imunoterapia<sup>15</sup>.

O desenvolvimento do câncer de boca e orofaringe necessita de múltiplos fatores e está relacionado aos hábitos de vida, dieta, localização geográfica, exposição ao sol e histórico genético<sup>69</sup>. Há relação direta entre neoplasias malignas de cavidade oral e ingestão excessiva de álcool e tabagismo, sendo estes, os principais fatores que aumentam o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer em até quarenta vezes quando comparado a não fumantes<sup>28</sup>. O risco é dose dependente e a associação entre fumo e álcool tem efeito sinérgico e não apenas somatório, contando com a intensidade e a duração de uso<sup>31</sup>. A infecção pelo vírus HPV<sup>63</sup> e maus hábitos de higiene oral<sup>7</sup> também são fatores de risco relacionados com o câncer de boca e orofaringe.

### **Epidemiologia:**

O número de incidência em escala global, de acordo com o GLOBOCAN, para o ano de 2020 dos cinco subtipos de cânceres que acometem a cabeça e o pescoço (CCP), os quais incluem: a orofaringe, hipofaringe, nasofaringe, laringe, boca e lábio, foi de 878.348 casos. O tipo de carcinoma que se desenvolve na boca e nos lábios é o de maior ocorrência quando comparado aos demais no CCP e ocupa a décima sexta posição de todos os tipos de câncer no mundo, com taxa bruta de incidência de 4.8 a cada 100 mil habitantes. O acometimento desses tipos de cânceres, neste ano, na população mundial, masculina totalizou 667.146 casos, maior do que na feminina que atingiu 208.405. Já numa projeção realizada para 2040 os tumores malignos citados anteriormente somam um total de 1.251.345 novos casos em ambos os sexos<sup>72</sup>.

Ao se atentar para a maior parte dos tipos incidentes de cânceres de cabeça e pescoço na América Latina (Tabela 2), os do lábio e da cavidade oral predominam sobre os outros subtipos em incidência. Já na mortalidade, o câncer na cavidade oral fica atrás somente daqueles que acometem a laringe.

**Tabela 2.** Número de novos casos e mortes de subtipos de câncer de cabeça e pescoço na América Latina de acordo com o GLOBOCAN em 2020.

<b>Tipo de Câncer</b>	<b>Incidência</b>	<b>Mortalidade</b>
Cavidade Oral	34.028	7.548
Laringe	16.140	10.223
Orofaringe	8.884	4.915
Hipofaringe	2.430	1.076
Nasofaringe	2.045	1.176
Total:	63.527	24.938

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou, no ano de 2020, o aparecimento de 15.190 novos casos de câncer de boca no Brasil, sendo 11.180 em homens e 4.010 em mulheres<sup>35</sup>. A maior incidência de neoplasias orais e orofaríngeas em homens justifica-se devido aos hábitos etilistas e tabagistas serem mais frequentes na população masculina, quando comparada com a feminina, salvo algumas exceções<sup>71</sup>. Nesse sentido, dados epidemiológicos recentemente divulgados no Brasil, indicaram um percentual total de fumantes com 18 anos ou mais de 9,8%, no ano de 2019, sendo 12,3% entre homens e 7,7% entre mulheres<sup>36</sup>.

## **Fatores de Risco**

### **Etilismo:**

Diversos estudos epidemiológicos têm mostrado que o consumo de álcool é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular, que é o tipo de câncer mais comum na cavidade oral. O estudo da ação isolada do álcool se torna difícil, pois na grande maioria dos casos, o tabagismo ocorre em conjunto com etilismo no paciente<sup>11</sup>. Não existe ainda uma completa compreensão de como o álcool pode modificar a mucosa bucal no sentido de formar um carcinoma espinocelular<sup>11</sup>.

Estudos *in vitro* mostram que, a partir da aplicação tópica, o álcool modifica a permeabilidade da mucosa bucal. Isto é uma boa explicação para o sinergismo entre consumo de álcool e fumo no desenvolvimento de câncer de boca, pois com a permeabilidade alterada, a passagem de substâncias carcinógenas do cigarro é facilitada<sup>62</sup>.

A microbiota bucal tem uma capacidade de metabolizar o etanol em acetaldeído, através da enzima álcool desidrogenase (ADH), esse normalmente seria rapidamente transformado em acetato, mas em algumas situações pode haver o seu acúmulo, especialmente na saliva, o que é tóxico para o organismo por conta do acetaldeído<sup>32</sup>. O acetaldeído tem a capacidade de quebrar a dupla fita de DNA e de formar complexos com diferentes moléculas, o que irá comprometer o metabolismo celular<sup>5</sup>. Alguns experimentos baseados na administração de acetaldeído a animais, mostraram alterações semelhantes às encontradas na mucosa bucal após o consumo



de álcool, indicando que o acetaldeído pode ser o principal responsável pelo dano gerado pelo álcool<sup>57</sup>.

Outro fator pelo qual o consumo excessivo de álcool pode favorecer a carcinogênese é através de polimorfismos relacionados à enzima álcool desidrogenase (ADH). A ADH compreende um grupo de enzimas envolvidas, principalmente, na metabolização do etanol. Estas isoenzimas, que são divididas em seis classes baseando-se nas diferenças de especificidade de substrato, sensibilidade a inibidores, localização, migração eletroforética e propriedades imunológicas<sup>44</sup>.

O principal polimorfismo relacionado à ADH é encontrado na isoenzima ADH1B, essa possui distribuições distintas nos diferentes grupos étnicos<sup>44</sup>.

