



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

MANUEL ALEXANDER JARA ESPEJO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS VARIANTES DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL. ESTUDO
RETROSPECTIVO.

Piracicaba
2020

MANUEL ALEXANDER JARA ESPEJO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS VARIANTES DO CARCINOMA
ESPINOCELULAR ORAL. ESTUDO RETROSPECTIVO.**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia, da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Patologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Vargas

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO MANUEL
ALEXANDER JARA ESPEJO E
ORIENTADA PELO PROF. DR. PABLO
VARGAS.

Piracicaba

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

J28c Jara Espejo, Manuel Alexander, 1987-
Características clínicas das variantes do carcinoma espinocelular oral. Estudo retrospectivo / Manuel Alexander Jara Espejo. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Carcinoma de células escamosas oral. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Boca. I. Vargas, Pablo Agustin, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Oral squamous cell carcinoma

Head and neck neoplasms

Mouth

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilo Oral

Titulação: Especialista

Data de entrega do trabalho definitivo: 23-03-2020

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me guiado e cuidado durante estes anos e por ser o meu apoio em cada momento da minha vida.

À minha família, em especial aos meus pais Martha e Manuel, pelo seu amor e apoio constante em todas as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas representada na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. Marcelo Knobel.

À Faculdade De Odontologia De Piracicaba na pessoa do Diretor Prof. Dr. Francisco Haite Neto e seu Diretor Associado, Prof. Dr. Flávio Henrique Baggio Aguiar

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes.

Ao meu supervisor Prof. Dr. Pablo Agustin Varga, pela orientação.

Aos professores do Programa de Especialização em Patologia Oral da FOP/UNICAMP, Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva e o Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes, pelos ensinamentos e apoio constante.

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia maligna mais comum na cavidade oral, considerado um problema de saúde pública no mundo inteiro.. Além do CEC convencional, existem variantes do CEC representando até um 15% dos casos. As variantes mais comuns são o CEC verrucoso, papilar, adenoescamoso, sarcomatoide e basaloide. Cada uma delas exibe características clínicas e histológicas particulares, e por tanto representam um desafio durante o diagnóstico e toma de decisões no tratamento. O presente trabalho descreve as características clínicas das variantes do CEC usando dados dos casos reportados entre os anos 2005 e 2018. A maioria dos casos correspondeu as variantes basaloide e verrucosa (74% do total). Homens acima dos 60 anos de idade são mais frequentemente afetados, independentemente da variável diagnosticada. O hábito de fumar foi reportado como fator etiológico, sendo mais prevalente nos casos de CEC verrucoso. Em geral, os locais mais acometidos foram a língua, mucosa jugal e orofaringe. As variantes papilar e basaloide mostraram as frequências mais baixas (8%) e altas (57%) de metástase regional, respectivamente. O tratamento de eleição mais comum é a cirurgia. Em relação ao resultado da doença, a menor taxa de mortalidade correspondeu as variantes basaloide e sarcomatoide; pelo contrário, as variantes verrucosa apresentou a taxa mais baixa. Os nossos resultados mostram diferenças nas manifestações clínicas e a trajetória da doença que devem ser consideradas durante o diagnóstico e tratamento dos pacientes acometidos por alguma das variáveis do CEC oral convencional.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular, Cabeça e pescoço, Cavidade oral.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common malignant neoplasm in the oral cavity, considered a public health problem worldwide. In addition to the conventional form, there are variants of SCC representing up to 15% of cases. The most common are verrucous, papillary, adenosquamous, sarcomatoid and basaloid SCC variants. Each of them exhibits particular clinical and histological characteristics and therefore represents a challenge during diagnosis and treatment. The present work describes the clinical characteristics of the CPB variants using data from the cases reported between 2005 and 2018. We found that most cases corresponded to the basaloid and verrucous variants (74% of the total). Men over 60 years of age are more frequently affected, regardless of the diagnosed SCC variable. Smoking was reported as an etiological factor, being more prevalent in cases of verrucous CPB. In general, the most affected sites were the tongue, cheek mucosa and oropharynx. The papillary and basaloid variants showed the lowest (8%) and highest (57%) frequencies of regional metastasis, respectively. The most common treatment of choice is surgery. Regarding the disease outcome, the lowest mortality rate corresponded to the basaloid and sarcomatoid variants; on the contrary, the verrucous variants showed the lowest rate. Our results show differences in clinical manifestations and the disease trajectory that must be considered during the diagnosis and treatment of patients affected by any of the variables of conventional oral SCC.

Keywords: Squamous cell carcinoma, Head and neck, Oral cavity, Clinical and pathological characteristics.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. PROPOSIÇÃO	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	10
4. MATERIAIS E METODOS	13
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSSÃO	21
7. CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24
ANEXOS	30

1. Introdução

O câncer oral é considerada um problema de saúde pública no mundo inteiro (Jayanthi et al., 2009), encontrando-se entre o sexto e o oitavo câncer com maior incidência na população mundial (Marocchio et al., 2010), com 300000 novos casos reportados anualmente (Rana et al., 2012; Koch et al., 2011). Os tecidos mais comumente envolvidos na origem dos tumores são os dois terços anteriores da língua, a mucosa labial e bucal, a região retromolar, o assoalho de boca, a gengiva e o palato (Rethman et al., 2010). A forma mais comum de câncer oral é representada pelo Carcinoma Espinocelular Oral (CEC) (Messadi, 2013), mas o CEC pode apresentar variantes, as quais juntas representam ao redor do 15% do total dos casos (Thompson, 2003). Estas variantes incluem o CEC verrucoso (CV), CEC Adenoescamoso (CAAd), CEC sarcomatoide/células fusiformes (CS), CEC papilar (CP) e o CEC basaloide (CB). Cada uma de estas variantes tem um perfil histopatológico e um percurso clinico diferente (Chovatija et al., 2018). De acordo com Thompson (2003), o carcinoma espinocelular verrucoso tem uma ampla margem de infiltração profunda de epitélio escamoso não displásico, essencialmente desprovido de figuras mitóticas, exibindo um padra de hiperqueratose em projeções alongadas. O CEC papilar possui uma arquitetura exofítica, mas possui características citológicas malignas dentro do epitélio. O carcinoma de células fusiformes (sarcomatoide) é um CEC misturado com uma morfologia de células fusiformes, imitando frequentemente outros tumores mesenquimais. O CEC basalóide é uma variante do CEC de alto grau, com pequenas células dispostas em padrão de paliçada, núcleos hipercromáticos e apenas áreas focais de diferenciação escamosa. O carcinoma adenoescamoso é uma variante rara, composto de áreas de adenocarcinoma e áreas de carcinoma espinocelular convencional, frequentemente apresentando entre elas áreas de transição.

2. Proposição

O presente trabalho tem como objetivo descrever e discutir as características das variantes do CEC oral, com ênfase nas características clínicas, reportadas na literatura entre os anos 2005 e 2018.

3. Revisão da literatura

3.1. Carcinoma espinocelular, variante verrucosa

O CEC verrucoso é um tumor maligno de crescimento exofítico lento, apresentando lesões com aspecto semelhante ao da couve-flor e lesões verrucosas-pedregosas (Kamala et al., 2015). Apresenta um padrão microscópico bem delimitado com invasão local e raramente observa-se metástase regional ou à distância (Gokavarapu et al., 2015). O CEC verrucoso foi reportado por primeira vez em 1948 por Lauren Ackerman, razão pela qual a neoplasia também é conhecida como tumor de Ackerman (Ackerman, 1948). Apesar do crescente interesse acadêmico, ainda é difícil diferenciar o CEC convencional do CEC verrucoso usando unicamente critérios como a observação clínica e as características patológicas, o que pode levar a erros durante o diagnóstico e tratamento (Zargaran et al., 2012; Rahali et al., 2015).

