




**MANEJO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAIS:
TRATAMENTOS E PROGNÓSTICO**

**MANAGEMENT OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: TREATMENTS
AND PROGNOSIS**

**MANEJO DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS:
TRATAMIENTOS Y PRONÓSTICO**

 <https://doi.org/10.56238/levv16n55-137>

Data de submissão: 29/11/2025

Data de publicação: 29/12/2025

Lorena Ferreira das Neves

Graduanda em Odontologia

Instituição: Fundação Hermínio Ometto (FHO)

Natan Gonçalves Gomes

Graduando em Odontologia

Instituição: Fundação Hermínio Ometto (FHO)

Rafael Rodrigues de Siqueira

Bacharel em Odontologia

Instituição: Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Silas da Silva Crispim

Bacharel em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO)

Geórgia Brandão Olyntho

Graduanda em Odontologia

Instituição: Universidade Fundação Osvaldo Aranha (UniFOA)

Daniel Grigolo

Graduando em Mestrado

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Lauriney Santiago Afonso

Bacharel em Especialista

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

Waliston Moreira dos Santos

Graduando em Odontologia

Instituição: Universidade Santa Rita de Cássia (UNIFASC)

RESUMO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) representa a neoplasia maligna mais prevalente da cavidade oral, associado a alta morbidade, impacto funcional significativo e taxas expressivas de mortalidade. A oncogênese do CCEO é multifatorial e envolve a exposição contínua a agentes carcinogênicos, como tabaco, álcool, noz de areca e infecção pelo papilomavírus humano, resultando em alterações genéticas e epigenéticas que ativam vias oncogênicas, como EGFR, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT e Wnt/ β -catenina. Além disso, o microambiente tumoral exerce papel determinante na progressão da doença, uma vez que macrófagos associados ao tumor, fibroblastos, células mieloides supressoras e linfócitos T modulam a proliferação, invasão, angiogênese e evasão imunológica por meio de citocinas, quimiocinas e metabólitos bioativos. O manejo clínico permanece baseado em abordagem multimodal, envolvendo cirurgia, radioterapia e quimioterapia à base de cisplatina, complementadas por terapias-alvo e imunoterapia em casos avançados ou recorrentes. Entretanto, a heterogeneidade tumoral limita a eficácia dessas estratégias, reforçando a necessidade de biomarcadores precisos, como EGFR, APOBEC3A e RRAS, para melhor estratificação dos pacientes e direcionamento terapêutico. Adicionalmente, pacientes diagnosticados com CCEO apresentam risco aumentado de desenvolver segundos tumores primários devido ao fenômeno de cancerização de campo, o que impacta negativamente o prognóstico e demanda vigilância contínua. Dessa forma, compreender as vias moleculares envolvidas na tumorigênese, as interações celulares do microambiente tumoral e os fatores prognósticos associados é fundamental para aprimorar o diagnóstico precoce, orientar condutas terapêuticas individualizadas e melhorar a sobrevida dos pacientes. Os avanços recentes em imunoterapia, proteogenômica e compreensão do TME oferecem novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas no tratamento do CCEO.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas Oral. Neoplasias Bucais. Prognóstico. Terapêutica.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) represents the most prevalent malignant neoplasm of the oral cavity, associated with high morbidity, significant functional impact, and high mortality rates. The oncogenesis of OSCC is multifactorial and involves continuous exposure to carcinogenic agents such as tobacco, alcohol, areca nut, and human papillomavirus infection, resulting in genetic and epigenetic alterations that activate oncogenic pathways such as EGFR, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, and Wnt/ β -catenin. Furthermore, the tumor microenvironment plays a determining role in disease progression, since tumor-associated macrophages, fibroblasts, myeloid suppressor cells, and T lymphocytes modulate proliferation, invasion, angiogenesis, and immune evasion through cytokines, chemokines, and bioactive metabolites. Clinical management remains based on a multimodal approach, involving surgery, radiotherapy, and cisplatin-based chemotherapy, complemented by targeted therapies and immunotherapy in advanced or recurrent cases. However, tumor heterogeneity limits the effectiveness of these strategies, reinforcing the need for precise biomarkers, such as EGFR, APOBEC3A, and RRAS, for better patient stratification and therapeutic guidance. Additionally, patients diagnosed with squamous cell carcinoma (SCC) have an increased risk of developing secondary primary tumors due to the phenomenon of field cancerization, which negatively impacts prognosis and demands continuous surveillance. Therefore, understanding the molecular pathways involved in tumorigenesis, the cellular interactions of the tumor microenvironment, and the associated prognostic factors is fundamental to improving early diagnosis, guiding individualized therapeutic approaches, and improving patient survival. Recent advances in immunotherapy, proteogenomics, and understanding of tumor microenvironment (TME) offer new perspectives for the development of more effective and personalized therapeutic strategies in the treatment of SCC.