### *ADH1B*

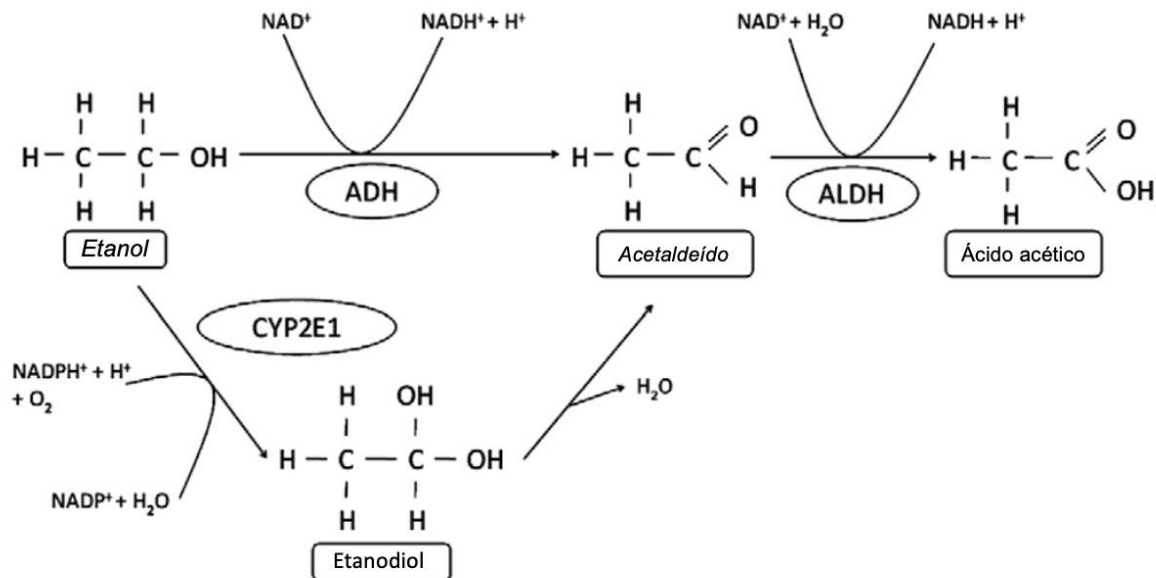
Há duas principais variantes alélicas funcionais desse loci, que são: ADH1B\*2 e ADH1B\*3. Essas variantes apresentam maior atividade enzimática quando comparadas com o alelo selvagem (ADH1B\*1), o que faz com que a conversão de etanol em acetaldeído seja mais rápida. O genótipo homozigoto ADH1B\*2/\*2 codifica uma enzima com atividade 40 vezes maior que o genótipo ADH1B\*1/\*1, enquanto o alelo ADH1B\*3 codifica uma enzima com velocidade máxima 90 vezes maior que o alelo do tipo selvagem. Essas enzimas com atividade catalítica mais rápida, causam efeitos adversos logo após a ingestão de álcool, como o rubor facial<sup>44</sup>. Já o alelo ADH1B\*1, com uma atividade catalítica normal, apresenta a possibilidade de danos a longo prazo, e não logo após o consumo de álcool, aumentando a predisposição para certos tipos de CCP. Portanto, a presença de enzimas com atividade catalítica aumentada, faz com que os indivíduos tenham efeitos adversos rapidamente ao ingerirem álcool, como rubor e algum nível de indisposição, isto reflete em um menor consumo alcoólico nestes pacientes, portanto, menor risco de desenvolver CCP quando comparado com a presença do alelo selvagem (ação catalítica normal), visto que, nesse caso, há maior tolerância ao álcool, podendo levar à cronicidade alcoólica, predispondo ao CCP<sup>44</sup>.

Estudos realizados na população japonesa mostraram que o genótipo selvagem ADH1B\*1/\*1 (homozigoto), relacionado com um alto consumo de álcool, predispõe ao CCP. Outro estudo realizado na Europa Central, mostrou que o risco de câncer do trato aerodigestivo superior foi menor em indivíduos com o alelo ADH1B\*2, ocasionando então um fator protetivo contra o consumo de álcool, pelo fato do indivíduo tolerar menos quantidade de álcool pela atividade enzimática ser mais rápida, estes estudos corroboram com a ideia de que o genótipo selvagem da ADH é um fator que predispõe ao CPP<sup>44</sup>.

Ainda na mucosa bucal, o consumo crônico de álcool faz com que as células epiteliais sejam descamadas, portanto ocorre um aumento do processo de proliferação celular a fim de garantir a homeostase, e por isso, há mais chances de mutações e danos cumulativos, levando ao câncer<sup>12</sup>.

O fígado, que é o principal órgão atuando na metabolização e degradação do etanol, apresenta duas vias de degradação do etanol: sistema microssomal de degradação do etanol, ou, MEOS (Figura 2) e a rota da catalase, que tem uma participação muito pequena no organismo<sup>59</sup>. A via MEOS contém enzimas microssomais que pertencem a uma família de proteínas denominada citocromo, sendo a proteína responsável pela oxidação do etanol, a P450 2E1 ou CYP2E1. Essa proteína está presente nas células hepáticas, atuando na transformação de álcool em

acetaldeído no fígado, e, o acetaldeído posteriormente será metabolizado em ácido acético, através da enzima aldeído desidrogenase (ALDH)<sup>41</sup>.



**Figura 2.** Metabolismo do álcool. Adaptado MARICHALAR-MENDINA *et al.*, 2010.

Muitos pró-carcinógenos são ativados por essa via, tais como: nitrosaminas, cloreto de vinil, aflatoxinas, hidrocarbonetos policíclicos e hidrazinas)<sup>57</sup>. Portanto, com um consumo alto e contínuo de álcool, espera-se uma maior ativação de carcinógenos, aumentando o risco do câncer de boca e orofaringe<sup>26</sup>.

### **Tabagismo:**

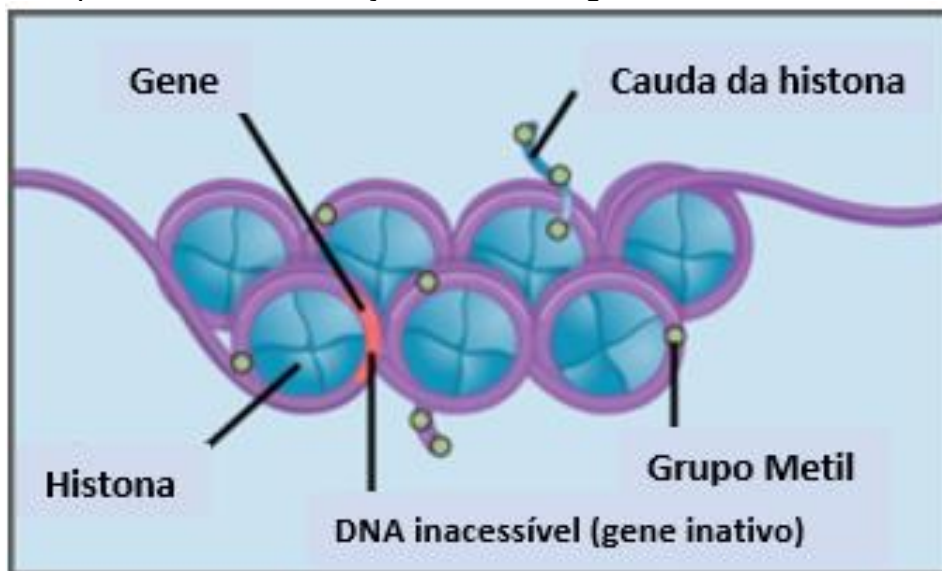
A composição do cigarro conta com cerca de 4.700 substâncias tóxicas, das quais 60 apresentam potencial carcinogênico, o que coloca o tabagismo em destaque como um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de boca<sup>68</sup>. Um dos maiores estudos de coorte já realizados para a avaliação desse parâmetro verificou que o risco relativo para o desenvolvimento de câncer bucal e orofaríngeo é até 6,5 vezes maior em fumantes, podendo variar de acordo com o sexo do paciente e a intensidade de seu fumo<sup>71</sup>.

Alinhado a esses dados, no ano de 2015, Carter e colaboradores publicaram um estudo que analisou a associação entre a mortalidade decorrente de 21 doenças que apresentam o fumo como uma de suas causas estabelecidas e o hábito tabagista. Os resultados encontrados demonstram que o número de mortes derivadas de câncer oral e orofaríngeo são maiores em tabagistas em comparação com indivíduos que nunca fumaram, apontando um risco relativo aproximadamente 5 vezes maior para fumantes em ambos os sexos<sup>13</sup>.

