



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MONOGRAFIA

Artigo de Revisão Bibliográfica

Carcinoma Verrucoso oral : Uma revisão bibliográfica “Oral Verrucous Carcinoma: a literature review”

Bianca Ferst Balbinot

Porto, 2024.

**“Nothing worth having comes
easy. Trust the process.”**
– Napz Cherub Pelazzo

AGRADECIMENTOS

À minha família que é a base de tudo, ao meu namorado pois sem ele nada disso seria possível, e aos meus amigos, tanto os daqui como aqueles que estão de longe torcendo por mim. Obrigada a todos pela paciência e suporte que me deram durante essa nova fase da vida cheia de mudanças e aprendizados.

Ao professor Filipe Poças de Almeida Coimbra por ter aceitado fazer parte dessa jornada comigo. Sou grata pelas orientações que foram me dadas, e também por ter confiado no meu trabalho.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral:	3
2.2 Objetivo específico:	3
2 MATERIAIS E MÉTODOS	4
3.1 Desenho experimental	4
3.2 Coleta de dados	4
3 RESULTADOS	6
4 DESENVOLVIMENTO	12
4.1 Conceito	12
4.2 Epidemiologia e etiopatologia	12
4.3 características clínicas	13
4.4 Características histopatológicas	14
4.5 Expressão imunohistoquímica	15
4.6 Diagnóstico e diagnósticos diferenciais	16
4.7 Tratamento e prognóstico	19
5 DISCUSSÃO	20
6 CONCLUSÃO	22
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos.....	5
Figura 2: Características clínicas do carcinoma verrucoso. Fonte: A (Alan et al., 2009). ¹ B (Kristofelc et al., 2023). ²	13
Figura 3: Infiltração de linfócitos na periferia das ilhas tumorais. Coloração com Hematoxilina-Eosina (H-E). Fonte: A (Candau-Alvarez et al., 2014). ³ B (Kristofec et al., 2023). ²	14
Figura 4: (A) Imunomarcção para p53 em carcinoma verrucoso, evidenciando mais de 30% das células tumorais com coloração positiva. (B) Imunomarcção para CD44v9 em carcinoma verrucoso, com coloração positiva nas células periféricas dos ninhos tumorais. (C) Imunomarcção para PCNA em carcinoma verrucoso, mostrando células coradas positivamente perto da membrana basal e paracentricamente em ninhos tumorais. Fonte: A, B e C (Ogawaa et al., 2004). ⁴	16

LISTA DE ABREVIATURAS:

CEC - Carcinoma Espinocelular

OVC - Carcinoma Verrucoso

HPV - Papilomavirus Humano

CK10 - Citoceratina 10

LVP-Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

HV – Hiperplasia Verrucosa

RESUMO

Introdução:

O Carcinoma Verrucoso é uma variante rara e bem diferenciada do carcinoma espinocelular e que representa 2-12% dos casos de câncer oral. Dentre as neoplasias malignas, o carcinoma espinocelular é o mais comum, se apresentando como um dos dez tipos de câncer mais prevalentes, tendo aumento significativo na taxa de novos casos entre 2000 e 2020. O câncer oral frequentemente é diagnosticado em estágio já avançado, o que prejudica o prognóstico. O carcinoma Verrucoso se distingue pelo desenvolvimento lento e capacidade de se tornar localmente agressivo se não tratado, enquanto as metástases regionais ou distantes são raras. Microscopicamente pode ser confundido com lesões benignas, distinguindo-se por extensões epiteliais profundas no tecido conjuntivo. Sua etiopatogenia está associada a fatores como álcool, tabaco e desequilíbrio da microbiota oral. A Cirurgia se mostra como mais eficaz.

Objetivo:

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre o carcinoma verrucoso na cavidade oral, abordando seu conceito, epidemiologia, etiopatogenia, características clínicas, imunohistoquímica, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico. Busca-se sintetizar as informações disponíveis para uma melhor compreensão e manejo do carcinoma verrucoso.

Materiais e métodos:

Foi conduzida uma revisão narrativa abrangente nas bases de dados PubMed® e Scopus, utilizando combinações de palavras-chave e operadores booleanos. A seleção de artigos não teve restrição temporal, priorizando textos completos em português e inglês. Também foram incluídas referências relevantes citadas nos artigos selecionados, visando assegurar uma revisão consistente e ampla.

Resultados:

A pesquisa utilizou 31 artigos, desses 7 foram obtidos através da pesquisa no PubMed® e 5 na base de dados SCOPUS e os outros 19 através das referências dos artigos selecionados devido a relevância do tema contido.

Desenvolvimento:

Descrito por Ackerman em 1948, o carcinoma Verrucoso é um subtipo de baixo Grau do CEC, com características clínicas e morfológicas distintas. Predomina em homens na quarta e sexta década de vida, sendo mais comum na cavida oral. A etiologia do Carcinoma Verrucoso é incerta, mas está fortemente associada ao tabagismo e etilismo, além de outros fatores. Clinicamente apresenta crescimento lento, superfície papilomatosa e coloração variando de esbranquiçada e acizentada, com baixa probabilidade de metástases. Histopatologicamente é bem diferenciado, com projeções filiformes do epitélio escamoso e pouca atipia celular. Biomarcadores como p53, Ki-67, MMP-2 e MMP-9 auxiliam na diferenciação do Carcinoma Verrucoso de lesões benignas. Diagnóstico diferencial se torna crucial para identificar essa lesão, depende da correlação dos achados histopatológicos da biopsia e história clínica. O tratamento dessa doença vai depender da extensão do tumor e da sua disseminação para os linfonodos, porém já sabe-se que a cirurgia é a terapia de primeira escolha.