Quando analisadas as manifestações clínicas do CEC verrucoso tem sido encontrado que esta neoplasia ocorre frequentemente na mucosa bucal, língua, lábios, gengiva, rebordo alveolar e assoalho bucal (Waskowska et al., 2012; Rao et al., 2016). A lesão tem predileção pelo sexo masculino, especialmente indivíduos na faixa etária acima dos 60 anos (Peng et al., 2016). Pacientes diagnosticados com CEC verrucoso tem normalmente um bom prognóstico, o qual está associado ao crescimento lento do tumor e à baixa taxa de invasão local e regional (Alkan et al., 2010).

O estudo histopatológico do CEC verrucoso mostra células bem diferenciadas com baixa atipia; o epitélio escamoso apresenta alta proliferação com aparência papilar. As regiões proliferativas se projetam para o tecido conjuntivo e apresentam terminações dilatadas, bem delimitadas, semelhantes ao formato de uma gota de água. Linfócitos, plasmócitos e macrófagos são achados comuns. Em concordância com a baixa taxa de invasão, a maioria dos componentes da membrana epitelial basal permanecem inalterados (Karagozoglu et al., 2012).

3.2. Carcinoma espinocelular, variante adenoescamosa

O CEC Adenoescamoso é uma variante rara e agressiva do CEC convencional com histomorfologia dupla, apresentando componentes

celulares escamosos e glandulares (Abdelsayed et al., 1998). Aproximadamente 80% dos pacientes desenvolvem metástases (Gerugthy et al., 1968). O local mais frequentemente acometido na cavidade oral é a língua, seguido do palato, tonsila palatina e assoalho bucal (Abdelsayed et al., 1998). Na região de cabeça e pescoço o maior pico de incidência acontece na quinta década de vida, com um ratio homem:mulher igual a 3:1 (Kimihide et al., 2013). Clinicamente, ao redor de 40% dos pacientes refere sentir dor, o qual pode ser explicado pela tendência do tumor a se estender por invasão perineural (Sravya et al., 2016). Histopatologicamente, o componente escamoso é frequentemente mais prevalente e se observa nas áreas superficiais, originadas a partir do epitélio oral de revestimento. Displasia epitelial severa e áreas de queratinização são também observados (Alos et al., 2004). O componente adenocarcinoma é comumente encontrado em áreas profundas e composto de estruturas ductulares com quantidade variável de células mucosas.

3.3. Carcinoma espinocelular, variante sarcomatoide

O CEC sarcomatoide é uma variante pouco comum do CEC convencional; a sua denominação se deve a que a maioria das células neoplásicas exibem um fenótipo mesenquimal (sarcomatoide) (Thompson et al., 2002). É mais frequente em homens adultos, sendo o ratio homem:mulher igual a 3.7:1; a idade média dos pacientes é acima dos 50 anos (Viswanathan et al., 2010). É uma doença associada ao consumo excessivo de tabaco e álcool (Batsakis et al., 1982). A laringe é o local mais afetado na região de cabeça e pescoço (Olsen et al., 1997). Na cavidade oral, os locais mais frequentemente afetados são a mucosa bucal e o sulco gângivo-bucal; outras áreas afetadas são os rebordos alveolares superior e inferior, língua, palato duro e lábios (Viswanathan et al., 2010). Clinicamente, a neoplasia se apresenta como uma massa polipoide exofítica; alguns casos podem apresentar ulceração. O tempo de evolução é rápido, 95% dos casos apresentam sintomatologia num período de tempo menor a um ano. Metástases regionais são observadas em 21% dos tumores orais (Viswanathan et al., 2010). Microscopicamente as lesões apresentam ulceração do epitélio mais superficial; também pode ser observada a presença de um revestimento de material fibrinoide. Quando

presentes, ambos os componentes escamoso e sarcomatoide se apresentam intrinsecamente misturados e com uma taxa alta de desdiferenciação (~ 55% dos casos). Outra característica desta neoplasia é a presença de quantidades variáveis de material extracelular como colágeno ou matriz mixoide.

3.4. Carcinoma espinocelular, variante papilar

O CEC papilar é um variante rara do CEC convencional; descrita inicialmente por Parkhill em 1968 e com um prognóstico mais favorável do que o CEC convencional (Parkhill, 1968). A idade média dos pacientes é igual ou maior a 70 anos (Cardesa et al., 2005; Ding et al., 2012); os homens parecem ser mais frequentemente acometidos por este tipo de tumor (Shah et al., 2014), porém, uma razão homem/mulher igual a 1:1.4 tem sido reportada, sugerindo que não existe predileção em relação ao sexo (Ding et al., 2012). Clinicamente se apresenta como uma massa papilar (exofítica) solitária, eritematosa ou com áreas vermelhas misturadas com áreas brancas, medindo de 2mm até 4cm., semelhante ao padrão do CEC verrucoso, mas sem a presença da exuberante queratinização característica do último (Suarez et al., 2000; Fitzpatrick et al., 2013; Shah et al., 2014). Na cavidade oral, diferentes locais podem ser acometidos, sendo os principais o rebordo alveolar, gengiva, assoalho bucal, ventre da língua, mucosa jugal (Fitzpatrick et al., 2013; Ding et al., 2012). Histologicamente, a lesão é caracterizada por projeções papilares digitiformes com centros fibro-vasculares, ou pode se apresentar como crescimentos exofíticos de base ampla com projeções arredondadas; o epitélio maligno exibe mínima ou nula queratinização, pleomorfismo celular e presença de figuras mitóticas (Cardesa et al., 2005, Thompsom et al., 2003; Chute et al., 2010).

3.5. Carcinoma espinocelular, variante basaloide

O CEC basaloide é uma variante rara e agressiva do CEC convencional, descrita inicialmente por Wain et al. em 1986 (Wain et al., 1986). A principal característica histológica do tumor é o seu padrão dimórfico, apresentando um componente rico em células basais associado ao componente escamoso (Jayasooriya et al., 2013). Atualmente é amplamente aceito que o CB tem um

curso evolutivo mais agressivo do que CEC convencional, com recorrências locais frequentes, além de uma alta taxa de metástase local e regional (Ide et al., 2002). O CEC basaloide é descrito como uma neoplasia que acomete predominantemente pessoas do sexo masculino acima dos 60 anos de idade. A maioria dos pacientes refere ter o hábito de fumar tabaco e consumo excessivo de álcool por longos períodos de tempo (Ereño et al., 2008; Jayasooriya et al., 2013; Gupta et al., 2018). Clinicamente, as lesões apresentam características similares ao CEC convencional, aparecendo como um massa irregular indolor, firme, com ou sem presença de ulceração (Coletta et al., 2001; Ereño et al., 2008; Heera et al., 2016). As células basaloides exibem uma razão núcleo/citoplasma aumentada, citoplasma escasso, e núcleos ovais e hipercromáticos com nucléolos proeminentes. Estas células podem se arranjar em cordões, ninhos, ilhas e lóbulos (Coletta et al., 2001; Gopinath et al., 2012). Quando presentes, as ilhas tumorais exibem áreas de comedonecrose e queratinização focal (Shetty et al., 2012).

4. Materiais e métodos

4.1. Revisão da literatura

A revisão da literatura foi feita a traves do site PubMed com o intuito de obter textos completos publicados em língua inglesa e relacionados às variantes histopatológicas do Carcinoma Espinocelular Oral (CEC).

Os termos escolhidos para a estratégia de busca foram os seguintes:

1. Head and neck
2. Mouth Neoplasms
3. Oral cavity
4. Oropharyngeal Neoplasms
5. Oropharynx"
6. Carcinoma, Basosquamous
7. Basaloid-squamous cell carcinoma
8. Basosquamous carcinoma
9. Basaloid squamous carcinoma
10. Carcinoma, Verrucous
11. Verrucous carcinoma

12. Ackerman's tumour
13. Carcinoma, Papillary
14. Papillary squamous cell carcinoma
15. Carcinoma, Adenosquamous
16. Carcinoma, Sarcomatoid
17. Carcinosarcoma
18. Spindle cell carcinoma

A combinação dos termos foi adaptada de acordo a cada tipo de CEC pesquisado. Após a obtenção dos artigos a serem incluídos na análise preliminar, alguns artigos foram identificados adicionalmente a partir de uma busca manual. A busca foi feita individualmente para cada uma das variantes.