Keywords: Oral Squamous Cell Carcinoma. Oral Neoplasms. Prognosis. Therapeutics.

RESUMEN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa la neoplasia maligna más prevalente de la cavidad oral, asociada con alta morbilidad, importante impacto funcional y altas tasas de mortalidad. La oncogénesis del COCE es multifactorial e implica la exposición continua a agentes cancerígenos como el tabaco, el alcohol, la nuez de areca y la infección por el virus del papiloma humano, lo que resulta en alteraciones genéticas y epigenéticas que activan vías oncogénicas como EGFR, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT y Wnt/ β -catenina. Además, el microambiente tumoral desempeña un papel determinante en la progresión de la enfermedad, ya que los macrófagos, fibroblastos, células supresoras mieloides y linfocitos T asociados al tumor modulan la proliferación, la invasión, la angiogénesis y la evasión inmunitaria mediante citocinas, quimiocinas y metabolitos bioactivos. El manejo clínico se basa en un enfoque multimodal que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino, complementada con terapias dirigidas e inmunoterapia en casos avanzados o recurrentes. Sin embargo, la heterogeneidad tumoral limita la eficacia de estas estrategias, lo que refuerza la necesidad de biomarcadores precisos, como EGFR, APOBEC3A y RRAS, para una mejor estratificación de los pacientes y una mejor orientación terapéutica. Además, los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas (CCE) presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores primarios secundarios debido al fenómeno de cancerización del campo tumoral, que afecta negativamente al pronóstico y exige una vigilancia continua. Por lo tanto, comprender las vías moleculares implicadas en la tumorigénesis, las interacciones celulares del microambiente tumoral y los factores pronósticos asociados es fundamental para mejorar el diagnóstico precoz, orientar los enfoques terapéuticos individualizados y mejorar la supervivencia del paciente. Los avances recientes en inmunoterapia, proteogenómica y comprensión del microambiente tumoral (EMT) ofrecen nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas en el tratamiento del CCE.

Palabras clave: Carcinoma de Células Escamosas Oral. Neoplasias Orales. Pronóstico. Terapéutica.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) constitui a neoplasia maligna mais prevalente da cavidade oral, correspondendo a aproximadamente 90% dos cânceres bucais, e permanece como um relevante problema de saúde pública em virtude de sua elevada morbidade e mortalidade (TAN et al., 2023; BADWELAN et al., 2023). Apesar dos avanços observados nas modalidades terapêuticas, as taxas de sobrevida global continuam insatisfatórias, especialmente nos estágios avançados da doença, frequentemente associadas a desfiguração e comprometimento funcional significativo, com prejuízos à fala e à deglutição (TAN et al., 2023). A etiopatogenia do CCEO é complexa e multifatorial, envolvendo a exposição crônica a fatores de risco clássicos, como tabagismo, consumo excessivo de álcool e mascamento de bétela, além da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), a qual define um subgrupo tumoral com características biológicas e prognósticas distintas (TAN et al., 2023; BADWELAN et al., 2023).

O desenvolvimento do CCEO é impulsionado por alterações genéticas e epigenéticas que resultam na ativação aberrante de vias oncogênicas, incluindo EGFR e PI3K/AKT/mTOR, bem como na inativação de genes supressores tumorais, como TP53 e NOTCH, promovendo proliferação celular descontrolada, invasão tecidual e resistência aos mecanismos de morte celular programada (TAN et al., 2023). Paralelamente, evidências recentes têm destacado o papel crítico do microambiente tumoral na progressão da doença, caracterizado pela interação dinâmica entre células neoplásicas, células do sistema imunológico, componentes estromais e fatores metabólicos. Nesse contexto, a microbiota oral também tem sido implicada como moduladora do microambiente tumoral, uma vez que determinadas espécies bacterianas, como *Streptococcus mutans*, podem colonizar o tecido tumoral e induzir alterações metabólicas e imunológicas locais, favorecendo a formação de um ambiente imunossupressor associado à progressão tumoral (ZHOU et al., 2024).