As toxinas encontradas no tabaco são capazes de induzir inflamação na mucosa bucal, o que leva, com a formação de espécies reativas de oxigênio, peroxidação de lipídeos e aumento de óxido nítrico, que a longo prazo, podem contribuir para o surgimento de lesões pré-neoplásicas. Além disso, o calor e as substâncias químicas liberadas durante a combustão do tabaco em fumantes crônicos podem gerar alterações nas células epiteliais. Além disso, a queima do cigarro também produz carcinógenos, capazes de ampliar a permeabilidade celular, o que

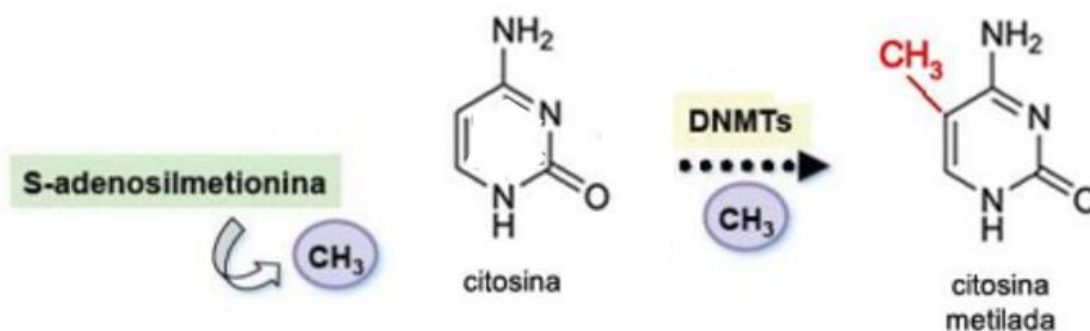
facilita a passagem de outras substâncias carcinogênicas, como a N-nitrosornicotina<sup>68</sup>.

Além disso, o tabagismo também está relacionado a alterações epigenéticas, as quais baseiam-se em mudanças na expressão gênica e podem ser herdadas por mitose, sem modificar propriamente a sequência de DNA. A epigenética é potencialmente reversível, o que difere de outros mecanismos genéticos convencionais. Esse fenômeno é influenciado por processos responsáveis pela manutenção da expressão gênica de forma correta, são eles: modificações no padrão de metilação das histonas, que permite a associação do DNA nuclear à essas moléculas, regulando as funções da cromatina e dificultando a transcrição; metilação do DNA, que promove uma característica mais compacta ao material genético, dificultando o processo de transcrição como na Figura 3<sup>49, 54</sup>.



**Figura 3.** Representação da metilação do DNA. Adaptado MANN *et al.*, 2019.

De maneira mais específica, durante a metilação, o radical metil é incorporado aos dinucleotídeos CpG, presentes na região promotora do gene, local onde a RNA polimerase e os fatores de transcrição se ligam, através da ação da DNA metiltransferase (DNMT) (Figura 4). A metilação gênica tem como função regular a ocorrência do processo transcricional, sendo assim, ilhas de CpGs não metiladas sofrem transcrição, enquanto em ilhas metiladas esse processo encontra-se inativo.



**Figura 4.** Processo de metilação da citosina através da DNA metiltransferase (DNMT). Adaptado Paulucio, 2017.

A exposição crônica do genoma às substâncias nocivas presentes no cigarro, denominadas genotoxinas, podem resultar em uma modificação epigenética, por essas interferirem diretamente no processo de metilação do DNA<sup>54</sup>. Um estudo desenvolvido em 2015, utilizou gêmeos univitelinos buscando encontrar uma relação entre o tabagismo e a metilação gênica, foram identificados 22 loci de CpG metilados de forma diferente entre os gêmeos fumantes e não-fumantes. Concluindo que o tabagismo é capaz de induzir modificações nos perfis epigenéticos de vários genes<sup>2</sup>.

Ademais, o receptor de hidrocarbonetos aril (AhR) tem se mostrado importante nas pesquisas relacionando câncer e tabagismo. Esse receptor possui a função de mediar a exposição do material genético a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), e sua expressão é observada em indivíduos que fazem uso do cigarro. O AhR é um potencializador da toxicidade no material genético, causada pelos constituintes do tipo HAP presentes no cigarro, os quais são responsáveis pela alteração no material genético, culminando no CCP<sup>8</sup>.

### **Higiene Oral:**

Há indícios de que maus hábitos de higiene bucal podem estar relacionados ao desenvolvimento de tumores, devido a uma alteração da microbiota normal residente da região oral<sup>7</sup>. Paralelamente, sabe-se que o tabagismo crônico, condição que, em casos extremos, pode levar à perda dentária, é um fator capaz de atuar sinergicamente com a má higiene local, culminando em alterações na microbiota bucal, contribuindo para o aparecimento de tumores na região<sup>7</sup>. Ainda na década de 70, no estado de Nova Iorque, nos EUA, um estudo caso-controle estabeleceu associação entre medidas indicadoras de má higiene bucal, como dentes soltos ou ausentes, com o desenvolvimento de câncer de boca. Os maus hábitos de higiene, associados ou não ao tabagismo e etilismo, foram identificados como fator de risco para o desenvolvimento de câncer bucal<sup>29</sup>.

No Brasil, um levantamento que incluiu 899 pacientes em cinco hospitais no estado de São Paulo demonstrou que na população estudada, a boa higiene bucal como escovação dentária e o uso de fio dental tiveram um fator protetor contra o câncer de cabeça e pescoço<sup>55</sup>. A falta de higiene oral também pode estar relacionada com a progressão do câncer, pois estes pacientes apresentam estágios mais avançados da doença. Alguns fatores podem estar envolvidos nessa situação, como por exemplo, o fato da própria falta de escovação que pode favorecer o crescimento

de bactérias patogênicas como a da *Fusobacterium nucleatum*, as quais podem induzir uma inflamação promovendo a progressão do carcinoma por meio de diversos mecanismos<sup>27</sup>. Uma outra situação seria o não comparecimento a visitas regulares ao dentista para o acompanhamento da condição bucal, seja por meio da falta de informação ou da situação socioeconômica do paciente<sup>14</sup>.

### **Papilomavírus Humano (HPV):**

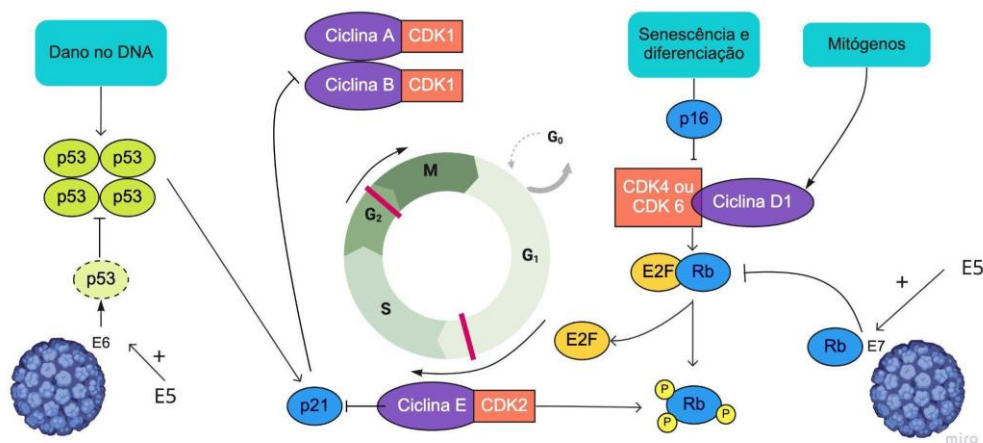
A infecção por HPV também se encontra dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cânceres na região da boca e orofaringe, responsável por causar tumores nas células escamosas. Alguns fatores de risco estão associados com o desenvolvimento de carcinomas nessas células, como a realização de sexo oral ainda em idade jovem e com um maior número de parceiros<sup>20</sup>.