A análise preliminar dos artigos obtidos foi feita seguindo os seguintes critérios:

1. Relatos de casos, estudos prospectivos ou retrospectivos com relatos de casos ou séries de casos
2. Artigos publicados sobre carcinomas orais e orofaríngeos serão incluídos. Não foram incluídos artigos sobre tumores da glândula salivar
3. Os artigos devem conter confirmação histológica de uma das variantes do OMS do carcinoma espinocelular oral.
4. Artigos publicados entre 2005 e 2018

Todos os artigos assim adquiridos foram analisados para obter dados clinico-patológicos do CEC oral. Foram incluídos para a leitura total os artigos que cumprissem todos os critérios de seleção inicial e nos quais estivessem disponível os dados clinico-patológicos dos casos reportados.

Tabela 1 Características clínico-patológicas das variantes do CEC analisadas

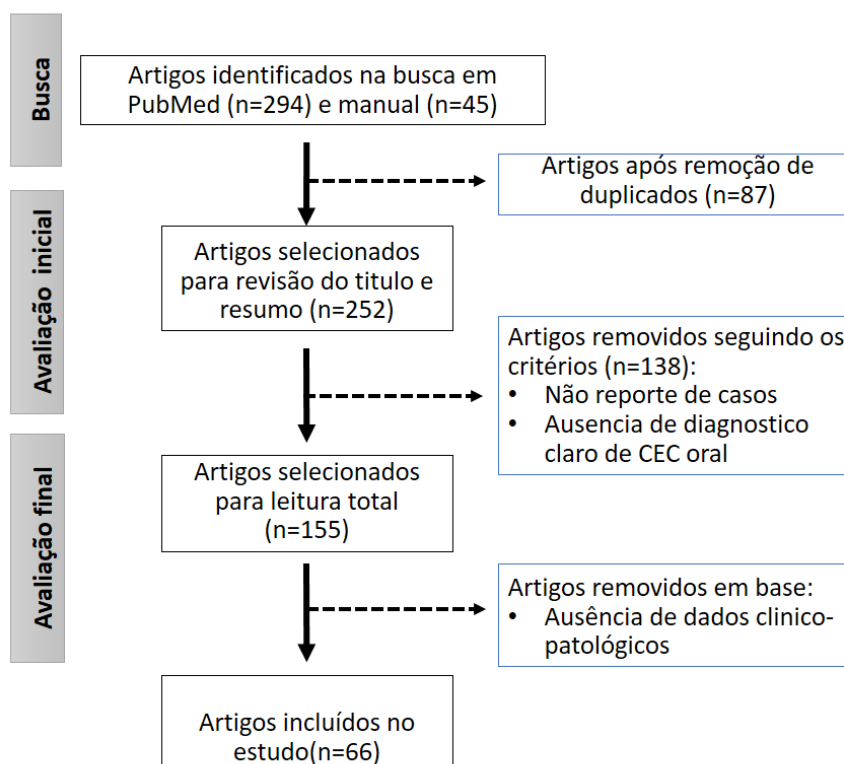
Característica	Basaloide		Adenoescamoso		Sarcomatoide		Verrucoso		Papilar	
	Número	Total	Número	Total	Número	Total	Número	Total	Número	Total
Idade		65		17		39		124		15
<= 58 anos	34 (51%)		6 (35%)		19 (49%)		34 (28%)		2 (13%)	
> 58 anos	32 (49%)		10 (65%)		20 (51%)		90 (72%)		13 (87%)	
Sexo		65		17		39		124		15
Masculino	54 (83%)		11 (65%)		32 (82%)		68 (55%)		8 (54%)	
Feminino	11 (17%)		6 (25%)		7 (18%)		56 (45%)		7 (46%)	
Hábitos										
Tabaco		65		17		39		124		14
Sim	13 (20%)		3 (18%)		21 (54%)		36 (29%)		3 (21%)	
Não	5 (8%)		2 (12%)		4 (10%)		7 (6%)		10 (71%)	
Desconhecido	47 (72%)		12 (70%)		14 (36%)		81 (65%)		1 (8%)	
Álcool		65		17		39		124		14
Sim	2 (3%)		2 (12%)		15 (38%)		14 (11%)		4 (29%)	
Não	12 (18%)		3 (12%)		6 (15%)		12 (10%)		9 (63%)	
Desconhecido	51 (79%)		12 (70%)		18 (47%)		98 (79%)		1 (8%)	
Localização		65		17		39		124		15
Língua	12 (18%)		8 (47%)		13 (33%)		12 (10%)		2 (13%)	
Assoalho bucal	4 (6%)		1 (6%)		2 (5%)		8 (6%)		1 (7%)	
Palato	5 (7.6%)		1 (6%)		2 (5%)		19 (15%)		1 (7%)	
Região retromolar	5 (7.6%)		0		0		5 (4%)		0	
Mucosa bucal	1 (1.5%)		2 (12%)		7 (19%)		39 (31%)		4 (27%)	
Seio maxilar	4 (6.2%)		0		0		0		0	
Mandíbula	3 (4.6%)		0		0		1 (0.8%)		0	
Rebordo alveolar	9 (14%)		2 (12%)		9 (23%)		22 (18%)		3 (20%)	
Orofaringe	20 (31%)		3 (17%)		4 (10%)		2 (2%)		2 (13%)	
Mucosa oral (local não especificado)	2 (3%)		0		2 (5%)		16 (13%)		2 (13%)	
Tamanho do tumor		14		13		30		30		13

T1-T2	8 (57%)		12 (92%)		16 (53%)		13 (43%)		8 (62%)	
T3-T4	6 (43%)		1 (8%)		14 (47%)		17 (57%)		5 (38%)	
Metástase em linfonodo		29		9		30		30		13
N0	14 (48%)		5 (55%)		20 (66%)		27 (90%)		12 (92%)	
N+	15 (52%)		4 (45%)		10 (34%)		3 (10%)		1 (8%)	
Tratamento		20		8		56		43		15
Cirurgia	8 (40%)		4 (50%)		34 (62%)		39 (91%)		15 (100%)	
Radioterapia	8 (40%)		2 (25%)		11 (19%)		4 (9)		0	
Quimioterapia	4 (20%)		2 (25%)		11 (19%)		0		0	
Acompanhamento (meses)	28		28		16		12		44	
Resultado da doença		42		12		33		29		14
Vivo sem doença	12 (29%)		8 (66%)		10 (30%)		26 (90%)		9 (64%)	
Vivo com doença	12 (29%)		1 (8%)		0		0		2 (14%)	
Morto da doença	17 (40%)		3 (25%)		20 (61%)		3 (10%)		3 (22%)	
Morto de outras causas	1 (2%)		0		3 (9%)		0		0	

5. Resultados

5.1. Dados clínicos

A parti de nossa busca na literatura publicada, foram obtidos 252 artigos em texto completo a partir da base de dados PubMed (ver esquema 1). Após uma análise inicial, 155 artigos foram selecionados para a fase de leitura total, na qual foi avaliado o comprimento dos critérios de inclusão e a disponibilidades dos dados dos pacientes. Finalmente, 66 publicações foram usadas para avaliar características clinico-patológicas das variantes histopatológicas do CEC oral (ver tabela S1). A tabela 1 mostra o resumo das características clinico-patológicas das variantes do CEC analisadas. Em total, 256 casos de CEC oral foram analisados. Os tipos de CEC mais prevalentes foram as variantes Verrucosa (124 casos) e Basaloide (65 casos), representando juntos o 74% do total e casos. O número de casos correspondentes às variantes Adenoescamosa, Sarcomatoide e Papilar foi 17, 39 e 15, respetivamente.