Conclusão:

O carcinoma verrucoso é um subtipo raro do carcinoma espinocelular. O diagnóstico precoce da doença e a correta diferenciação de outras lesões fornece a correta conduta para que o tratamento escolhido tenha eficácia. A terapia cirúrgica é mais eficaz. A compreensão da etiopatogenia, das principais características clínicas e histopatológicas é fundamental para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma Verrucoso oral , diagnóstico diferencial, carcinoma espinocelular, câncer oral, neoplasia maligna.

ABSTRACT

Introduction:

Verrucous carcinoma is a rare and well-differentiated variant of squamous cell carcinoma (SCC), accounting for 2-12% of oral cancer cases. Among malignant neoplasms, SCC is the most common and ranks among the ten most prevalent types of cancer, with a significant increase in new cases from 2000 to 2020. Oral cancer is often diagnosed at an advanced stage, worsening the prognosis. Verrucous carcinoma is characterized by slow growth and potential for local aggression if untreated, while regional or distant metastases are rare. Microscopically, it can be confused with benign lesions but is distinguished by deep epithelial extensions into connective tissue. Its etiopathogenesis is associated with factors like alcohol, tobacco, and oral microbiota imbalance. Surgery is the most effective treatment.

Objective:

This study aims to conduct a comprehensive literature review on verrucous carcinoma in the oral cavity, covering its concept, epidemiology, etiopathogenesis, clinical characteristics, immunohistochemistry, differential diagnosis, treatment, and prognosis. The goal is to synthesize available information for better understanding and management of verrucous carcinoma.

Materials and Methods:

A comprehensive narrative review was conducted using PubMed® and Scopus databases, employing keyword combinations and Boolean operators. The selection of articles had no temporal restriction, prioritizing full texts in Portuguese and English. Relevant references cited in the selected articles were also included to ensure a consistent and comprehensive review.

Results:

The research utilized 31 articles, with 7 obtained from PubMed®, 5 from Scopus, and the remaining 19 through references in selected articles due to their relevance to the topic

Development:

Described by Ackerman in 1948, verrucous carcinoma is a low-grade SCC subtype with distinct clinical and morphological features. It predominantly affects men in their fourth to sixth decades of life and is more common in the oral cavity. The etiology of verrucous carcinoma is uncertain but strongly associated with smoking and alcohol consumption, among other factors. Clinically, it presents as a slow-growing lesion with a papillomatous surface and coloration ranging from whitish to grayish, with a low probability of metastasis. Histopathologically, it is well-differentiated, with filiform projections of squamous epithelium and minimal cellular atypia. Biomarkers such as p53, Ki-67, MMP-2, and MMP-9 aid in differentiating verrucous carcinoma from benign lesions. Differential diagnosis is crucial to identify this lesion, relying on the correlation of histopathological findings from biopsy and clinical history. The treatment of this disease depends on the extent of the tumor and its spread to lymph nodes, but surgery is known to be the primary therapy.

Conclusion:

Verrucous carcinoma is a rare and distinct variant of squamous cell carcinoma with unique clinical and histopathological features. Early diagnosis and correct differentiation from other benign lesions are essential for appropriate treatment. Surgery remains the most effective therapy, though understanding its etiopathogenesis and associated risk factors is crucial for improving patient prognosis and management.

Keywords: Oral verrucous carcinoma, differential diagnosis, squamous cell carcinoma, oral cancer, malignant neoplasm

1 INTRODUÇÃO

Entre as neoplasias malignas, o carcinoma espinocelular (CEC) é a mais comum (>90% dos casos) e é visto como um problema de saúde pública⁵ que está entre os 10 tipos de câncer mais prevalentes na população. Estima-se que tenha ocorrido um aumento de 50% na taxa de novos casos de câncer entre 2000 e 2020. Com frequência o câncer oral é diagnosticado já em um estágio avançado o que contribui para um pior prognóstico da doença.⁶

O carcinoma espinocelular possui subtipos histológicos distintos sendo os principais: carcinoma espinocelular convencional, carcinoma verrucoso e carcinoma espinocelular basalóide, carcinoma adenoescamoso e carcinoma de células fusiformes.⁶ O carcinoma verrucoso (OVC) compreende entre 2-12% dos casos com uma taxa de 50% de sobrevida ao longo de 5 anos⁷ com predileção pelo sexo masculino ao longo da sexta década de vida, e destaca-se por seu desenvolvimento lento e gradual com capacidade de se tornar agressivo localmente se não tratado corretamente. Sua capacidade de metástases regionais ou distantes podem acontecer, porém são raras.⁴