O mecanismo pelo qual a infecção pelo HPV pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de tumores já é conhecido. As proteínas virais E6 e E7 são as mais envolvidas no desenvolvimento de tumores, por meio da ligação à proteínas intracelulares responsáveis por coordenar o ciclo celular. A proteína E6 pode-se ligar a proteína p53, importante supressor tumoral, e, assim, facilitar a degradação da última, prejudicando o sistema de reparação do DNA da célula hospedeira, provocando maiores instabilidades cromossômicas e promovendo mutações e o aparecimento de neoplasmas<sup>70</sup>.

Outra proteína da célula hospedeira que tem sua função prejudicada pela infecção pelo HPV é a proteína Rb. Em situações normais, Rb se liga ao fator de crescimento E2F, responsável por promover a síntese de DNA, inativando-o. A proteína viral E7 é capaz de se ligar ao complexo Rb/E2F, liberando o fator de crescimento, promovendo, assim, o funcionamento das ciclinas e o crescimento celular<sup>70</sup>.

As alterações causadas pela ação das proteínas virais E6 e E7, descritas na figura x, levam a célula a estar na fase de síntese (fase S) do ciclo celular, na qual ocorre a replicação do material genético, por mais tempo. Isto propicia a ocorrência e o acúmulo de mutações genéticas ao longo do tempo<sup>21</sup>. Ademais, a ação dessas proteínas virais permite que a célula escape do sistema de checagem em G1 e G2 no ciclo celular<sup>40, 70</sup>, propiciando seu avanço mesmo com erros em seu genoma.

Além dessas, a proteína E5 apresenta função notável no desenvolvimento de tumores decorrentes da infecção por HPV ao potencializar os efeitos das proteínas E6 e E7. Em um estudo com animais, verificou-se que a expressão apenas da proteína E5 foi o suficiente para que ocorresse a formação de tumores, indicando que essa proteína pode exibir função oncogênica por si só, de maneira ainda desconhecida<sup>46</sup>.



**Figura 5.** Alterações causadas pelo HPV no ciclo celular. A regulação do ciclo celular depende da ação conjunta de diversas ciclinas e cinases-ciclina dependentes (CDKs). A progressão de uma célula no ciclo celular depende de sua passagem por dois pontos de checagem, um em G1 e outro em G2. A checagem em G1 é realizada por proteínas da família retinoblastoma, representada no esquema por Rb, cuja ação é alterada, de modo já descrito, pela proteína viral E7. Já a checagem em G2 é realizada, principalmente, pela ação da proteína p53, cuja ação também é alterada pela infecção por HPV, de modo já descrito. Ainda, a proteína E5 atua potencializando os efeitos das proteínas virais E6 e E7. Adaptado LEEMANS *et al.*, 2011.

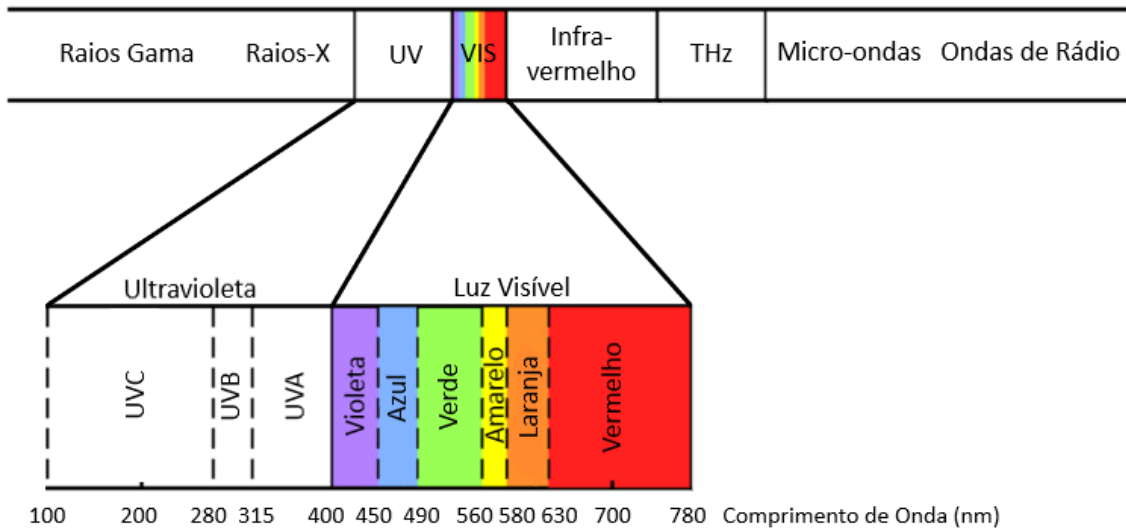
Para que haja o desenvolvimento de um tumor, são necessárias outras mutações genéticas nas células, além dessas alterações promovidas por E6 e E7. É comumente observada a superexpressão e atividade aumentada das proteínas APOBEC3, responsáveis por realizar a conversão de citosina em uracila durante o processo de transcrição e envolvidas na resposta imune inata contra infecção por HPV<sup>25</sup>. Essa superexpressão resulta em instabilidade gênica e propicia o aparecimento de mutações em outros genes, como, por exemplo, no gene PIK3CA, presente em mais da metade dos tumores orofaríngeos relacionados à infecção por HPV<sup>70</sup>.

Além da prática de sexo seguro, a vacinação contra o HPV também é de suma importância na redução do risco de infecção por esse vírus. Atualmente, a vacina quadrivalente para HPV já se encontra no Plano Nacional de Imunização (PNI) brasileiro e é distribuída de forma gratuita no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa vacina garante proteção contra quatro tipos de HPV: 6, 11, 16 e 18, sendo os dois últimos mais relacionados ao desenvolvimento de tumores e, para que sua eficácia seja maximizada, deve ser administrada antes do início da vida sexual<sup>70</sup>.