Esquema 1 Estratégia de busca e seleção dos artigos incluídos na presente revisão

As cinco variantes do CEC analisadas mostraram ser mais prevalentes em homens, sendo a prevalência maior nas variantes Basaloide e Sarcomatoide, com 83% e 82% dos casos acometendo homens, respetivamente. A tabela 2 descreve a razão homem/mulher em relação ao número de casos, e mostra claramente a prevalência do CEC oral em homens. Em relação à idade, a maior parte dos casos foram pessoas com mais de 58 anos; só nas variantes basaloide e sarcomatoide uma leve predileção por pessoas com menos de 60 anos (51%) foi observada. Pelo contrário, uma marcada predileção por pessoas na faixa etária acima dos 65 anos foi observada quando as variantes verrucosa (idade média igual a 66 anos) e papilar (idade média igual a 74 anos) foram analisadas, 72 e 87% dos casos tiveram mais de 60 anos, respetivamente.

Tabela 2 Idade e sexo dos casos analisados

Variante do CEC oral	Idade média	Razão Homem:Mulher
Basaloide	59	4.91:1
Verrucoso	66	1.21:1
Adenoescamoso	63	1.83:1
Sarcomatoide	52	4.57:1
Papilar	74	1.14:1

5.2. Fatores etiológicos

A análise dos fatores etiológicos, quando considerados só os casos com dados disponíveis, revelou que 72% (média da percentagem das cinco variantes) do total dos casos com CEC oral tinha o hábito de fumar tabaco como fator etiológico associado (Tabela 3). A maior e menor percentagens de pacientes fumadores corresponderam às variantes verrucosa e papilar, com valores de 86 e 23%, respetivamente. Em relação ao consumo de álcool, 40% (mediana da percentagem das cinco variantes) do total dos casos tinha o álcool como fator associado. A maior e menor percentagens de pacientes consumidores de álcool corresponderam às variantes sarcomatoide e papilar, com valores de 54 e 31%, respetivamente. Estes resultados mostram que pessoas diagnosticadas com alguma das variantes do CEC oral eram habitualmente fumadores de tabaco, e em menor grau, consumidores de álcool. A menor prevalência destes fatores etiológicos foi observada entre os casos de CEC oral, variante papilar.

É importante salientar que, em média, 70% dos casos reportados na literatura e a utilizados no presente estudo, não foi informada explicitamente a prevalência dos hábitos de uso de tabaco e consumo de álcool entre os pacientes.

Tabela 3 Frequência de casos associados ao consumo de álcool e tabaco.

Variante do CEC oral	Tabaco	Álcool
Basaloide	72%	14%
Verrucoso	86%	54%
Adenoescamoso	60%	40%
Sarcomatoide	84%	71%
Papilar	23%	31%

5.3. Localização do tumor

Uma análise global da localização dos tumores mostrou que os locais mais frequentes para o desenvolvimento deles são a língua, a mucosa bucal e a orofaringe. O assoalho bucal, o palato e a região retromolar estiveram entre os locais menos frequentemente acometidos pelos tumores. Curiosamente, as variantes basaloide e verrucosa exibiram padrões opostos em relação à localização dos tumores. A orofaringe foi o local mais frequentemente acometido na variante basaloide (31%), enquanto que na variante verrucosa foi o local menos acometido (2%). No caso da mucosa bucal, este foi o local menos acometido na variante basaloide (1.5%), porém o mais prevalente para o desenvolvimento de tumores da variante verrucosa (39%). Este resultados mostram que, embora uma relativa predileção pode ser observada para cada variante do CEC, estas neoplasias malignas podem se originar em quase qualquer mucosa oral.

5.4. Tamanho do tumor e presença de metástase regional

Tendo em consideração só os casos nos quais a informação sobre o tamanho do tumor foi reportada, as variantes adenoescamosa (92%) e verrucosa (57%) mostraram os níveis mais de altos casos com tumores de tamanho T1-T2 e T3-T4, respetivamente. Da mesma forma, considerando só os casos nos quais foram incluídos dados sobre metástase em linfonodos, nós encontramos que a variante papilar mostrou a mais alta percentagem (92%) de casos sem metástase nos linfonodos regionais. A variante basaloide, pelo contrário, mostrou a percentagem

mais alta de casos com metástase regional (57%).

É importante notar que em relação aos dados sobre o tamanho do tumor e presença de metástase nos linfonodos, a percentagem de casos onde esta informação foi incluída no artigo é variável. A percentagem mais baixa de casos com reporte do estado linfonodal correspondeu aos casos da variante basaloide (22%), enquanto que a variante sarcomatoide mostrou a percentagem mais alta (77%). Quanto à taxa de metástase, a variante verrucosa tinha a menor percentagem de reportes contendo essa informação (24%), enquanto que a variante papilar mostrou a percentagem mais alta (87%). Em média, os artigos reportam mais frequentemente os dados relacionados à metástase regional (76% do total de casos) do que ao tamanho do tumor (53% do total de casos).

5.5. Tratamento

Considerando todos os casos estudados com informação disponível, e independentemente da variante do CEC diagnosticada, o tratamento cirúrgico foi o mais indicado, sendo o tratamento utilizado em 62% dos casos. Algumas das variantes, como a papilar e verrucosa, são tratadas de forma quase exclusiva mediante cirurgia, com valores de 100% e 91%, respetivamente. A maior variação na forma de tratamento foi observada nos casos diagnosticados com CEC variante basaloide, onde as percentagens dos casos tratados mediante cirurgia, radioterapia e quimioterapia foram 40%, 40% e 20%, respetivamente. Nas variantes adenoescamosa e sarcomatoide, os casos foram tratados também de forma diversa, mas mantendo a prevalência da cirurgia como a primeira opção, com percentagens de 50% e 62%, respetivamente.

O acompanhamento médico do total dos pacientes variou entre um e quatro anos, sendo os casos diagnosticados com as variantes verrucosa e papilar os que apresentaram, em média, o acompanhamento mais curto (12 meses) e mais longo (44 meses), respetivamente.

5.6. Resultado da doença

O resultado da doença variou dependendo do tipo de CEC diagnosticado. As variante verrucosa apresentou a taxa mais alta de pacientes vivos sem a doença, 90% dos casos reportados, seguida das variantes adenoescamosa e papilar, as

quais apresentaram uma taxa média de 65%. Em contraposição, as variantes basaloide e sarcomatoide exibiram as taxas de mortalidade mais altas, com 40% e 61% dos pacientes mortos pela doença, respectivamente.

6. Discussão

O CEC oral representa 95% das neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço (River & Venegas, 2014). A forma convencional do CEC tem sido amplamente estudada nas últimas décadas, com especial ênfase na etiologia, manifestações clínicas, patologia, diagnóstico e tratamento. Desta forma, grandes avanços tem sido obtidos nas diferentes áreas de estudo. Além da forma convencional, as variantes do CEC se apresentam como raras e se originam principalmente na cavidade oral. Já que cada variante do CEC oral difere na sua manifestação clínica, progressão e prognóstico, o aprimoramento na caracterização patológica e clínica destas neoplasias pode contribuir significativamente para a padronização do tratamento.

O CEC oral e as suas variantes são mais prevalentes em homens do que em mulheres; o intervalo da razão homem:mulher varia entre 2:2 e 6:1 (Thompson, 2003; Pires et al., 2013). Os nossos resultados se enquadram dentro desta tendência, sendo o ratio homem:mulher entre 1.14:1 e 4.91:1. As variantes do CEC oral parecem ser mais frequentes em homens com idades mais avançadas, o explica que a maioria dos casos aqui estudados tenham sido diagnosticados na faixa etária dos 60 anos ou mais (Viswanathan et al., 2010; Ding et al., 2013; Jayasooriya et al., 2013; Pathak et al., 2014; Ishida et al., 2014).