Microscopicamente o OVC pode ser confundido, do ponto de vista histológico, com hiperplasia pseudoepiteliomatosa ou outras lesões epiteliais papilares benignas. O que as diferencia são extensões epiteliais profundas no tecido conjuntivo subjacente, a qual caracteriza o OVC e a distingue da hiperplasia verrucosa. Clinicamente essas duas condições são indistinguíveis e podem coexistir em um único paciente.⁸ A etiopatogenia do Carcinoma Verrucoso permanece em parte desconhecida, mas está vinculada com fatores como uso do álcool, tabaco e agentes irritantes à mucosa oral, como mastigação de noz de areca. O uso de próteses orais mal ajustadas, má higiene bucal e cicatrizes provenientes de lesões passadas também foram identificadas como fatores de risco. Evidências apontam também o desequilíbrio da microbiota oral tendo influência na etiologia do câncer, desencadeando ativação de carcinógenos relacionados ao álcool e tabaco localmente, contribuindo consequentemente para instauração de inflamação crônica de maneira sistêmica.⁹

As opções de tratamento para essa neoplasia são classificadas como cirúrgica, radioterápica, quimioterápica e terapia combinada. Dentre elas, a cirurgia é relatada como tratamento mais eficaz e preferido. Entretanto, o tratamento varia de acordo com o tamanho da lesão e o comprometimento ósseo. Em casos em que haja envolvimento ósseo a modalidade terapêutica mais adotada se torna a radioterápica.¹⁰

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Realizar uma revisão abrangente da literatura sobre o carcinoma verrucoso na cavidade oral, abordando seus aspectos conceituais, epidemiológicos, etiopatogênicos, clínicos, histopatológicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos, com o intuito de fornecer uma visão detalhada e atualizada dessa neoplasia, contribuindo para o aprimoramento do conhecimento e prática clínica de profissionais da saúde.

2.2 Objetivo específico:

Analisar as características clínicas e histopatológicos do carcinoma verrucoso, destacando suas diferenças em relação a outras lesões benignas e malignas da cavidade oral, a fim de aprimorar o diagnóstico diferencial dessa neoplasia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho experimental

Revisão de literatura narrativa de forma abrangente sobre carcinoma verrucosa na cavidade oral abordando os seguintes tópicos: conceito, epidemiologia, etiopatogenia, características clínicas e histopatológicas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, opções de tratamento e prognóstico a fim de oferecer uma compreensão ampla para aprimorar o conhecimento e a prática clínica de médicos dentistas e outros profissionais da saúde.

3.2 Coleta de dados

A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados PubMed® e Scopus. O estudo se caracteriza como estudo exploratório narrativo. Para pesquisa utilizou-se três combinações de palavras-chave e diferentes estratégias em cada base de dados, assim como também se fez uso os operadores booleanos. Na base de dados PubMed® utilizou-se as combinações: (((*“oral verrucous carcinoma”*)) OR ((*“Ackerman’s tumor”*))) AND ((*“tongue”*)); (((*“oral verrucous carcinoma”*)) OR ((*“Ackerman’s tumor”*))) AND ((*“diagnostic”*)); (((*“oral verrucous carcinoma”*)) OR ((*“Ackerman’s tumor”*))) AND ((*“oral cavity”*)) e na SCOPUS: (*“oral verrucous carcinoma”*) OR (*“Ackerman’s tumor”*) AND (*“tongue”*); (*“oral verrucous carcinoma”*) OR (*“Ackerman’s tumor”*) AND (*“diagnostic”*); (*“oral verrucous carcinoma”*) OR (*“Ackerman’s tumor”*) AND (*“oral cavity”*). Não houve restrição de período temporal para a inclusão dos artigos, pois o objetivo é realizar uma análise abrangente do conteúdo acadêmico disponível sobre o tema, visando obter uma compreensão ampla e completa. Os resultados foram primeiramente filtrados com base nos títulos dos artigos, priorizando-se aqueles que pareciam ter maior relevância para a pesquisa. Os artigos selecionados foram restritos aos idiomas português e inglês, e apenas artigos que possuíam texto completo e gratuito na íntegra. A pesquisa foi ampliada para incluir referências interessantes encontradas nos artigos selecionados, a fim de garantir uma revisão consistente da literatura.