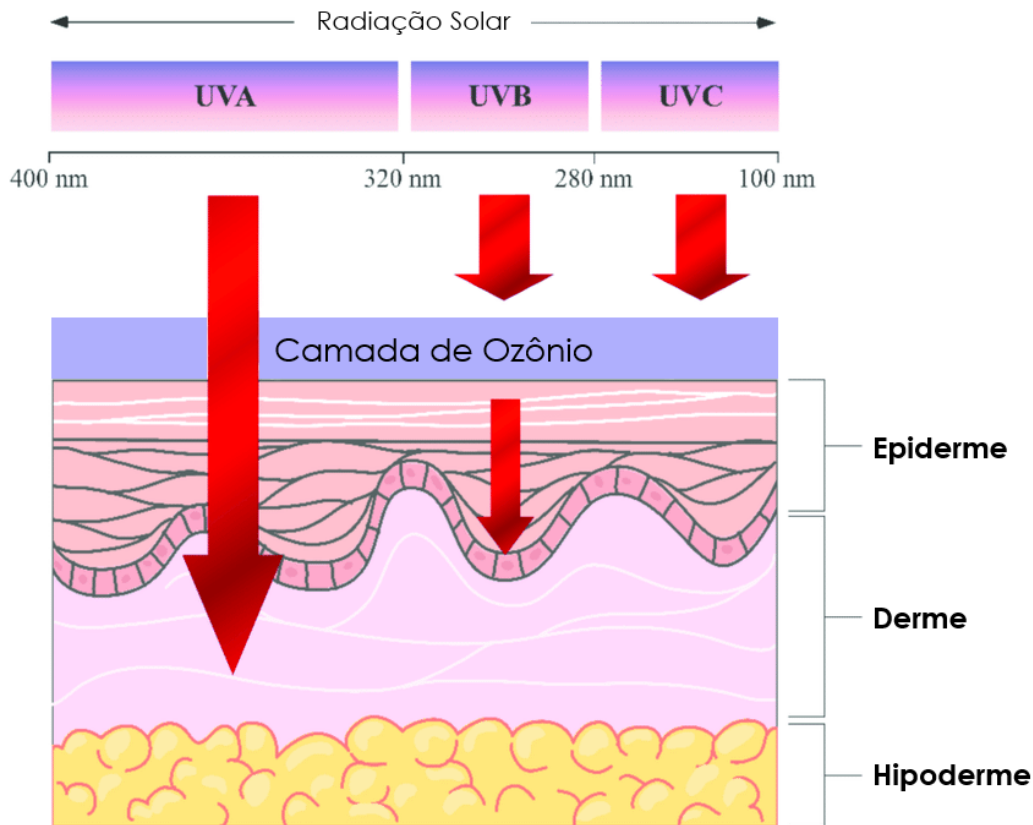
Homens são os principais responsáveis pela transmissão de HPV para mulheres<sup>73</sup>. Acredita-se que a vacinação de homens pode reduzir até 10% de consultas clínicas em decorrência de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), por isso, também faz-se necessária sua inclusão na população alvo<sup>50</sup> e, ainda, homens vacinados podem proteger mulheres por meio da imunidade indireta<sup>60</sup>. No Brasil, a vacina quadrivalente foi incluída no PNI em março de 2014, e atualmente tem como população alvo meninas, de 9 a 13 anos, e meninos de 11 a 13 anos de idade, desde 2017<sup>30, 60</sup>.

### **Radiação Ultravioleta:**

Aproximadamente, 50 anos após a publicação do primeiro paper sobre os efeitos nocivos da radiação ultravioleta (UV), a OMS a oficializou como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer<sup>4, 22</sup>. A atuação carcinogênica da exposição crônica à luz UV nas regiões de cabeça e pescoço se dá, principalmente, sobre a pele<sup>23</sup>. Sabe-se que a radiação UV pode ser fracionada em três partes, com diferentes comprimentos de onda, UVA (315 nm - 400 nm), UVB (280 nm - 315 nm) e UVC (100 nm - 280 nm) (Figura 6), as quais são absorvidas pelo tecido cutâneo em camadas distintas (Figura 7)<sup>45, 67</sup>.



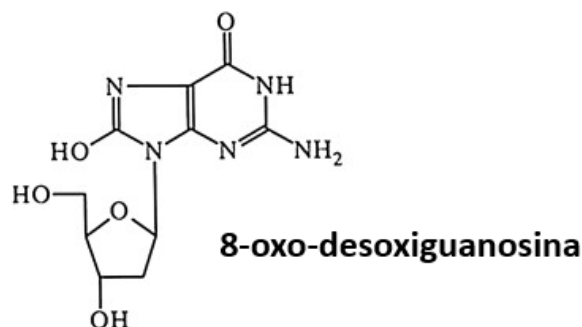
**Figura 6.** Espectro eletromagnético. Adaptado TUCHIN, 2015.



**Figura 7.** Absorção dos diferentes comprimentos de onda da radiação UV na pele. Adaptado PÉREZ-SÁNCHEZ, 2018.

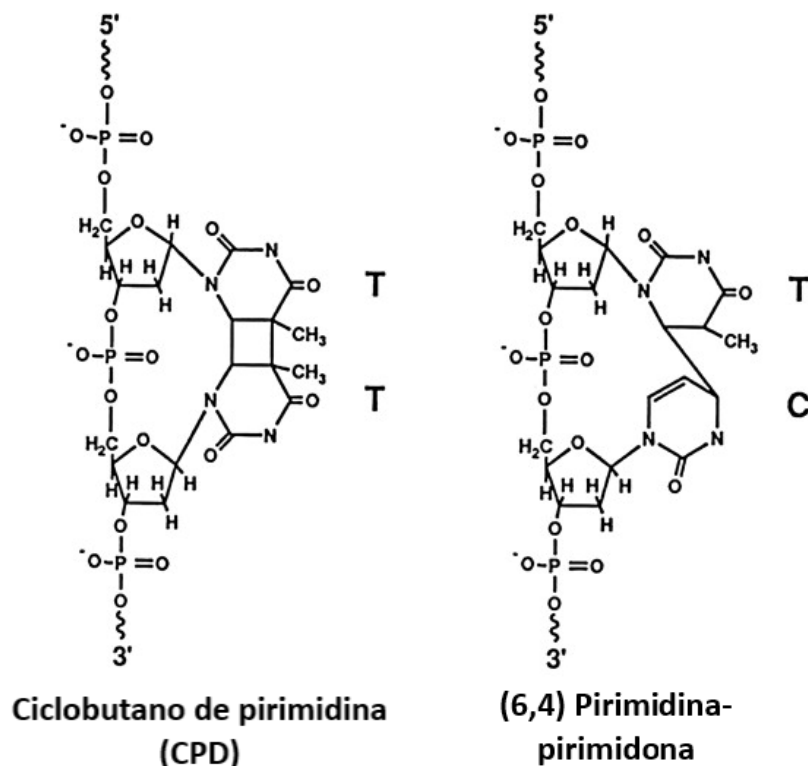
Ao mencionar os mecanismos pelos quais a exposição à radiação UV promove o desenvolvimento do CCP, é válido ressaltar que as radiações UVA e UVB apresentam diferentes papéis. A radiação UVA pode atuar através de mecanismos indiretos, como a geração de intermediários reativos através da transferência de energia. Dentre os intermediários estão as espécies reativas de oxigênio (EROs), capazes de provocar quebras nas duplas fitas de DNA e reagir com a base nitrogenada guanina, dando origem ao marcador de lesão oxidativa no DNA, potencialmente mutagênico e envolvido no processo de fotocarcinogênese, denominado 8-oxo-desoxiguanosina (Figura 8)<sup>45, 65</sup>. Somado a isso, a UVA induz a liberação de íons ferro presentes na proteína ferritina, os quais, quando livres, são potencialmente danosos a células e tecidos, pois desempenham papel como catalisador para a produção de EROs<sup>24</sup>.