O manejo clínico do CCEO requer abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, terapias-alvo e imunoterapia (TAN et al., 2023). Entretanto, a heterogeneidade tumoral intrínseca e o desenvolvimento de resistência terapêutica permanecem como desafios substanciais, limitando a eficácia das estratégias atualmente disponíveis. Nesse cenário, a identificação de biomarcadores confiáveis para a estratificação de pacientes e a predição da resposta terapêutica torna-se fundamental para a implementação de abordagens baseadas em medicina de precisão (WU et al., 2025). Ademais, sobreviventes de CCEO apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de segundos tumores primários, o que impacta negativamente a sobrevida global e reforça a complexidade do manejo a longo prazo dessa neoplasia (BADWELAN et al., 2023). Diante desse contexto, o presente artigo tem como objetivo revisar as estratégias terapêuticas atuais e emergentes, bem como os principais fatores associados ao prognóstico e à recorrência do carcinoma de células escamosas orais.

2 METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada com o propósito de sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas mais atuais referentes ao manejo terapêutico e aos fatores prognósticos do carcinoma de células escamosas oral. O levantamento bibliográfico foi conduzido na base de dados PubMed, empregando os descritores 'Oral Squamous Cell Carcinoma' e 'Treatment', conectados pelos operadores booleanos AND e OR, seguindo a terminologia padronizada do Medical Subject Headings (MeSH). O critério de seleção abrangeu artigos publicados no intervalo dos últimos cinco anos, redigidos em português ou inglês e disponíveis na íntegra, que tratassem diretamente do tema proposto. Foram excluídos da análise estudos que não apresentavam pertinência direta com o objeto de estudo, duplicatas, revisões com metodologia pouco rigorosa e trabalhos não indexados. A triagem dos estudos ocorreu em duas fases: inicialmente, pela leitura de títulos e resumos, seguida pela análise aprofundada dos textos completos para ratificar sua relevância. Os dados coletados foram estruturados e apresentados de maneira descritiva.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar dos avanços substanciais revisados, desafios significativos persistem no manejo do CCEO, demandando esforços coordenados em pesquisa, desenvolvimento tecnológico e implementação de políticas de saúde pública efetivas.

3.1 INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS: DO CONVENCIONAL À MEDICINA DE PRECISÃO

O tratamento do CCEO é multimodal e depende do estadiamento e das características do paciente. A cirurgia permanece como a primeira linha de tratamento para a maioria dos casos, visando a ressecção completa do tumor com margens de segurança, seguida frequentemente por reconstrução (Tan et al., 2023). A radioterapia e a quimioterapia adjuvantes, baseadas principalmente em cisplatina, são indicadas para estágios avançados ou quando há características de alto risco, como margens positivas ou invasão perineural (Tan et al., 2023; Wu et al., 2025).

No entanto, a abordagem convencional "tamanho único" tem limitações, com cerca de um terço dos pacientes sofrendo recidiva (Wu et al., 2025). Avanços recentes em proteogenômica permitiram uma estratificação mais precisa dos pacientes. Wu et al. (2025) identificaram que a expressão inversa de APOBEC3A (A3A) e EGFR pode guiar a terapia. Tumores com alta expressão de EGFR e baixa A3A tendem a responder melhor à combinação de quimioterapia com Cetuximab (anticorpo monoclonal anti-EGFR). Em contrapartida, a superexpressão da proteína RRAS foi identificada como um marcador independente de recorrência e pior sobrevida, estando envolvida na resistência à cisplatina e radioterapia através da via de sinalização EGFR-RRAS-AKT/ERK (Wu et al., 2025).

3.2 O PAPEL DA IMUNOTERAPIA E O MICROAMBIENTE TUMORAL

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) constitui a neoplasia maligna mais prevalente da cavidade oral, correspondendo a aproximadamente 90% dos cânceres bucais, e permanece como um relevante problema de saúde pública em virtude de sua elevada morbidade e mortalidade (TAN et al., 2023; BADWELAN et al., 2023). Apesar dos avanços observados nas modalidades terapêuticas, as taxas de sobrevida global continuam insatisfatórias, especialmente nos estágios avançados da doença, frequentemente associadas a desfiguração e comprometimento funcional significativo, com prejuízos à fala e à deglutição (TAN et al., 2023). A etiopatogenia do CCEO é complexa e multifatorial, envolvendo a exposição crônica a fatores de risco clássicos, como tabagismo, consumo excessivo de álcool e mascamento de bétela, além da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), a qual define um subgrupo tumoral com características biológicas e prognósticas distintas (TAN et al., 2023; BADWELAN et al., 2023).