Por outro lado, os nossos resultados mostram a língua como um dos locais mais frequentemente afetados pelas variantes basaloide, sarcomatoide e adenoescamosa do CEC oral, o qual tem sido reportado previamente na literatura (Thompson et al., 2003). A prevalência de casos de CEC papilar e verrucoso com origem na mucosa bucal encontrada no presente estudo tem sido já evidenciada em trabalhos anteriores (Ishiyama et al., 1994; Sha et al., 2013). É importante salientar que a prevalência de alguns locais em relação a outros não exclui o fato de que múltiplos locais na cavidade oral podem ser acometidos pelas neoplasias, fazendo necessária uma inspeção oral rigorosa durante o exame clínico de rotina.

O consumo de álcool e o uso de tabaco são considerados os dois principais

fatores etiológicos no desenvolvimento do CEC oral convencional e as suas variantes, e podem agir individual ou sinergicamente na carcinogênese oral (Jonhson, 2001; Varshney et al., 2003; Morse et al., 2007). Em concordância, uma alta percentagem dos casos analisados no presente estudo tiveram o álcool e o tabaco como fatores etiológicos associados. É notável que a variante papilar do CEC apresentou as percentagens mais baixas de casos tendo o álcool e tabaco como fatores etiológicos. É digno de nota que os nossos resultados podem estar influenciados pelo fato de que só o 30% dos reportes de casos contem informação sobre a associação do tabaco e álcool como fatores etiológicos na carcinogênese oral.

Clinicamente, o tamanho do tumor está fortemente associado a progressão e agressividade do câncer. Embora seja uma variante agressiva, na nossa amostra, a variante adenoescamosa teve a maior frequência de casos com tumores T1-T2. Outros estudos reportam casos de CEC adenoescamoso com tumores maiores (Lima et al., 2016; Benat et al., 2018). Como esperado, a variante verrucosa, definida como uma neoplasia de progressão lenta (Alkan et al., 2010), apresentou tumores frequentemente classificados como T3-T4. As variantes papilar, sarcomatoide e basaloide apresentaram distribuições mais diversas em relação ao tamanho do tumor, refletindo a variabilidade na manifestação clínica do CEC oral (Thompson et al., 2003). Isto salienta a importância da vigilância periódica com o intuito de identificar lesões iniciais potencialmente malignas (Pires et al., 2015).

A cirurgia é hoje o tratamento de eleição em casos de CEC oral e as suas variantes (Thompson et al., 2003; Pires et al., 2015); no presente estudo, o tratamento cirúrgico foi indicado na maior parte dos casos, independentemente da variante do CEC oral diagnosticada. Esta opção foi a única forma de tratamento nas variantes verrucosa e papilar, o que pode estar associado ao prognóstico geral mais favorável nestes casos (Alkan et al., 2010; Ding et al., 2013). A indicação da radioterapia como tratamento coadjuvante foi mais frequente nos pacientes diagnosticados com CEC basaloide, e pode estar associado a um prognóstico menos favorável reportado em alguns destes casos (de Sampaio Góes et al., 2004).

Em relação a agressividade e sobrevida dos pacientes, os nossos resultados coincidem com estudos anteriores mostrando uma especificidade própria de cada variante do CEC. A variante basaloide, considerada a mais agressiva, teve as taxas

mais altas de metástases e frequência de óbitos causados pela doença, como reportado anteriormente (Ereño et al., 2008). Outra variante que apresentou taxas altas de pacientes mortos pela doença foi o CEC sarcomatoide, o qual tem sido reportado como uma neoplasia agressiva e com alta taxa de recorrência (Viswanathan et al., 2010). Pelo contrário, a variante papilar, considerada pouco agressiva (Ding et al., 2013), teve taxas mais baixas.

7. Conclusão

Os resultados do presente estudo mostram que o entendimento das características específicas de cada variante em relação às suas manifestações clínicas e comportamento são essenciais na toma de decisões por parte dos profissionais da saúde. Embora algumas características como a prevalência sejam compartilhadas entre os subtipos do CEC e o CEC convencional, algumas outras relacionadas à progressão, agressividade e sobrevida, se apresentam como dependentes da variante diagnosticada. Por tanto, é importante que os profissionais envolvidos no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos considerem sempre as particularidades de cada variante do CEC durante a toma de decisões, e o impacto destas na vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS*

- Jayanthi JL, Mallia RJ, Shiny ST, Baiju KV, Mathews A, Kumar R. Discriminant analysis of autofluorescence spectra for classification of oral lesions in vivo. *Lasers Surg Med.* 2009;41:345–52.
- Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SO. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci.* 2010;52:267–73.
- Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21:460–6.
- Koch FP, Kunkel M, Biesterfeld S, Wagner W. Diagnostic efficiency of differentiating small cancerous and precancerous lesions using mucosal brush smears of the oral cavity: A prospective and blinded study. *Clin Oral Investig.* 2011;15:763–9.
- Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc.* 2010;141:509–20.
- Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci.* 2013;5:59–65.
- Thompson LD. Squamous cell carcinoma variants of the head and neck. *Curr Diagn Pathol.* 2003;9:384–96.
- Kamala, K., Sankethguddad, S., & Sujith, S. G. (2015). Verrucous carcinoma of oral cavity-a case report with review of literature. *IJhSR*, 5, 330-334.
- Gokavarapu S, Parvataneni N, Charan CR, et al. Multi Centricity of Oral Verrucous Carcinoma: A Case Series of 22 Cases. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery : Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India.* 2015 Jun;67(2):138-142.
- ACKERMAN LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery.* 1948 Apr;23(4):670-8. PubMed PMID: 18907508.

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos em conformidade com o Pubmed

Rahali L, Omor Y, Mouden K, Mahdi Y, Elkacemi H, Elmajjaoui S, Latib R, Kebdani T, Boujjida MN, Benjaafar N. Oral verrucous carcinoma complicating a repetitive injury by the dental prosthesis: a case report. *Pan Afr Med J*. 2015 Mar 26;20:297.

Zargar M, Eshghyar N, Baghaei F, Moghimbeigi A. Assessment of cellular proliferation in oral verrucous carcinoma and well-differentiated oral squamous cell carcinoma using Ki67: a non-reliable factor for differential diagnosis? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5811-5.

Rao DS, Kalappanavar AN, Ali IM, Annigeri RG. Verrucous carcinoma-an enigma: Case report and review. *Contemp Clin Dent*. 2016 Jul-Sep;7(3):391-3.

Waskowska, J., Koszowski, R., Raczkowska-Siostrzonek, A., & Stemplewska, K. (2012). Verrucous carcinoma of the tongue—a rare case study. *Central European Journal of Medicine*, 7(2), 145-148.

Peng Q, Wang Y, Quan H, Li Y, Tang Z. Oral verrucous carcinoma: From multifactorial etiology to diverse treatment regimens (Review). *Int J Oncol*. 2016 Jul;49(1):59-73.

Alkan A, Bulut E, Gunhan O and Ozden B: Oral verrucous carcinoma: A study of 12 cases. *Eur J Dent*. 4:202–207. 2010

Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DH, van den Vijfeijken S and van der Waal I: Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 50:513–518. 2012.

Abdelsayed RA, Sanguenza OP, Newhouse RF, Singh BS. Adenosquamous carcinoma: a case report with immunohistochemical evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Feb;85(2):173-7.

Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer*. 1968 Dec;22(6):1140-55.

Kimihide Kusafuka, Tomoko Miki, Takashi Nakajima. Adenosquamous carcinoma of the parotid gland. *Histopathology*. 2013 Oct;63(4):593-5. Epub 2013 Aug 8.

Sravya T, Rao GV, Kumar MP, Sudheerkanth K. Oral adenosquamous carcinoma: Report of a rare entity with a special insight on its histochemistry. *J Oral Maxillofac*

Pathol. 2016 Sep-Dec;20(3):548.

Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, Cardesa A. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology*. 2004 Jun;44(6):570-9.

Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, et al. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:153-170.

Viswanathan S, Rahman K, Pallavi S, Sachin J, Patil A, Chaturvedi P, D'Cruz A, Agarwal J, Kane SV. Sarcomatoid (spindle cell) carcinoma of the head and neck mucosal region: a clinicopathologic review of 103 cases from a tertiary referral cancer centre. *Head Neck Pathol*. 2010 Dec;4(4):265-75.