**Figura 8.** Marcador de lesão oxidativa 8-oxo-desoxiguanosina. Adaptado MARROT, MEUNIER, 2008.

A radiação UVB, por sua vez, pode atuar danificando proteínas e membranas celulares, ou ainda estimular o estresse oxidativo<sup>24</sup>. No entanto, seu principal mecanismo carcinogênico concentra-se na produção de lesões diretas no DNA, originadas a partir da formação de fotoprodutos mutagênicos chamados dímeros de pirimidina, que incluem o ciclobutano de pirimidina (CPD) e o (6,4) pirimidina-pirimidona (Figura 9). A formação desses dímeros decorre não só da radiação UVB, mas também da UVA. Sua colaboração no desenvolvimento do CCP, deve-se ao advento de mutações no material genético, que caso não restauradas podem dar origem a um neoplasma<sup>45, 65</sup>.



**Figura 9.** Dímeros de pirimidina. Adaptado MARROT, MEUNIER, 2008.

Além desses mecanismos, a radiação UV pode também afetar genes supressores tumorais, oncogenes ou até os pontos de checagem do ciclo celular, culminando em instabilidade genética, que aumenta o risco de aparecimento de mutações e, conseqüentemente, de tumores. As alterações induzidas pela exposição

crônica à luz UV, podem originar nas regiões de cabeça e pescoço três diferentes tipos de neoplasias, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais e melanoma<sup>23</sup>.

### **TP53:**

Ademais, é conhecido que o genoma humano carrega variados genes regulatórios que atuam no controle da atividade celular, entre eles está o gene supressor tumoral TP53 (localização do gene 17p13.1). Esse gene produz a proteína p53 que exerce papel fundamental no reparo de danos no material genético, atuando através de diversos mecanismos que podem resultar em parada do ciclo celular ou morte das células por apoptose<sup>45</sup>. Por essa razão, a ocorrência de mutações pontuais e deleções nesse gene associa-se fortemente ao aparecimento de tumores. A relação entre o gene supressor tumoral TP53, a radiação solar UV e o surgimento de neoplasias está pautada na ação mutagênica direta da radiação UV sobre esse gene, principalmente, através da formação de dímeros de pirimidina, favorecendo a sobrevivência de células alteradas pela irradiação UV<sup>45, 65</sup>.

Sabendo que mutações no gene TP53 estão envolvidas no surgimento de neoplasias de pele do tipo não melanoma nas regiões de cabeça e pescoço, Bolshakov e colaboradores (2003) analisaram, em seu estudo, diferentes amostras teciduais de carcinomas basocelular e espinocelular, agressivos e não agressivos, em busca de alterações em TP53. Os resultados obtidos evidenciaram que 71% das mutações detectadas apresentavam perfil de transições em sítios de dipirimidinas (C → T ou CC → TT), alteração característica induzida pela luz UV. Dessa forma, os dados divulgados neste estudo corroboram para o esclarecimento do papel da radiação UV sobre o gene TP53 e o aparecimento de câncer de pele<sup>6</sup>.

Em um estudo realizado por Lapke e colaboradores (2016) com 333 pacientes que apresentavam câncer de cabeça e pescoço, observaram em 58% desses indivíduos mutações no gene TP53, sendo que a do tipo missense no qual um aminoácido de uma proteína é alterado, foi a mais frequente (78%)<sup>39</sup>. Outro estudo realizado no mesmo ano na Índia com 46 pacientes demonstrou uma alta porcentagem de mutações no gene p53, aproximadamente 70%. Além disso, foi descoberto que a frequência das mutações era maior em tumores moderadamente diferenciados e em indivíduos com estadiamento mais avançado<sup>61</sup>.

Há anos se conhece a relação entre o uso de tabaco e álcool com o aparecimento de mutações no gene TP53. No estudo de 1995 ao realizar análise de pacientes com câncer de células escamosas na cabeça e pescoço, os achados apontaram uma grande correlação entre o consumo dessas duas substâncias com o desenvolvimento desse tipo de carcinoma, apontando mais uma vez a importância da abstinência de fumar na prevenção do CCP<sup>10</sup>.

Acerca da relação entre mutações na p53 e a presença de HPV de alto risco, com prevalência do tipo 16, se concluiu que essa combinação está significativamente relacionada (88%) com um pior prognóstico nos casos de câncer oral<sup>17</sup>.

Em consequência, as mutações na TP53 influenciam na resposta ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Ao utilizar um banco de dados Zhou em 2016 observou que tipos de mutações que deixavam a p53 não funcional (mutações de alto risco) em um grupo de pacientes diminuiu a sensibilidade ao tratamento no regime quimioterápico à base de Cisplatina quando comparado ao grupo que possuía mutações de baixo risco<sup>74</sup>. Isso corrobora com os dados apresentados por Osman em 2015, que ao se utilizar de um estudo *in vitro*, as células que expressavam

mutações na p53 em comparação com o tipo selvagem respondiam com resistência ao tratamento com Cisplatina<sup>52</sup>.

### **Histopatologia e Marcadores:**

As regiões de cabeça e pescoço podem ser acometidas por diferentes tipos de câncer, dentre eles destaca-se o carcinoma de células escamosas (CCE), o qual ocupa a sexta posição entre as neoplasias malignas mais incidentes no mundo e representa 90% dos cânceros encontrados na cavidade oral e orofaringe<sup>18, 48</sup>. O CCE, também conhecido como carcinoma epidermóide ou carcinoma espinocelular, trata-se de um tumor maligno originado a partir de células do epitélio pavimentoso estratificado<sup>48</sup>.

A histopatologia diferencial do carcinoma epidermóide de orofaringe varia de acordo com a sua etiologia. Por exemplo, o CCE orofaríngeo induzido pelo Papilomavírus Humano (HPV) frequentemente é não-queratinizado, com presença de ninhos sólidos ou padrões de crescimento papilar, composto por células basalóides com uma alta relação núcleo-citoplasma e tomado por um extenso infiltrado linfocítico<sup>3, 53</sup>. Enquanto o CCE de orofaringe decorrente de outros fatores, que não o HPV, caracteriza-se por apresentar queratinização, desmoplasia e um estreito infiltrado linfocítico<sup>3</sup>. Por outro lado, o carcinoma espinocelular da cavidade oral, em casos bem diferenciados, é constituído por células tumorais com núcleos hiper cromáticos e quantidades variáveis de citoplasma eosinofílico, além da presença de disceratose e da formação de pérolas córneas em tumores pouco diferenciados<sup>48</sup>.