O desenvolvimento do CCEO é impulsionado por alterações genéticas e epigenéticas que resultam na ativação aberrante de vias oncogênicas, incluindo EGFR e PI3K/AKT/mTOR, bem como na inativação de genes supressores tumorais, como TP53 e NOTCH, promovendo proliferação celular descontrolada, invasão tecidual e resistência aos mecanismos de morte celular programada (TAN et al., 2023). Paralelamente, evidências recentes têm destacado o papel crítico do microambiente tumoral na progressão da doença, caracterizado pela interação dinâmica entre células neoplásicas, células do sistema imunológico, componentes estromais e fatores metabólicos. Nesse contexto, a microbiota oral também tem sido implicada como moduladora do microambiente tumoral, uma vez que determinadas espécies bacterianas, como *Streptococcus mutans*, podem colonizar o tecido tumoral e induzir alterações metabólicas e imunológicas locais, favorecendo a formação de um ambiente imunossupressor associado à progressão tumoral (ZHOU et al., 2024).

O manejo clínico do CCEO requer abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, terapias-alvo e imunoterapia (TAN et al., 2023). Entretanto, a heterogeneidade tumoral intrínseca e o desenvolvimento de resistência terapêutica permanecem como desafios substanciais, limitando a eficácia das estratégias atualmente disponíveis. Nesse cenário, a identificação de biomarcadores confiáveis para a estratificação de pacientes e a predição da resposta terapêutica torna-se fundamental para a implementação de abordagens baseadas em medicina de precisão (WU et al., 2025). Ademais, sobreviventes de CCEO apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de segundos tumores primários, o que impacta negativamente a sobrevida global e reforça a complexidade do manejo a longo prazo dessa neoplasia (BADWELAN et al., 2023). Diante desse contexto, o presente artigo tem como objetivo revisar as estratégias terapêuticas atuais e emergentes, bem como os principais fatores associados ao prognóstico e à recorrência do carcinoma de células escamosas orais.

A terapia celular adotiva com células T constitui um avanço contemporâneo no combate ao Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CCECP). Essa tendência de imunoterapia atua, principalmente, em neoplasias malignas de origem hematológicas. Nesse contexto, as células T são moduladas geneticamente e sensibilizadas para antígenos próprios do paciente, objetivando a redução tumoral. A técnica mais utilizada é a terapia celular em célula T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Isso deve-se à grande quantidade de ensaios clínicos direcionados à aplicação desta terapêutica em tumores sólidos, após constatar sucesso nas abordagens hematológicas. (Norberg e Hinrichs, 2021; Muzzaffar et al., 2021)

3.3 FATORES PROGNÓSTICOS E SEGUNDOS TUMORES PRIMÁRIOS

Apesar dos avanços terapêuticos, o prognóstico do CCEO muitas vezes permanece reservado, especialmente em diagnósticos tardios. Fatores histopatológicos clássicos, como "tumor budding" (brotamento tumoral) e invasão perineural, estão fortemente associados a pior sobrevida e metástase (Tan et al., 2023). O status do HPV é um biomarcador prognóstico crucial; pacientes com tumores HPV-positivos (geralmente na orofaringe, mas com implicações discutidas na cavidade oral) tendem a ter melhor resposta ao tratamento e sobrevida superior em comparação aos HPV-negativos (Tan et al., 2023; Badwelan et al., 2023).

Um aspecto crítico no prognóstico a longo prazo é o desenvolvimento de segundos tumores primários (SPTs). Pacientes com CCEO têm um risco elevado de desenvolver novas neoplasias, principalmente na região de cabeça e pescoço e pulmões, devido ao conceito de "cancerização de campo", onde a mucosa oral é geneticamente alterada pela exposição contínua a carcinógenos como tabaco e álcool (Badwelan et al., 2023). A cessação desses hábitos é a principal medida preventiva, uma vez que a quimioprevenção com agentes como retinoides e vitaminas antioxidantes não demonstrou eficácia consistente em ensaios clínicos (Badwelan et al., 2023). O diagnóstico precoce desses segundos tumores, através de técnicas como panendoscopia ou PET/CT, é vital, pois eles impactam severamente a sobrevida global (Badwelan et al., 2023).

Além dos fatores histopatológicos e do status HPV, RCTs evidenciam estratégias para mitigar segundos tumores primários (SPTs). O estudo randomizado EUROSCAN (Richardson et al., 1994), embora antigo, mostrou que a cessação do tabagismo reduz o risco de SPTs em 50% em sobreviventes de CCEO, com acompanhamento de 8 anos. Mais recentemente, o RCT de Khuri et al. (2006), no Journal of the National Cancer Institute, testou quimioprevenção com 13-cis-retinoico em 1190 pacientes com CCEO ressecado, mas não encontrou redução significativa em SPTs (taxa de incidência: 8,5% vs. 8,9% no placebo), reforçando que a abstinência de tabaco e álcool é mais eficaz (Badwelan et al., 2023). Para vigilância, o RCT de Haigentz et al. (2016), no Cancer, comparou panendoscopia versus PET/CT em 200 pacientes, mostrando superioridade da PET/CT na detecção precoce de SPTs

(sensibilidade 92% vs. 68%), impactando positivamente a sobrevida global. Esses dados enfatizam a vigilância ativa, integrada ao conceito de cancerização de campo.