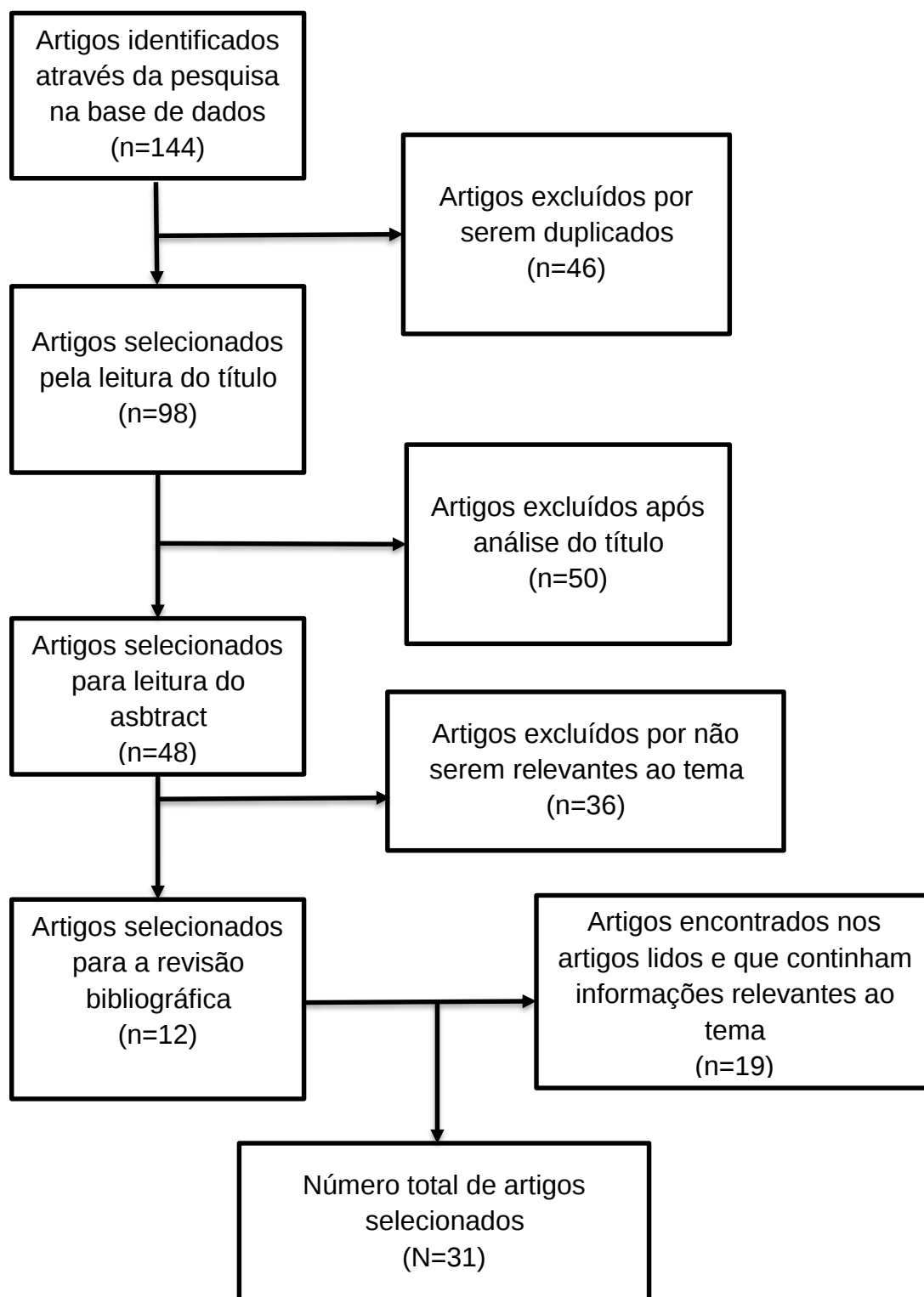


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos.

É apresentado na tabela 1, 2 e 3 a seguir, uma síntese dos artigos utilizados.

3 RESULTADOS

Tabela 1 – Seleção de artigos obtida na base de dados PUBMED				
Palavras Chave	Número de artigos	Número de artigos selecionados	Ano	Artigo selecionado pela relevância
(((“oral verrucous carcinoma”)) OR (“ackerman's tumor”))) AND (“tongue”))	5	3	2013	Oral verrucous carcinoma arising from lichen planus and esophageal squamous cell carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis-hyperinsulinemia and malignant transformation: A case report
			1985	Oral verrucous carcinoma
			2003	Surgical treatment of oral verrucous carcinoma
(((“oral verrucous carcinoma”)) OR (“ackerman's tumor”))) AND (“diagnostic”))	17	3	2019	Verrucous carcinoma: A clinicopathological study.
			2017	Biomarkers in Oral Verrucous Carcinoma: A Systematic Review
			2007	Comparative study of the expression of p53, Ki67, E-cadherin and MMP-1 in verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the oral cavity

(((("oral verrucous carcinoma")) OR (("ackerman's tumor")))) AND ("oral cavity")	36	1	2023	Oral verrucous carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge
--	----	---	------	--

Tabela 1. *Síntese dos artigos utilizados através da base de dados **Pubmed**.*

Tabela 2 – Seleção de artigos obtida na base de dados SCOPUS				
Palavras Chave	Número de artigos	Número de artigos selecionados	Ano	Artigo selecionado pela relevância
("oral verrucous carcinoma") OR ("ackerman's tumor") AND ("tongue")	12	1	2018	. A population-based analysis of verrucous carcinoma of the oral cavity
("oral verrucous carcinoma") OR ("ackerman's tumor") AND ("diagnostic")	21	1	2016	Oral verrucous carcinoma: From multifactorial etiology to diverse treatment regimens
("oral verrucous carcinoma") OR ("ackerman's tumor") AND ("oral cavity")	53	3	2009	Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases
			2021	Oral verrucous carcinoma manifesting as proliferative verrucous leukoplakia.
			1976	Verrucous carcinoma of the oral cavity treated with Bleomycin

Tabela 2. Síntese dos artigos utilizados através da base de dados **SCOPUS**.