Batsakis JG, Rice DH, Howard DR. The pathology of head and neck tumors: spindle cell lesions (sarcomatoid carcinomas, nodular fasciitis, and fibrosarcoma) of the aerodigestive tracts, Part 14. *Head Neck Surg*. 1982 Jul-Aug;4(6):499-513. Review.

Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Spindle cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116:47-52.

Chovatiya, N.R., Modi, T.G., Chokshi, V.A., Shah, S. Majeethia, D. Oral Squamous Cell Carcinoma Variants-A Clinico-Pathologic Relevance. *IOSR-JDMS*. 2018 May;5:25-30.

Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986 Nov;17(11):1158-66.

Jayasooriya PR, Tilakaratne WM, Mendis BR, Lombardi T. A literature review on oral basaloid squamous cell carcinomas, with special emphasis on etiology. *Ann Diagn Pathol*. 2013 Dec;17(6):547-51.

Gupta B, Bhattacharyya A, Singh A, Sah K, Gupta V. Basaloid squamous cell carcinoma - A rare and aggressive variant of squamous cell carcinoma: A case report and review of literature. *Natl J Maxillofac Surg*. 2018 Jan-Jun;9(1):64-68.

Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol*. 2002

Jan;38(1):120-4. Review.

Ereño C, Gaafar A, Garmendia M, Etxezarraga C, Bilbao FJ, López JI. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2008 Jun;2(2):83-91. doi: 10.1007/s12105-008-0045-6. Epub 2008 Mar 21. Review.

Coletta RD, Cotrim P, Vargas PA, Villalba H, Pires FR, de Moraes M, de Almeida OP. Basaloid squamous carcinoma of the oral cavity: report of 2 cases and study of AgNOR, PCNA, p53, and MMP expression. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 May;91(5):563-9.

Heera R, Ayswarya T, Padmakumar SK, Ismayil P. Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 Sep-Dec;20(3):545.

Gopinath D, Beena VT, Stephen M, Sivakumar R, Choudhary K. Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity: Report of two cases. *Int J Dent Clin*. 2012;4:62–4.

Shetty D, Subramaniam V, Herale A, Saldanha P, Jain M. Basaloid squamous cell carcinoma of the tonsil: report of a case and review of the literature. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(5):447-50.

Parkhill E. Tumors of the palatine tonsil. *Tumors of the Oral Cavity and Pharynx. Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC*. 1968; p. 243-269.

Cardesa, A., Zidar, N., Nadal, A., & Ereno, C. (2005). Papillary squamous cell carcinoma. In *Pathology and genetics of head and neck tumors (IARC WHO classification of tumors)* (p. 126). IARC Press Lyon, France.

Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Dec;7(4):320-6.

Chute, D. J., & Stelow, E. B. (2010). Cytology of head and neck squamous cell carcinoma variants. *Diagnostic cytopathology*, 38(1), 65-80.

Rivera C and Venegas B: Histological and molecular aspects of oral squamous cell

carcinoma (Review). *Oncol Lett* 8: 7-11, 2014. 4. Chaisuparat R, Limpiwatana S, Kongpanitkul S, Yodsanga S.

Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, Menck HR; Commission on Cancer, American College of Surgeons; American Cancer Society. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):110-20.

Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*. 2001 Apr;65(4):328-39. Review.

Agnihotri A and Agnihotri D: Verrucous carcinoma: A study of 10 cases. *Indian J Oral Sci* 3: 79-83, 2012.

Pathak J, Swain N, Patel S, Poonja L. Histopathological variants of oral squamous cell carcinoma-institutional case reports. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014 Jan;18(1):143-5.

Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Iwamoto N, Okabe H. Adenosquamous carcinoma of the tongue: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Mar 15;7(4):1809-13. eCollection 2014. Review.

Ishiyama A, Eversole LR, Ross DA, Raz Y, Kerner MM, Fu YS, Blackwell KE, Feneberg R, Bell TS, Calcaterra TC. Papillary squamous neoplasms of the head and neck. *Laryngoscope*. 1994 Dec;104(12):1446-52.

Varshney PK, Agrawal N, Bariar LM. Tobacco and alcohol consumption in relation to oral cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;55(1):25–28.

Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, et al. Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*. 2007;18(9):919–929.

Lima CF, Acay R, Anbinder AL, Almeida JD, Carvalho YR. Oral Adenosquamous Carcinoma Mimicking a Pyogenic Granuloma: a Challenging Diagnosis. *Braz Dent J*. 2016 Oct-Dec;27(6):781-786.

Benat, G., Cros, A., Sarini, J., Galissier, T., Collins, F., Laurencin-Dalichieux, S., & Cousty, S. (2018). Adenosquamous carcinoma, a rare and unknown tumor. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 24(3), 133-137.

Pires, F. R., Ramos, A. B., Oliveira, J. B. C. D., Tavares, A. S., Luz, P. S. R. D., & Santos, T. C. R. B. D. (2013). Oral squamous cell carcinoma: clinicopathological features from 346 cases from a single oral pathology service during an 8-year period. *Journal of Applied Oral Science*, 21(5), 460-467.

Alkan, A., Bulut, E., Gunhan, O., & Ozden, B. (2010). Oral verrucous carcinoma: a study of 12 cases. *European journal of dentistry*, 4(02), 202-207.

de Sampaio Góes FC, Oliveira DT, Dorta RG, Nishimoto IN, Landman G, Kowalski LP. Prognoses of oral basaloid squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma: a comparison. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jan;130(1):83-6.

ANEXOS

Anexo 1 Tabela S1 Fontes bibliográficas consultadas

<i>Variante do CEC oral</i>	<i>Autor, ano, referencia</i>	<i>Número de casos</i>
Basaloide	Yu et al, 2008	15
	Villada et al., 2018	5
	Campos et al., 2009	1
	Subramanian et al., 2009	1
	Friederich et al 2010	6
	Gupta et al., 2018	1
	Patel et al., 2013	1
	Heera et al., 2016	2
	Rachel et al., 2011	1
	Ereño et al, 2008	18
	Hirai et al., 2009	2
	Xie et al., 2014	1
	Tan et al., 2013	1
	Karatzanis et al.,2008	1
	Chaidas et al., 2012	1
	Shetty et al., 2012	1
	Aggarwal et al., 2018	2
	Peddapelli et al., 2017	2
	Marioni et al., 2005	3
Verrucoso	Samma et la., 2015	57
	Santoro et al., 2011	1
	Pulivarthi et al., 2016	1
	Kolokythas et al., 2010	1
	Van Gestel et al., 2013	1
	Terada 2015	1
	Dalirsani et al., 2015	1
	Rahali et al., 2015	1
	Garcia et al., 2012	1
	Sonalika et al., 2016	10
	Mehrotra et al., 2012	5
	Hashemipour et al., 2013	1
	Terada 2012	1
	Karagozoglu et al., 2012	12
	Alan et al., 2015	1
	Kang and Leem, 2018	1
	Chaudhary et al., 2018	1
	Maraki et al., 2006	1
	Candau-Alvarez et al., 2014	14
	Alkan,2010	12
Adenoescamoso	Thanakappan et al., 2015	1
	Masand et al., 2011	7
	Fonseca et al., 2012	1
	Kusafuka et al., 2006	1

Sarcomatoide	Ishida et al., 2014	1
	Sravva et al., 2016	1
	Halder et al., 2014	1
	Bhattacharyya et al., 2015	2
	Carvalho et al., 2009	1
	Leung et al., 2009	1
	Shen et al., 2014	1
	Radhika et al., 2016	1
	Biradaret al., 2014	1
	Gupta et al., 2017	1
	Minami et al., 2008	1
	Ohba et al., 2014	1
	Ramamurti et al., 2013	1
	Ramesh et al., 2018	1
	Shigueta et al., 2015	4
	Hsing-Hao et al., 2006	18
	Ying-ting et al., 2018	1
	Ruiz-Martin et al., 2016	1
	Mahajan et al., 2017	1
	Panda et al., 2018	1
Papilar	Iqbal, 2015	5
	Ding et al., 2013	12
	Serraet al., 2017	1
	Alotaiby et al., 2018	1
	Cobo et al., 2006	1
Total = 66		Total = 253

REFERENCIAS

Yu GY, Gao Y, Peng X, Chen Y, Zhao FY, Wu MJ. A clinicopathologic study on basaloid squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Nov;37(11):1003-8. doi: 10.1016/j.ijom.2008.05.019. Epub 2008 Jul 15.