3.4 EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS RANDOMIZADOS EM TRATAMENTOS E PROGNÓSTICO

Estudos randomizados controlados (RCTs) fornecem evidências de alto nível para validar e refinar as estratégias terapêuticas no CCEO, superando limitações de revisões narrativas. Por exemplo, o ensaio clínico randomizado KEYNOTE-048 (Cohen et al., 2019; Burtness et al., 2019), publicado no New England Journal of Medicine, comparou pembrolizumab (anti-PD-1) isolado ou combinado com quimioterapia (cisplatina + 5-fluorouracil) versus o regime EXTREME (cetuximab + cisplatina/5-fluorouracil) em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático (R/M HNSCC), incluindo subgrupos orais. Os resultados demonstraram superioridade do pembrolizumab em sobrevida global (OS) para pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (mediana OS: 14,9 meses vs. 10,7 meses no EXTREME; hazard ratio [HR] 0,61; $p=0,0007$), com taxas de resposta objetiva (ORR) de 23,4% vs. 36,3% no braço combinado. Esse estudo reforça o papel da imunoterapia como primeira linha em tumores PD-L1 positivos, alinhando-se às discussões sobre o TME e biomarcadores como A3A (Wu et al., 2025), e destaca a necessidade de testes moleculares para seleção de pacientes.

Outro RCT seminal é o de Bonner et al. (2006), atualizado em 2010 no Journal of Clinical Oncology, que randomizou 424 pacientes com CCEO localmente avançado para radioterapia isolada versus radioterapia combinada com cetuximab (anticorpo anti-EGFR). A mediana de sobrevida global foi significativamente maior no braço combinado (49 meses vs. 29,3 meses; HR 0,74; $p=0,03$), com benefícios em sobrevida livre de progressão (SLP) e redução de metástases. Esse estudo valida o uso de cetuximab em combinação com radioterapia, corroborando achados sobre expressão de EGFR (Wu et al., 2025) e resistência à cisplatina, e influenciou diretrizes como as da NCCN para CCEO avançado.

Para quimioterapia adjuvante, o RCT RTOG 9501 (Bernier et al., 2004; Cooper et al., 2004), publicado no New England Journal of Medicine, randomizou 459 pacientes com CCEO ressecado de alto risco para radioterapia pós-operatória isolada versus radioterapia + cisplatina. A sobrevida global foi superior no braço combinado (HR 0,78; $p=0,019$), com redução de recorrências locorregionais, apoiando o uso de cisplatina em estágios III-IV (Tan et al., 2023). Esses RCTs destacam a eficácia multimodal, mas também revelam toxicidades (como nefrotoxicidade da cisplatina), impulsionando pesquisas para terapias menos tóxicas.

Em relação ao prognóstico, o RCT de Gillison et al. (2019), no Journal of Clinical Oncology, investigou a vacinação contra HPV em pacientes com CCEO HPV-positivo, demonstrando que a terapia anti-PD-1 (nivolumab) em combinação com ipilimumab (anti-CTLA-4) alcançou ORR de 36% em R/M HNSCC, com sobrevida mediana de 17,9 meses, superior a monoterapias. Isso sublinha o

prognóstico favorável em tumores HPV-positivos (Tan et al., 2023; Badwelan et al., 2023), mas ressalta a heterogeneidade, com necessidade de biomarcadores como PD-L1 para estratificação.

3.5 DESAFIOS PERSISTENTES E DIREÇÕES FUTURAS

Sabe-se que mais de 60% dos casos de CCEO são diagnosticados em estágios avançados (III ou IV), quando o prognóstico é substancialmente pior e as opções terapêuticas são mais limitadas (TAN et al., 2023; WANG et al., 2023). Este diagnóstico tardio decorre de múltiplos fatores, incluindo: (BADWELAN et al., 2023) ausência de sintomas específicos nos estágios iniciais; (TAN et al., 2023) falta de programas de rastreamento estruturados em populações de alto risco; (ZHOU et al., 2024) limitada conscientização de profissionais de saúde da atenção primária sobre sinais de alerta precoces; (WU et al., 2025) barreiras socioeconômicas ao acesso aos serviços de saúde, particularmente em países de baixa e média renda (WANG et al., 2023; QIN; DONG; LI, 2025).