Número de artigos selecionados	Ano	Nome do Autor	Artigo selecionado pela relevância
19	2001	Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, et al.	National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome
	2022	Muller, S., Tilakaratne, W.M.	Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue
	2022	U. Alkan, G. Bachar, Y. Nachalon et al.	Proliferative verrucous leukoplakia: a clinicopathological comparative study
	2016	Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-Garcia M,	The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study
	2019	Hilal Alan, Serkan Agacayak, Gulten Kavak	Verrucous carcinoma and squamous cell papilloma of the oral cavity: Report of two cases and review of literature

19	2021	Lester D. R. Thompson, Sarah G. Fitzpatrick	Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting”
	2012	D. Mehrotra ^a , M. Goel ^b , S. Kumar ^c .	Oral verrucous lesions: Controversies in diagnosis and management
	2009	A. Martorell- Calatayud, ^a R. Botella- Estrada, ^a J.V. Bagán- Sebastián	“Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach”
	2007	Pereira MC, Oliveira DT, Landman G et al.	Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: prognostic relevance”
	2014	Ricardo J. Padilla, DDS, and Valerie A. Murrah.	Carcinoma cuniculatum of the oral mucosa: a potentially underdiagnosed entity in the absence of clinical correlation”
	2014	Manar Samman, Henry Wood, PhD, Caroline Conway et al.	“Next-generation sequencing analysis for detecting human papillomavirus in oral verrucous carcinoma”
	2022	Singh AK, Mishra N, Pandey A et al.	Autoreconstruction of the tongue in case of extensive verrucous carcinoma

19	2018	TSC Wong, D Wiesenfeld.	Oral Cancer
	2013	Lemos Junior, Celso Augusto Torres-Pereira,	Câncer de boca baseado em evidências científicas
	1980	Shear M, Pindborg JJ	Verrucous hyperplasia of the oral mucosa
	2023	Ryland Richards1 · Shweta Agarwal	Atypical Squamous Verrucous Lesions of the Oral Cavity: Challenges in Interpretation of Small Incisional Biopsies
	2010	Kolokythas, Antonia Rogers, Thomas M. Miloró, Michael	Hybrid verrucous squamous carcinoma of the oral cavity: Treatment considerations based on a critical review of the literature
	1983	Slootweg, Pieter J. Müller, Hellmuth Narayan Biswal	Verrucous hyperplasia or verrucous carcinoma. An analysis of 27 patients
	2014	A Candau- Alvarez, A. Dean-Ferrer, F. Alamillos – Granados et al.	Verrucous carcinoma of the oral mucosa: An epidemiological and follow-up study of patients treated with surgery in 5 last years

Tabela 3. Síntese dos artigos utilizados com pesquisa manual através das referências dos artigos encontrados nas bases de dados.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Conceito

O Carcinoma verrucoso é um subtipo raro de carcinoma espinocelular (CEC), também conhecido como tumor de Ackerman's. Foi descrito por Ackerman pela primeira vez em 1948.^{4,7} Esta variante apresenta características morfológicas e clínicas distintas, classificando-o como uma forma de baixo grau do CEC⁸ podendo corresponder de 2-12% dos casos.⁶ Antes da década de 1970 o OVC também era nomeado como Verrucose Florida Oral, Verruca Acuminata, Carcinoma de Células Escamosas Verrucoso, Papilomatose Florida Oral e Papilomatoses Mucosa.⁷

4.2 Epidemiologia e etiopatologia

Entre o ano de sua descoberta (1948 e 1982) já haviam sido diagnosticados mais de 400 carcinomas verrucosos.⁷ O perfil epidemiológico indica uma predominância entre homens na quarta a sexta década de vida, com ocorrências mais comuns na cavidade oral especificamente na língua, crista alveolar e mucosa bucal ou laringe.¹⁰

A etiologia desse tumor permanece incerta. No entanto, assim como o carcinoma espinocelular, parece estar fortemente associado ao tabagismo e etilismo.^{6,11} Além disso, sugerem uma associação com anormalidades da mucosa adjacente.² Nesse sentido, haveria uma transformação maligna de lesões benignas ou potencialmente malignas, tais como líquen plano ou leucoplasias. Não obstante, há possibilidade de associação à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), principalmente os tipos 6, 11, 16 e 18^{12,13}, pois determinadas variantes podem causar a anulação do gene supressor do tumor relativo a patogênese do OVC.¹¹

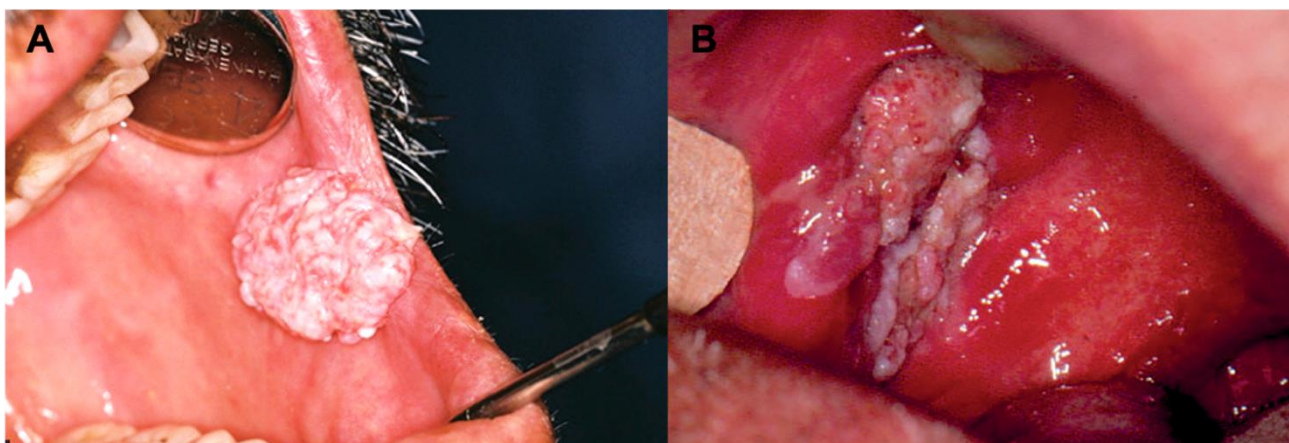
Com relação à carcinogênese, o desenvolvimento desta neoplasia se deve à associação da predisposição genética e das influências ambientais. Os marcadores moleculares estudados com relação ao OVC que podem contribuir na diferenciação com CEC são: p53, Ki-67, ciclina-B1 e ciclina-D1, porém alguns ainda são considerados controversos (Ciclina-D1 e PCNA) devido a tendência de invasão local.¹³ Em comparação com o CEC convencional, o Ki-67 apresenta menores níveis de expressão.²