Os carcinomas *in situ* se apresentam como placas eritematosas e bem definidas. Já nos estágios mais avançados, as lesões são nodulares, invadem a derme e podem ulcerar. O tumor pode ser classificado como bem, moderadamente ou pouco diferenciado, sendo que, quanto menos diferenciado, pior é o seu prognóstico<sup>9, 38</sup>.

Na prática clínica a utilização de biomarcadores teciduais é crucial para avaliar as propriedades do câncer tanto para diagnóstico como para prognóstico no CCP sendo passíveis de exploração para uma terapia mais personalizada no paciente. Dentre os marcadores mais utilizados podemos citar a marcação com anti-p16, que identifica uma possível presença ou não do HPV no tecido tumoral sem distinguir a cepa, porém, define a classificação de estadiamento (HPV+/HPV-). Outros biomarcadores promissores para a obtenção de dados do tumor e que podem auxiliar na decisão terapêutica incluem: p53, Ki67, p63, EGFR, 34BE12, AE1/AE3, 35BH11, CD45, CD20, CD30, CK7, CD3, PI3KCA, PDL-1, AKT, K-RAS, entre outros<sup>19, 51, 58</sup>.

### **Conclusão**

No decorrer deste artigo foram abordados os principais fatores de risco associados ao câncer de boca e orofaringe. O etilismo é um fator de risco complexo, pois seu mecanismo é abordado quase sempre em associação com o tabagismo, e, apesar da hipótese de alteração de permeabilidade da membrana, são necessários mais estudos sobre sua ação isolada. O hábito de fumar, por sua vez, é um grande potencializador para o aparecimento de CCP, por conter em torno de 60 substâncias carcinogênicas, além de contribuir com a má higiene bucal. O HPV tem o seu mecanismo consolidado, porém, é necessário maior conscientização especialmente sobre seu potencial carcinogênico na mucosa bucal, assim como também se faz necessária maior atenção para o risco de câncer decorrente da exposição a radiação solar — apesar de também apresentar seu mecanismo consolidado — por se tratar

de uma área que está constantemente exposta à luz solar. Ao compreender melhor os mecanismos carcinogênicos desses fatores, enfatiza-se a multifatorialidade do câncer de boca e orofaringe.

## Referências

1. Alfouzan AF. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. **Niger J Clin Pract.** 2019;22(1):1-8.
2. Allione A, Marcon F, Fiorito G, Guarrera S, Siniscalchi E, Zijno A, Crebelli R, Matullo G. Novel epigenetic changes unveiled by monozygotic twins discordant for smoking habits. **PLoS One.** 2015;10(6):1-11.
3. Andraesen S, Kiss K, Mikkelsen LH, Channir HI, Plaschke CC, Melchior LC, et al. An update on head and neck cancer: new entities and their histopathology, molecular background, treatment, and outcome. **APMIS.** 2018;127(5):240-264.
4. Beukers R, Eker APM, Lohman PHM. 50 years thymine dimer. **DNA Repair (Amst).** 2008;7(3):530-43.
5. Bird RP, Draper HH, Badsur PK. Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations. **Mutat Res.** 1982;101(3):237-46.
6. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A, et al. p53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. **Clin Cancer Res.** 2003;9(1):228-34.
7. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, et al. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. **Sci Rep.** 2017;7(1):17686.
8. Brauze D, Fijalkiewicz K, Szaumkessel M, Kiweska K, Bednarek K, Rydzanicz M, et al. Diversified expression of aryl hydrocarbon receptor dependent genes in human laryngeal squamous cell carcinoma cell lines treated with  $\beta$ -naphthoflavone. **Toxicol Lett.** 2014;18;231(1):99-107.
9. Brasileiro Filho G. **Bogliolo, patologia.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
10. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med.** 1995;16;332(11):712-7.
11. Carrard VC, Álcool e Câncer Bucal: Considerações sobre os Mecanismos Relacionados. INCA. 2007. 8 p. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_54/v01/pdf/revisao\\_2\\_pag\\_49a56.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_54/v01/pdf/revisao_2_pag_49a56.pdf). Acesso em: 10 jun. 2021.
12. Carrard VC, Sant'Ana Filho M, Rados PV, Chaves ACM, Lauxen IS. Quantification of silver-staining nucleolar organizer region in epithelial cells of tongue of mice after exposure to, or intake of alcohol. **Alcohol.** 2004;34(2-3):233-8.
13. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. **N Engl J Med.** 2015;372:631-640.
14. Chang CC, Lee WT, Hsiao JR, Ou CY, Huang CC, Tsai ST, et al. Oral hygiene and the overall survival of head and neck cancer patients. **Cancer Med.** 2019;8(4):1854-1864.
15. Chaves ALF, Santos M, Quintanilha MA, Barreira CESR. Câncer de cabeça e pescoço. In: Santos M, Corrêa TS, Faria LDBB, Siqueira GSM, Reis PED, Pinheiro RN. **Diretrizes Oncológicas 2.** 2. ed. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica, 2019. p 53-70.
16. Chow MD, Laura QM. Head and neck cancer. **N Engl J Med.** 2020;382:60-72.
17. Cutilli T, Leocata P, Dolo V, Altobelli E. Association between p53 status, human papillomavirus infection, and overall survival in advanced oral cancer after resection and combination systemic treatment. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2016;54(2):198-202..
18. Donà MG, Rollo F, Pichi B, Spriano G, Moretto S, Covello R, et al. Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study. **Microorganisms.** 2020;8(10):1498.
19. De Natale Carly D, Viana A, Rapoport A, Dedivitis RA, Curioni OA, Cernea CR, Brandão LG. Indications and pitfalls of immunohistochemistry in head and neck cancer. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2013;79(1):75-81.