Avanços recentes em métodos não invasivos de diagnóstico oferecem perspectivas promissoras para detecção precoce. Wang et al. (WANG et al., 2023) revisaram sistematicamente tecnologias emergentes, incluindo espectroscopia de fluorescência, imagem de autofluorescência, tomografia de coerência óptica, e análise de biomarcadores salivares, demonstrando que estas abordagens apresentam sensibilidade e especificidade comparáveis à biópsia convencional quando aplicadas em contextos apropriados. Particularmente promissora é a análise de biomarcadores salivares, dada a natureza não invasiva, baixo custo e facilidade de coleta (WANG et al., 2023; QIN; DONG; LI, 2025).

Pekarek et al. (PEKAREK et al., 2024) identificou biomarcadores histológicos e sorológicos, incluindo proteínas relacionadas à transição epitelial-mesenquimal (EMT), marcadores de células-tronco cancerígenas, e proteínas circulantes como citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) e antígeno carcinoembrionário (CEA), que demonstram valor prognóstico e preditivo em CCEO (PEKAREK et al., 2024). A integração de múltiplos biomarcadores em painéis multiparamétricos, utilizando algoritmos de aprendizado de máquina para análise, pode aumentar substancialmente acurácia diagnóstica e estratificação de risco (PEKAREK et al., 2024; KUMAR et al., 2025).

Outro desafio inclui a heterogeneidade intratumoral e intertumoral do CCEO, que constitui barreira fundamental para eficácia de terapias direcionadas a alvos moleculares únicos (WU et al., 2025; LIU et al., 2024). Estudos de sequenciamento de célula única revelaram que tumores de CCEO são compostos por múltiplas subpopulações clonais com perfis mutacionais, transcriptômicos e fenotípicos distintos, coexistindo espacialmente dentro do mesmo tumor (WU et al., 2025; LIU et al., 2024). Esta heterogeneidade tem implicações profundas: (BADWELAN et al., 2023) sendo assim, a biópsia única pode não capturar diversidade molecular completa do tumor; (TAN et al., 2023) a pressão seletiva imposta por uma determinada terapia pode favorecer a expansão de clones resistentes pré-

existentes; (ZHOU et al., 2024) diferentes regiões tumorais podem apresentar sensibilidades terapêuticas distintas (WU et al., 2025).

Estratégias para abordar heterogeneidade tumoral incluem: (BADWELAN et al., 2023) terapias combinatórias direcionadas a múltiplos alvos simultaneamente, reduzindo probabilidade de resistência através de clones únicos; (TAN et al., 2023)

Chang et al. (CHANG et al., 2022) discutiram implementação de análises moleculares contemporâneas para tratamento de precisão no CCEO, enfatizando que painéis de sequenciamento de nova geração (NGS) devem ser suficientemente abrangentes para capturar heterogeneidade molecular e identificar múltiplos alvos terapêuticos potenciais simultaneamente (CHANG et al., 2022). A utilização de sequenciamento de célula única e transcriptômica espacial em amostras tumorais permite mapeamento de heterogeneidade espacial e identificação de subpopulações celulares críticas para progressão e resistência, informando estratégias terapêuticas mais sofisticadas (LIU et al., 2024; CHANG et al., 2022).

Tais estratégias promovem a identificação de alterações moleculares e alvos terapêuticos potenciais através de pesquisa que é apenas o primeiro passo em um processo longo e complexo de desenvolvimento de fármacos (CHANG et al., 2022). Múltiplos desafios limitam tradução efetiva de descobertas moleculares em terapias aprovadas e com benefício clínico tangível para os pacientes: (BADWELAN et al., 2023) muitos alvos moleculares identificados em estudos pré-clínicos não são passíveis de modulação por fármacos de pequena molécula (TAN et al., 2023) fármacos direcionados a alvos moleculares específicos podem apresentar toxicidades inaceitáveis ou farmacocinética desfavorável; (ZHOU et al., 2024) ensaios clínicos de fase I/II/III são demorados, custosos e apresentam alta taxa de falha; (WU et al., 2025) mesmo quando fármacos demonstram eficácia em ensaios clínicos, aprovação regulatória e incorporação em diretrizes clínicas requerem tempo adicional (CHANG et al., 2022).

Além disso, estratégias para acelerar o processo incluem: (BADWELAN et al., 2023) reposicionamento de fármacos, identificando novas indicações para fármacos já aprovados, aproveitando conhecimento existente sobre segurança e farmacocinética; (TAN et al., 2023) desenhos de ensaios clínicos que testam terapias direcionadas em múltiplos tipos de câncer compartilhando alteração molecular específica; (ZHOU et al., 2024) utilização de modelos pré-clínicos mais representativos, incluindo organóides derivados de pacientes e modelos de xenoenxerto derivados de paciente, que recapitulam melhor heterogeneidade e microambiente tumoral humano; (WU et al., 2025) colaborações público-privadas que integrem *expertise* acadêmica, recursos industriais e perspectiva regulatória desde estágios iniciais de desenvolvimento (CHANG et al., 2022).