4.3 características clínicas

Na cavidade bucal, os sítios mais acometidos pelo carcinoma verrucoso são a mucosa bucal, a gengiva e a língua.¹⁰ Caracteriza-se como tumor exofítico de crescimento lento, superfície papilomatosa descrito como aspecto de couve-flor, superfície verrucosa e coloração variando de esbranquiçada a acinzentada⁶ (Figura 2), podendo ou não haver reabsorção óssea.¹⁴ Embora a principal característica deste tumor seja a superfície esbranquiçada e hiperqueratótica, também pode apresentar áreas eritematosas associadas.⁷

O tumor tem um crescimento gradual, caracterizado por uma alta capacidade de invadir tecidos circundantes, embora apresente um risco relativamente baixo de metastatizar¹¹. Apesar do padrão de crescimento lento, este tumor pode atingir grandes proporções. Mesmo em estágios avançados, geralmente não apresenta metástases regionais ou a distância. Pode haver presença de linfadenopatia, no entanto ela é mais frequentemente associada a uma reação reacional secundária ao tumor, não sendo um linfonodo metastático.²

Figura 2 – Características clínicas do carcinoma verrucoso.



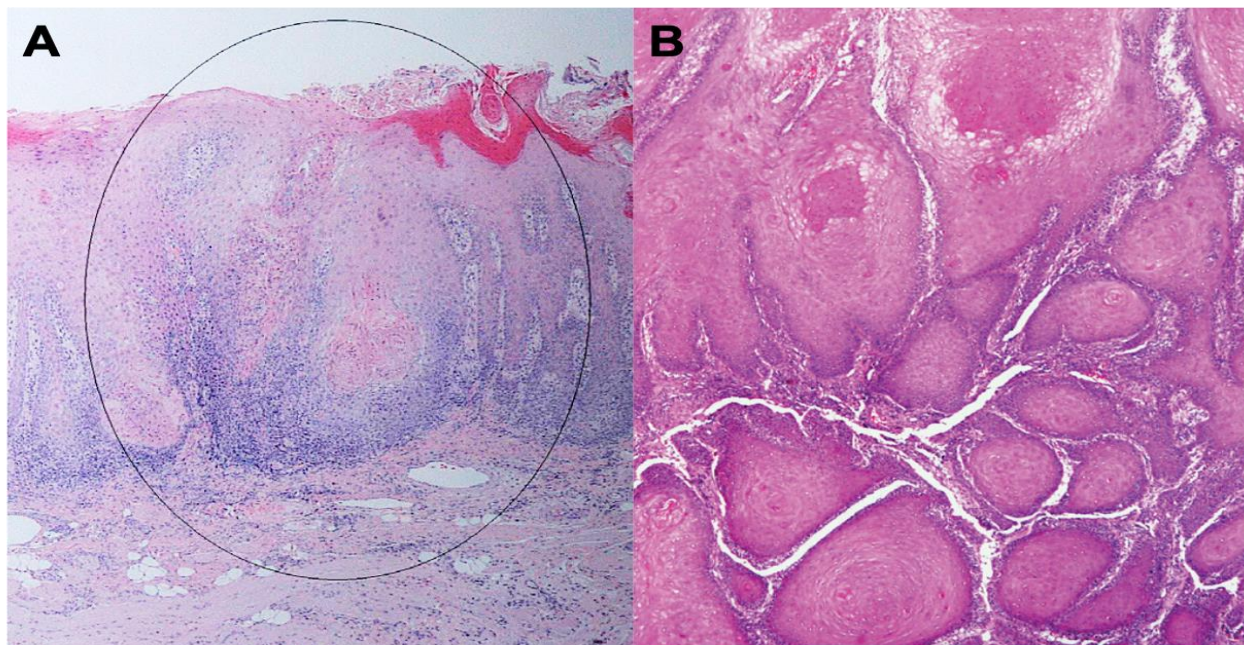
Fonte: **A** (Alan *et al.*, 2009). **B** (Kristofelc *et al.*, 2023).