20. Drake VE, Fakhry C, Windon MJ, Stewart CM, Akst L, Hillel A, et al. Timing, number, and type of sexual partners associated with risk of oropharyngeal cancer. **Cancer**. 2021;127(7):1029-1038.
21. Duensing S, Münger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. **Int J Cancer**. 2004;109(2):157-62.
22. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. Coglianò and WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens – part D: Radiation. **Lancet Oncol**. 2009;10(8):751-752.
23. Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. **Head Face Med**. 2016;12:11.
24. Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR- $\alpha$ -tocopherol, L-ascorbic acid and  $\beta$ -carotene in cutaneous photoprotection. **Free Radic Biol Med**. 1998;25(7):848-73.
25. Gao J, Choudhry H, Cao W. Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like family genes activation and regulation during tumorigenesis. **Cancer Sci**. 2018;109(8):2375-2382.
26. Garro AJ, Espina N, Farinati F, Salvagnini M. The effects of chronic ethanol consumption on carcinogen metabolism and on O6-methylguanine transferase-mediated repair of alkylated DNA. **Alcohol Clin Exp Res**. 1986;10(1):73-77.
27. Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. **Biomed Pharmacother**. 2019;89:918-925.
28. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. **Head Neck**. 2007;29(8):779-792.
29. Graham S, Dayal H, Rohrer T, Swanson M, Sultz H, Shedd D, Fischman S. Dentition, Diet, Tobacco, and Alcohol in the Epidemiology of Oral Cancer. **J Natl Cancer Inst**. 1977;59(6):1611-8.
30. <https://portal.arquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/index.html>. Acesso em: 31 maio 2021.
31. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **J Natl Cancer Inst**. 2007;99(10):777-789.
32. Homann N, Kärkkäinen P, Koivisto T, Nosova T, Jokelainen K, Salaspuro M. Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. **J Natl Cancer Inst**. 1997;89(22):1692-7.
33. Huang SH, O'sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. **Curr Treat Options Oncol**. 2017;18(7):1-13.
34. Huber MA, Tantiwongkosi B. Oral and oropharyngeal cancer. **Med Clin North Am**. 2014;98(6):1299-1321.
35. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento oncológico dos casos de câncer de lábio e cavidade oral*. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
36. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer: Câncer de boca. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca>. Acesso em: 23 maio 2021.
37. Kadri S, Uddin S, Ahmed N, Mahmood T. Malignant head and neck tumours in radiology department JPMC Karachi-a tertiary care experience. **J Pak Med Assoc**. 2015;65(8):862-4.
38. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. **Robbins & Cotran - Patologia bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
39. Lapke N, Lu YJ, Liao CT, Lee LY, Lin CY, Wang HM, et al. Missense mutations in the TP53 DNA-binding domain predict outcomes in patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. **Oncotarget**. 2016;7(28):44194–44210.
40. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. **Nat Rev Cancer**. 2011;11(1):9-22.
41. Maher JJ. Exploring alcohol's effects on liver function. **Alcohol health res world**. 1997;21(1):5.
42. Mann H, et al. Molecular Biology and Genetics. In: Shook, B. et al, (ed.). **Explorations: an open invitation to biological anthropology**. 1. ed. Vancouver: American Anthropological Association Arlington, 2019. v. 1, cap. 3. Disponível em: [https://pressbooks-dev.oer.hawaii.edu/explorationsbioanth/chapter/\\_\\_unknown\\_\\_-9/](https://pressbooks-dev.oer.hawaii.edu/explorationsbioanth/chapter/__unknown__-9/). Acesso em: 9 jun. 2021.

43. Mantravadi AV, Moore MG. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer. *In: The American Cancer Society. The American Cancer Society's Oncology in Practice: Clinical Management.* 1. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2018. p. 175-191.
44. Marichalar-Mendia X, Rodriguez-Tojo MJ, Acha-Sagredo A, Rey-Barja N, Aguirre-Urizar JM. Oral cancer and polymorphism of ethanol metabolising genes. **Oral Oncol.** 2010;46(1):9-13.
45. Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. **J Am Acad Dermatol.** 2008;58(5):S139-S148.
46. Maufort, JP, Shai A, Pitot HC, Lambert PF. A role for HPV16 E5 in cervical carcinogenesis. **Cancer Res.** 2010;70(7):2924-2931.
47. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nat Rev Cancer.** 2010;10(8):550-560.
48. Morais EF. Imunoexpressão das proteínas twist e e-caderina em carcinoma epidermóide de lábio inferior. 2018. 94f. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2018.
49. Muller HR, Prado KB. Epigenética: um novo campo da genética. **Rubs.** 2008;1(3):61-69.
50. Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da vacina contra o papilomavirus humano. **Rev. bras. colo-proctol.** 2008;28(1):124-126.
51. Nadhan R, Srinivas P, Pillai MR. RTKs in pathobiology of head and neck cancers. **Adv Cancer Res.** 2020;147:319-373.
52. Osman AA, Monroe MM, Alves MVO, Patel AA, Katsonis P, Fitzgerald, AL, et al. Wee-1 kinase inhibition overcomes cisplatin resistance associated with high-risk TP53 mutations in head and neck cancer through mitotic arrest followed by senescence. **Mol Cancer Ther.** 2015;14(2):608-619.
53. Panarese I, Aquino G, Ronchi A, Longo F, Montella M, Cozzolino I, et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. **Expert Rev Anticancer Ther.** 2019;19(2):105-119.
54. Paulucio FMO. Influência do tabagismo na metilação do DNA. 2017. 25 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, 2017.
55. Pereira NF, López RM, Toporcov TN, Schmerling CK, Cicco RD, Michel-Crosato E, et al. Association between oral hygiene and head and neck cancer in Brazil. **Rev Bras Epidemiol.** 2020;23:e200094.
56. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for skin care: A comprehensive review of human clinical studies. **Nutrients.** 2018;10(4):403.
57. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. **Alcohol Alcohol.** 2004;39(3):155-165.
58. Ramesh PS, Devegowda D, Singh A, Thimmulappa RK. NRF2, p53, and p16: Predictive biomarkers to stratify human papillomavirus associated head and neck cancer patients for de-escalation of cancer therapy. **Crit Rev Oncol Hematol.** 2020;148:102885.
59. Riveros-Rosas H, Julian-Sanchez A, Piña E. Enzymology of ethanol and acetaldehyde metabolism in mammals. **Arch Med Res.** 1997;28:453.
60. Santos JGS, Dias JMG. Vacinação pública contra o papilomavirus humano no Brasil. **Rev Med Minas Gerais.** 2018;28:1-7.
61. Singh RD, Patel KR, Patel PS. p53 mutation spectrum and its role in prognosis of oral cancer patients: A study from Gujarat, West India. **Mutat Res.** 2016;783:15-26.
62. Squier CA, Cox P, Hall BK. Enhanced penetration of nitrosomonocotinine across oral mucosa in the presence of ethanol. **J Oral Maxillofac Pathol.** 1986;15(5):276-279.
63. Tanaka, TI, Alawi F. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **Dent Clin North Am.** 2018;62(1):111-120.
64. Tortora GJ, Nielsen MT. **Princípios de Anatomia Humana.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
65. Tran TNT, Schulman J, Fisher DE. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. **Pigment Cell Melanoma Res.** 2008;21(5):509-516.
66. Tuchin VV. Tissue Optics and Photonics: Biological Tissue Structures. **J Biomed Photonics Eng.** 2015;1(1):1-19.
67. Unsal AA, Unsal AB, Henn TE, Baredes S, Eloy JA. Cutaneous squamous cell carcinoma of the lip: a population-based analysis. **The Laryngoscope.** 2018;128(1):84-90.
68. Vieira AC, Aguiar ZST, Souza VT. Tabagismo e sua relação com o câncer bucal: uma revisão de literatura. **Rev Bionorte.** 2015;4(2):9-18.

69. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2014;26(2):123-141.
70. Villa A, Hanna GJ. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **Curr Probl Cancer.** 2018;42(5):466-475.
71. Warnakulasuriya S, Greenspan JS. Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management. **Springer Nature.** 2020.
72. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2020-2040. WHO; 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population>. Acesso em: 01 jun. 2021.
73. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGDS, Molina GVM, Melo GND, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciênc Saúde Colet.** 2014;19:3799-3808.
74. Zhou G, Liu Z, Myers JN. TP53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma and their impact on disease progression and treatment response. **J Cell Biochem.** 2016;117(12):2682-2692.