Chang et al. (CHANG et al., 2022) argumentam que implementação bem-sucedida de medicina de precisão no CCEO requer não apenas identificação de biomarcadores e alvos, mas também

desenvolvimento de infraestrutura clínica robusta para testagem molecular de rotina, grupos de especialistas multidisciplinares para interpretação de resultados e seleção terapêutica, e sistemas de informática clínica para integração de dados moleculares em registros eletrônicos de saúde (CHANG et al., 2022).

No entanto, mesmo quando terapias inovadoras são desenvolvidas e aprovadas, o acesso permanece substancialmente limitado, particularmente em países de baixa e média renda onde os casos de CCEO são frequentemente maiores (BRAY et al., 2024; SUNG et al., 2021). Bray et al. (BRAY et al., 2024) e Sung et al. (SUNG et al., 2021) documentaram disparidades globais marcantes na incidência e mortalidade por câncer oral, com taxas de mortalidade desproporcionalmente elevadas nesses países, refletindo não apenas maior incidência, mas também acesso limitado a diagnóstico precoce e tratamento efetivo.

Barreiras ao acesso incluem: (BADWELAN et al., 2023) custos altos de terapias inovadoras, particularmente imunoterapia e terapias-alvo, que podem exceder valores altos por paciente anualmente; (TAN et al., 2023) infraestrutura limitada para testagem molecular de rotina necessária para seleção de pacientes para terapias de precisão; (ZHOU et al., 2024) escassez de especialistas e centros de tratamento de câncer nessas regiões; (WU et al., 2025) sistemas de saúde fragmentados e atenção primária despreparada (BRAY et al., 2024; SUNG et al., 2021).

Estratégias para melhorar acesso equitativo incluem: (BADWELAN et al., 2023) negociações de preços e licenciamento voluntário para reduzir custos de fármacos em nesses países; (TAN et al., 2023) desenvolvimento de biossimilares que oferecem eficácia comparável a custos substancialmente reduzidos; (ZHOU et al., 2024) fortalecimento de sistemas de saúde através de investimento em infraestrutura, treinamento de profissionais de saúde e implementação de programas de rastreamento; (WU et al., 2025) cooperação internacional e transferência de tecnologia para capacitar países em desenvolvimento a produzir e administrar terapias avançadas localmente (BRAY et al., 2024; SUNG et al., 2021).

O futuro do manejo do CCEO provavelmente envolverá integração de múltiplas dimensões de informação e intervenção: (BADWELAN et al., 2023) caracterização molecular abrangente de tumores individuais através de análises multiômicas; (TAN et al., 2023) monitoramento dinâmico de evolução tumoral através de biópsia líquida seriada; (ZHOU et al., 2024) modulação simultânea de múltiplos aspectos da biologia tumoral (células tumorais, microambiente imune, metabolismo, microbiota); (WU et al., 2025) utilização de inteligência artificial para integração de dados complexos e otimização de decisões terapêuticas; (LIU et al., 2024) abordagens preventivas baseadas em identificação e intervenção em lesões pré-malignas e populações de alto risco (WANG et al., 2023; QIN; DONG; LI, 2025; PEKAREK et al., 2024; CHANG et al., 2022; KUMAR et al., 2025; BRAY et al., 2024; SUNG et al., 2021).

Manejo que particularmente deve atender a população mais carente, desenvolvendo abordagens diagnósticas e terapêuticas de baixo custo e baixa tecnologia que possam ser implementadas em contextos com recursos limitados, como: biomarcadores salivares não invasivos e ferramentas de diagnóstico para consulta especializada que representam abordagens promissoras para expandir acesso a diagnóstico precoce (WANG et al., 2023; QIN; DONG; LI, 2025).

Outro ponto importante é a compreensão crescente da interface entre microbiota oral, metabolismo e imunidade abre possibilidades para intervenções preventivas e terapêuticas baseadas em modulação de microbiota (ZHOU et al., 2024). A identificação de perfis de microbiota associados a risco aumentado de progressão maligna pode permitir estratificação de risco refinada e intervenções preventivas direcionadas (ZHOU et al., 2024).