4.4 Características histopatológicas

O carcinoma verrucoso é a variante mais bem diferenciada com relação ao CEC convencional (Figura 3).^{3,6} Os achados histopatológicos do OVC mostram alterações epiteliais: projeções filiformes do epitélio escamoso ceratinizado; hiperplasia epitelial, extensões epiteliais com projeções epiteliais no tecido conjuntivo; poucas células atípicas e padrão de crescimento infiltrativo escasso; invaginações superficiais profundas, as quais são preenchidas com ceratina.^{2,6} O tecido epitelial é recoberto com orto e paraceratina. O padrão de crescimento é exofítico, geralmente a membrana basal do epitélio permanece intacta, o que difere das características principais do CEC, o qual tem proliferação celular atípica de forma endofítica.¹⁵

Essas características dificultam o diagnóstico, na maioria dos casos, pois pode confundir com lesões benignas, principalmente com papiloma escamoso e hiperplasia verrucosa, quando realizado biópsias incisionais.⁷ Em estágios mais avançados, pode haver mais pleomorfismo celular, atipias e envolvimento de glândulas salivares, ossos e tecido muscular.⁶

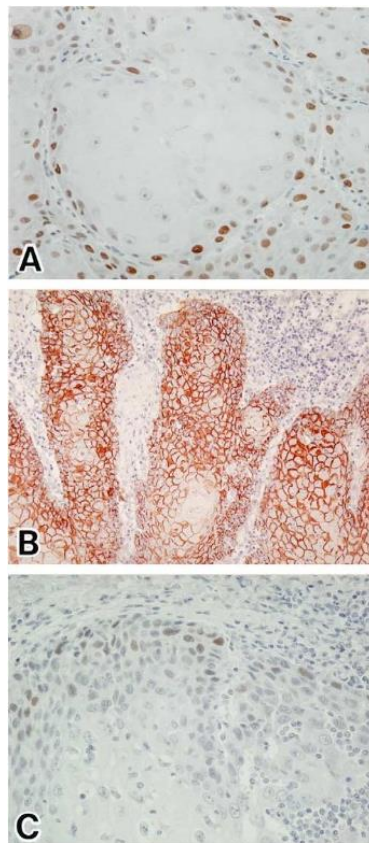
Figura 3 - As células epiteliais escamosas do carcinoma verrucoso não apresentavam um caráter atípico definido, mas exibiam processos de rete que se projetavam em direção à área subepitelial. Observou-se infiltração de linfócitos na periferia das ilhas tumorais. Coloração com Hematoxilina-Eosina (H-E). Fonte: **A** (Candau-Alvarez *et al.*, 2014). **B** (Kristofec *et al.*, 2023.)



4.5 Expressão imunohistoquímica

Os biomarcadores desempenham papel crucial no diagnóstico de algumas condições de saúde, sendo um deles o câncer. Sepanta Hosseinpoure et al.¹⁷ avaliou 26 artigos que mostram que os biomarcadores como citoceratina 10 (CK10) está relacionada a diferenciação epitelial e pode ajudar o patologista a diferenciar o OVC de lesões benignas. Além disso, os marcadores biológicos relacionados a proliferação celular como p53 localiza-se próximos às células basais e partes microinvasivas enquanto e ki67¹⁶ está entre as células basais e nas áreas microinvasivas. Quanto aos biomarcadores associados a superfície celular e a matriz extracelular estão as metaloproteinases de matriz (MMP)-2 e -9 (estas enzimas estão envolvidas na degradação da matriz extracelular e são associadas a invasão tumoral, sendo uteis na distinção do CV e CEC) e o CD68 (Esses marcadores estão associados à angiogênese e inflamação, respectivamente, e podem ser úteis na diferenciação entre OVC e CEC). Biomarcadores como ciclina-D1, laminina-332, PCNA, Moesina a MMP-2 e a MMP-9 podem auxiliar na diferenciação do CV e CEC.¹⁷ Imagens histológicas mostrando positividade para p53, CD44v9 e PCNA (Figura 4).

Figura 4 - (A) Imunomarcacão para p53 em carcinoma verrucoso, evidenciando mais de 30% das células tumorais com coloração positiva. **(B)** Imunomarcacão para CD44v9 em carcinoma verrucoso, com coloração positiva nas células periféricas dos ninhos tumorais. **(C)** Imunomarcacão para PCNA em carcinoma verrucoso, mostrando células coradas positivamente perto da membrana basal e paracentricamente em ninhos tumorais.



Fonte: Ogawaa *et al.*, 2004.

4.6 Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

A aparência benigna da lesão, atribuída ao seu crescimento exofítico com uma superfície papilar, pode levar a um diagnóstico incorreto, o diagnóstico diferencial deve incluir lesões de aparência semelhante, como hiperplasia verrucosa, papiloma, leucoplasia verrucosa proliferativa, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, CEC, candidíase crônica e condiloma acuminado.^{1,8}

O principal diagnóstico diferencial é a hiperplasia verrucosa, a qual se assemelha clínica e histologicamente ao carcinoma verrucoso. Ainda, alguns patologistas comentam que pode haver características histológicas da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) ou outras lesões na periferia do fragmento removido por biópsia incisional, sugerindo uma transformação maligna de outras lesões pré-existentes ou, até mesmo, lesões coexistentes.^{2,8}