Villada G, Kryvenko ON, Campuzano-Zuluaga G, Kovacs C, Chapman J, Gomez-Fernandez C. A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Feb;26(2):126-131.

Campos MS, Modolo F, de Oliveira JS, Pinto-Júnior DS, de Sousa SC. Atypical presentation of oral basaloid squamous cell carcinoma. *J Contemp Dent Pract*. 2009 Mar 1;10(2):98-104.

Subramanian B, Agrawal K, Panda K. Basaloid squamous carcinoma of mandible. *J Craniofac Surg*. 2009 Jan;20(1):151-3.

Friedrich RE, Sperber C, Jäkel T, Röser K, Löning T. Basaloid lesions of oral squamous epithelial cells and their association with HPV infection and P16 expression. *Anticancer Res*. 2010 May;30(5):1605-12.

Gupta B, Bhattacharyya A, Singh A, Sah K, Gupta V. Basaloid squamous cell carcinoma - A rare and aggressive variant of squamous cell carcinoma: A case report and review of

literature. *Natl J Maxillofac Surg*. 2018 Jan-Jun;9(1):64-68.

Patel PN, Mutalik VS, Rehani S, Radhakrishnan R. Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity with incongruent clinical course. *BMJ Case Rep*. 2013 Sep 19;2013. pii: bcr2013200441.

Heera R, Ayswarya T, Padmakumar SK, Ismayil P. Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 Sep-Dec;20(3):545.

Rachel JR, Kumar NS, Jain NK. Basaloid squamous cell carcinoma of retromolar trigone: A case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 May;15(2):192-6.

Ereño C, Gaafar A, Garmendia M, Etxezarraga C, Bilbao FJ, López JI. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2008 Jun;2(2):83-91.

Hirai E, Yamamoto K, Yamamoto N, Yamashita Y, Kounoe T, Kondo Y, Yonemasu H, Takahashi T, Kurokawa H. Basaloid squamous cell carcinoma of the mandible: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Nov;108(5):e54-8.

Xie S, Bredell M, Yang H, Shen S, Yang H. Basaloid squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014 Sep;8(3):1287-1290.

Tan SH, Chong AW, Nazarina AR, Prepageran N. Basaloid squamous cell carcinoma of the oropharynx: comparison of two cases and review of the literature. *Otolaryngol Pol*. 2014 Sep-Oct;68(5):268-70.

Karatzanis AD, Fragkiadakis GM, Prokopakis EP, Koutsopoulos AV, Helidonis ES, Velegrakis GA. Basaloid squamous cell carcinoma of the soft palate: case report. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Dec;35(4):592-6.

Chaidas K, Koltsidopoulos P, Kalodimos G, Skoulakis C. Basaloid squamous cell carcinoma of the tonsil. *Hippokratia*. 2012 Jan;16(1):74-5.

Shetty D, Subramaniam V, Herale A, Saldanha P, Jain M. Basaloid squamous cell carcinoma of the tonsil: report of a case and review of the literature. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012;16(5):447-50.

Aggarwal P, Saxena C, Kumar A, Wadhwan V. Basaloid squamous cell carcinoma: Report of two cases with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 Jan-Apr;22(1):108-111.

Peddapelli K, Rao GV, Sravya T, Ravipati S. Basaloid squamous cell carcinoma: Report of two rare cases and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 May-Aug;22(2):285.

Marioni G, Gaio E, Giacomelli L, Marchese-Ragona R, Staffieri C, Staffieri A, Marino F. Endoglin (CD105) expression in head and neck basaloid squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2005 Mar;125(3):307-11.

Samman M, Wood HM, Conway C, Stead L, Daly C, Chalkley R, Berri S, Senguen B, Ross L, Egan P, Chengot P, Ong TK, Pentenero M, Gandolfo S, Cassenti A, Cassoni P, Al Ajlan A, Samkari A, Barrett W, MacLennan K, High A, Rabbitts P. A novel genomic signature reclassifies an oral cancer subtype. *Int J Cancer*. 2015 Nov 15;137(10):2364-73.

Santoro A, Pannone G, Contaldo M, Sanguedolce F, Esposito V, Serpico R, Lo Muzio L, Papagerakis S, Bufo P. A Troubling Diagnosis of Verrucous Squamous Cell Carcinoma ("the Bad Kind" of Keratosis) and the Need of Clinical and Pathological Correlations: A Review of the Literature with a Case Report. *J Skin Cancer*. 2011;2011:370605.

Pulivarthi S, Pachipulusu B, Malligere SB, Govindraju P, T S MK. Ackerman's Tumour - A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jan;10(1):ZD08-10.

Kolokythas A, Rogers TM, Miloro M. Hybrid verrucous squamous carcinoma of the oral cavity: treatment considerations based on a critical review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;68(9):2320-4.

van Gestel KM, Buurman DJ, Pijls R, Kessler PA, van den Ende PL, Hoffmann AL, Troost EG. Locally advanced verrucous carcinoma of the oral cavity: treatment using customized mold HDR brachytherapy instead of hemi-maxillectomy. *Strahlenther Onkol.* 2013 Oct;189(10):894-8.

Terada T. Multiple verrucous carcinomas of the oral cavity. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 Mar;14(Suppl 1):393-6.

Dalirsani Z, Falaki F, Mohtasham N, Vazifeh Mostaan L. Oral verrucous carcinoma and ameloblastoma: a rare coincidence. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015 Mar;27(79):159-63.

Rahali L, Omor Y, Mouden K, Mahdi Y, Elkacemi H, Elmajjaoui S, Latib R, Kebdani T, Boujida MN, Benjaafar N. Oral verrucous carcinoma complicating a repetitive injury by the dental prosthesis: a case report. *Pan Afr Med J.* 2015 Mar 26;20:297.

Garcia NG, Oliveira DT, Hanemann JA, Pereira AA. Oral verrucous carcinoma mimicking a chronic candidiasis: a case report. *Case Rep Oncol Med.* 2012;2012:190272.

Sonalika WG, Anand T. Oral verrucous carcinoma: A retrospective analysis for clinicopathologic features. *J Cancer Res Ther.* 2016 Jan-Mar;12(1):142-5.

Mehrotra D, Goel M, Kumar S, Pandey R, Ram H. Oral verrucous lesions: Controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2012 Sep-Dec;2(3):163-9.

Hashemipour MA, Gholampour F, Fatah F, Bazregari S. Snus (nass) and oral cancer: A case series report. *Dent Res J (Isfahan).* 2013 Jan;10(1):116-21.

Terada T. Squamous cell carcinoma arising within verrucous carcinoma of the oral cavity: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):363-6. Epub 2012 Apr 16.

Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DH, van den Vijfeijken S, van der Waal I. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Sep;50(6):513-8.

Alan H, Agacayak S, Kavak G, Ozcan A. Verrucous carcinoma and squamous cell papilloma of the oral cavity: Report of two cases and review of literature. *Eur J Dent.* 2015 Jul-Sep;9(3):453-456.

Kang S, Leem DH. Verrucous carcinoma arising from a previous cystic lesion: a case report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2018 Oct 25;40(1):31.

Chaudhary S, Bansal C, Ranga U. Verrucous carcinoma of the buccal mucosa with extension to the cheek. *Cutis.* 2017 Feb;99(2):E16-E18.

Maraki D, Boecking A, Pomjanski N, Megahed M, Becker J. Verrucous carcinoma of the buccal mucosa: histopathological, cytological and DNA-cytometric features. *J Oral Pathol Med.* 2006 Nov;35(10):633-5.