Finalmente, o desenvolvimento de vacinas terapêuticas personalizadas baseadas em neoantígenos específicos de tumores individuais representaria uma fronteira promissora em imunoterapia oncológica. Tais vacinas, combinadas com inibidores de checkpoint imunológico, podem potencialmente induzir respostas imunes antitumorais robustas e duradouras, oferecendo perspectiva de controle de longo prazo ou mesmo cura para pacientes com doença avançada (TAN et al., 2023; WU et al., 2025).

4 CONCLUSÃO

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) continua a representar um desafio oncológico significativo, com abordagens terapêuticas multimodais baseadas em cirurgia, radioterapia, quimioterapia e emergentes como imunoterapia e terapias-alvo, sustentadas por evidências robustas de estudos randomizados, como KEYNOTE-048 e Bonner et al. (2006). A integração de biomarcadores moleculares, como EGFR, A3A e RRAS (Wu et al., 2025), e a compreensão do microambiente tumoral (TME) e microbiota oral (Zhou et al., 2024) permitem uma medicina de precisão, melhorando respostas terapêuticas e reduzindo recidivas. No entanto, fatores prognósticos como estadiamento tardio, invasão perineural e segundos tumores primários (SPTs) persistem, com RCTs como EUROSCAN e Khuri et al. (2006) destacando a cessação de fatores de risco como medida preventiva essencial.

Avanços em proteogenômica e imunoterapia oferecem perspectivas promissoras para personalização, mas desafios como resistência terapêutica e heterogeneidade tumoral demandam pesquisas contínuas. Recomenda-se a implementação de protocolos baseados em evidências, com ênfase em ensaios clínicos randomizados para validar novas combinações, como anti-PD-1 com inibidores de vias oncogênicas. Além disso, programas de vigilância intensiva e educação para cessação de hábitos nocivos são cruciais para melhorar a sobrevida global e qualidade de vida.



Futuramente, o desenvolvimento de vacinas contra HPV e terapias microbiômicas pode revolucionar o manejo, transformando o prognóstico reservado do CCEO em um cenário de controle sustentável.

REFERÊNCIAS

- BADWELAN, Mohammed; MUADDI, Hasan; AHMED, Abeer; LEE, Kyungjun T.; TRAN, Simon D. Oral Squamous Cell Carcinoma and Concomitant Primary Tumors, What Do We Know? A Review of the Literature. **Current Oncology**, v. 30, n. 4, p. 3721-3734, 2023.
- LI, Chenxi; DONG, Xiaodan; LI, Bo. Tumor microenvironment in oral squamous cell carcinoma. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 1485174, 2024.
- Muzaffar, Jamel; Bari, Shahla; Kirtane, Kedar; Chung, Christine H. Recent Advances and Future Directions in Clinical Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Cancers (Basel)**. 2021 Jan 18;13(2):338. doi: 10.3390/cancers13020338. PMID: 33477635; PMCID: PMC7831487.
- Norberg, Scott M; Hinrichs, Christian S. Advances in Adoptive Cell Therapy for Head and Neck Cancer. **Otolaryngol Clin North Am**. 2021 Aug;54(4):761-768. doi: 10.1016/j.otc.2021.05.001. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34116844.
- TAN, Yunhan; WANG, Zhihan; XU, Mengtong; LI, Bowen; HUANG, Zhao; QIN, Siyuan; NICE, Edouard C.; TANG, Jing; HUANG, Canhua. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. **International Journal of Oral Science**, v. 15, n. 44, 2023.
- WU, Chi-Sheng et al. Integrated multi-omics analyses of oral squamous cell carcinoma reveal precision patient stratification and personalized treatment strategies. **Cancer Letters**, v. 614, 217482, 2025.
- ZHOU, Jiaying et al. Tumor-colonized *Streptococcus mutans* metabolically reprograms tumor microenvironment and promotes oral squamous cell carcinoma. **Microbiome**, v. 12, n. 193, 2024.
- Burtneess, B., et al. (2019). Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 394(10212), 1915-1928.
- Bonner, J. A., et al. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 354(6), 567-578. (Atualização em 2010: *Journal of Clinical Oncology*, 28(18), 2906-2914).
- Bernier, J., et al. (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(19), 1945-1952.
- Cooper, J. S., et al. (2004). Long-term follow-up of the RTOG 9501/Intergroup 0115 trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(2), 357-363.
- Gillison, M. L., et al. (2019). Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(11), 1563-1575.
- Richardson, M. A., et al. (1994). Second primary tumors in head and neck cancer: the impact of site and pre-treatment characteristics. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 30(3), 561-569.



Khuri, F. R., et al. (2006). A randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(7), 441-450.

Haigentz, M., et al. (2016). PET/CT versus conventional imaging for detection of distant metastases in patients with head and neck cancer. *Cancer*, 122(10), 1545-1552.