Candau-Alvarez A, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados FJ, Heredero-Jung S, García-García B, Ruiz-Masera JJ, Arévalo-Arévalo R, Zafra-Camacho F, Valenzuela-Salas B. Verrucous carcinoma of the oral mucosa: an epidemiological and follow-up study of patients treated with

surgery in 5 last years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Sep 1;19(5):e506-11.

Alkan A, Bulut E, Gunhan O, Ozden B. Oral verrucous carcinoma: a study of 12 cases. *Eur J Dent*. 2010 Apr;4(2):202-7.

Thanakappan P, Venkata NS, Amudala R, Botu M. Adenosquamous carcinoma of oral cavity. *J Cancer Res Ther*. 2015 Oct-Dec;11(4):1034.

Masand RP, El-Mofty SK, Ma XJ, Luo Y, Flanagan JJ, Lewis JS Jr. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: relationship to human papillomavirus and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2011 Jun;5(2):108-16.

Fonseca FP, Ramos LM, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA, Santos-Silva AR. Oral adenosquamous carcinoma: evidence that it arises from the surface mucosal epithelium. *Histopathology*. 2012 Aug;61(2):321-3.

Kusafuka K, Ebihara M, Ishiki H, Takizawa Y, Iida Y, Onitsuka T, Takakuwa R, Kasami M, Ito I, Kameya T. Primary adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Pathol Int*. 2006 Feb;56(2):78-83.

Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Iwamoto N, Okabe H. Adenosquamous carcinoma of the tongue: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Mar 15;7(4):1809-13. eCollection 2014.

Shravya T, Rao GV, Kumar MP, Sudheerkanth K. Oral adenosquamous carcinoma: Report of a rare entity with a special insight on its histochemistry. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 Sep-Dec;20(3):548.

Halder, G. C., Ray, J. G., Patsa, S. Adenosquamous Carcinoma in Buccal Mucosa-A Case Report. *International Journal*. 2014 2(6), 158-160.

Bhattacharyya, I., Chehal, H. K., McNally, S. J., Cohen, D. M., & Islam, N. M. Adenosquamous carcinoma of the oral cavity: An unusual epithelial malignancy. A report of two cases and review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2015 Jan; 27(1): 126-130.

Carvalho, A., Cazal, C., Castro, J., Leão, J., Porter, S. R. Adenosquamous carcinoma of the floor of the mouth mimicking an oral erythroleukoplakia: Case report and review of literature. *Appl Cancer Res*. 2009; 29, 135-9.

Leung, K. W., Yang, K. C., Chen, C. J. Adenosquamous Carcinoma of Buccal Mucosa. *Taiwan J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar; 20, 19-28.

Shen XZ, Liu F. Primary sarcomatoid carcinoma of the mandibular gingiva: clinicopathological and radiological findings. *Singapore Med J*. 2014 Sep;55(9):e152-5.

Bavle RM, Govinda G, Venkataramanaiah PG, Muniswamappa S, Venugopal R. Fallacious Carcinoma- Spindle Cell Variant of Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jul;10(7):ZD05-8.

Biradar MV, Dantkale SS, Abhange RS, Kamra HT, Birla K. Spindle cell carcinoma of the tongue: a rare variant of squamous cell carcinoma. *Ecancermedicalscience*. 2014 Jul 21;8:447.

Gupta S, Gupta S, Urs AB, Singh K. Leukoplakia of buccal mucosa with transformation into spindle cell carcinoma: A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017 Jan-Apr;21(1):119-123.

- Minami SB, Shinden S, Yamashita T. Spindle cell carcinoma of the palatine tonsil: report of a diagnostic pitfall and literature review. *Am J Otolaryngol*. 2008 Mar-Apr;29(2):123-5.
- Ohba S, Yoshimura H, Matsuda S, Imamura Y, Sano K. Spindle cell carcinoma arising at the buccal mucosa: a case report and review of the literature. *Cranio*. 2015 Jan;33(1):42-5.
- Ramamurti A, Venkataraman M, Narasimhan M, Rao SR. Spindle cell carcinoma of the gingiva: A rare occurrence. *Contemp Clin Dent*. 2013 Oct;4(4):500-3.
- Ramesh K, Khatua A, Bhattacharjee A, Ticku S. Sarcomatoid Carcinoma: "A Surgeons Nightmare". *J Maxillofac Oral Surg*. 2019 Jun;18(2):233-237. doi: 10.1007/s12663-018-1119-y. Epub 2018 May 28.
- Shigeta T, Minamikawa T, Matsui T, Kakei Y, Akashi M, Hasegawa T, Sakakibara A, Shibuya Y, Komori T. Spindle Cell Carcinoma of the Oral Cavity: the Impact of Chemotherapy on Pulmonary Metastatic Tumor Doubling Time. *Kobe J Med Sci*. 2015 Dec 3;61(3):E64-70.
- Su HH, Chu ST, Hou YY, Chang KP, Chen CJ. Spindle cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: factors affecting outcome. *J Chin Med Assoc*. 2006 Oct;69(10):478-83.
- Liao YT, Tseng HD, Chang PMH, ChuPY, Kuo YJ, Liu CY. Second Primary Spindle Cell Carcinoma of Oral Cavity and Oropharynx: A Case Report and Literature Review. *Reports* 2018 Sep; 1, 16.
- Ruiz-Martin I, Garcia-Recuero I, Urbanowicz M, Zubillaga-Rodriguez I, Redondo-Alamillos M, Rivero-Calle A, et al. Spindle cell squamous carcinoma of the tongue in a child. *Oral Maxillofac Surg Cases*. 2016 Dec;2(4):40–5.
- Mahajan A, Mohanty S, Ghosh S, Urs AB, Khurana N, Gupta S. Sarcomatoid Carcinoma of the Oral Cavity: A Diagnostic Dilemma. *Case Rep Dent*. 2017;2017:1–6.
- Panda S, Mohanty I, Sahoo A, Mohanty N. Oral spindle cell carcinoma: A rare lesion masquerading many. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2018; 9(11):116.
- Iqbal MS. Spindle cell carcinoma of the head and neck region: treatment and outcomes of 15 patients. *Ecancermedicallscience*. 2015 Nov 18;9.
- Ding Y, Ma L, Shi L, Feng J, Liu W, Zhou Z. Papillary squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases and literature review. *Ann Diagn Pathol*. 2013 Feb;17(1):18-21.
- Serra A, Caltabiano R, Scalia G, Palmucci S, Di Mauro P, Cocuzza S. Papillary squamous cell carcinoma of the palatine tonsil: a rare cancer of the head and neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Aug;37(4):341-345.
- Alotaiby F, Song F, Boyce BJ, Cao D, Zhao Y, Lai J. Unusual Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Tip of Tongue Presenting in a Patient Status Post Heart Transplant. *Anticancer Res*. 2018 Jul;38(7):4203-4206.
- Cobo F, García C, Talavera P, Bravo J, Cabrera C, Concha A. Human papillomavirus associated with papillary squamous cell carcinoma of the oropharynx in a renal transplant recipient. *Infection*. 2006 Jun;34(3):176-80.

Anexo 2 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS VARIANTES DO CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL. ESTUDO RETROSPECTIVO

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

1 % 	1 %	1 %	0 %
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS
FONTES PRIMÁRIAS			
1	intjdc.org Fonte da Internet		<1 %
2	L.D.R Thompson. "Squamous cell carcinoma variants of the head and neck", Current Diagnostic Pathology, 2003 Publicação		<1 %
3	Aleksi E. Rytönen, Pasi P. Hirvikoski, Tuula A. Salo. "Lymphoepithelial Carcinoma: Two Case Reports and a Systematic Review of Oral and Sinonasal Cases", Head and Neck Pathology, 2011 Publicação		<1 %
4	scriptor.sprakverkstaden.uu.se Fonte da Internet		<1 %
5	Submitted to University of Liverpool Documento do Aluno		<1 %