A Localização do epitélio espessado se torna crucial no diagnóstico diferencial da Hiperplasia Verrucosa e OVC, pois na hiperplasia a maior parte deste fica acima do epitélio normal adjacente enquanto o CV exhibe um padrão de crescimento celular descendente com cristas rete e retração do epitélio normal até o tecido conjuntivo subjacente.¹⁸ No entanto, as características histopatológicas também podem mimetizar lesões benignas, apresentando desafios diagnósticos. A correta interpretação dos achados histopatológicos depende também da proximidade com o cirurgião que realizou o procedimento em fornecer informações clínicas relevantes para melhor avaliação do caso.⁶ Assim, o patologista precisa correlacionar com a história clínica, como o tamanho e características da lesão, presença de fatores de risco e, muitas vezes, é necessário mais de uma biópsia para estabelecer o diagnóstico final. A dificuldade em estabelecer o diagnóstico em biópsias parciais é frequente, o que atrasa o tratamento e está mais associado com metástases regionais.^{2,19} Preconiza-se biópsias retiradas das margens do tumor, pois otimiza-se a diferenciação da hiperplasia verrucosa (HV) do carcinoma verrucoso, uma vez que na HV os epitélios hiperplásicos se apresentam superficiais ao epitélio normal, já no CV os processos verrucosos são superficiais com amplas cristas em “rete” que se estendem para o conjuntivo mais profundamente que o epitélio normal.²⁰

O tempo estimado entre os primeiros sintomas e a consulta com especialista pode variar de 03 semanas há 10 anos, sendo que em alguns casos, os pacientes apresentam lesões prévias compatíveis com leucoplasia, inclusive diagnóstico histopatológico com ausência ou presença de atipias celulares.⁷

O papiloma escamoso representa um diagnóstico diferencial para o carcinoma verrucoso, geralmente manifestando-se entre os 30 e os 50 anos de idade, com ocorrências em alguns casos mesmo antes dos 10 anos, perfazendo cerca de 8% de todos os tumores orais em crianças. Ocorrem de forma mais frequente no palato,

lábios, mucosa bucal, gengiva e língua, podendo afetar qualquer parte da cavidade oral.¹

Histologicamente o papiloma escamoso apresenta projeções longas e finas, que parecem com dedos, os quais projetam-se acima da superfície mucosa com revestimento de tecido escamoso estratificado contendo tecido conjuntivo central enquanto CV apresenta proliferação epitelial com crescimento descendente do epitelial para o conjuntivo, sem um padrão de caráter de invasão verdadeira, com epitélio diferenciado, pouca atividade mitótica, e espaços semelhantes a fissuras revestidos por espessa camada paraqueratina que se estendem para dentro da lesão, sendo esse revestimento nas fissuras característica importante do OVC, além da projeção de extensões epiteliais que projetam-se para tecido conjuntivo subjacente.^{1,6}

Há relatos da coexistência de foco de CEC em CV, o que a denomina como OVC híbrido. Slootweg²⁰ relata que a transformação anaplásica do tumor atribui-se a existência sincrônica de CEC. Os manejos das duas lesões são diferentes, as duas necessitam de excisão de margens adequadas, porém na OVC não se faz necessário a depuração linfática regional. O tratamento padrão para OVC envolve ressecção cirúrgica com margens amplas, seguida de radioterapia, se necessário. No entanto, a gestão do Carcinoma Verrucoso híbrido é menos clara, pois requer um equilíbrio entre a abordagem agressiva necessária para o Carcinoma Convencional e a estratégia mais conservadora adequada para o CV.²¹

Em estudo de CV híbrido relatado por Kolokythas et al.²¹ relatou-se que o tratamento do mesmo é desafiador devido à falta de diretrizes universais. A radiografia panorâmica no diagnóstico do caso foi útil, mas limitada na avaliação da extensão da invasão óssea.

4.7 Tratamento e prognóstico

O tratamento proposto depende da extensão do tumor e da disseminação para linfonodos. Embora esse tumor possa exibir invasividade local, geralmente não se metastiza para linfonodos regionais ou sítios distantes.² O tratamento cirúrgico é a terapêutica de escolha na maioria dos casos e parece mostrar uma melhor sobrevida global. Walvekar et al.²², estudaram 101 casos de carcinoma verrucoso oral e encontraram excelente prognóstico com manejo cirúrgico. Enfatiza-se a ressecção cirúrgica com margens. No entanto, pode apresentar recidivas e requerer terapêuticas adjuvantes como radioterapia e/ou quimioterapia.⁷ Não obstante, as recidivas dessa doença podem estar associadas ao campo de cancerização devido a presença de outras lesões potencialmente malignas presentes de forma síncrona ao diagnóstico de carcinoma verrucoso.²²

O OVC é menos radiosensível em comparação com o CEC. Sendo assim, a indicação de radioterapia é controversa devido ao potencial de transformação anaplásica, a qual pode ocorrer em 10%-30% dos casos, porém sem qualquer impedimento quanto ao seu uso. A quimioterapia também pode ser indicada para o tratamento do OVC como neoadjuvante ou adjuvante ao tratamento cirúrgico já que há chances de invasão local, sendo o metotrexato e a capecitabina são os medicamentos intra-arteriais desejáveis para o tratamento de COV.¹³ A Bleomicina (um fármaco com efeito antitumoral) pode ser usado quando o tumor já se apresenta extenso e a cirurgia se mostra já inviável, pois essa medicação aparenta ter efeitos paliativos, apesar dos efeitos colaterais geralmente reversíveis e do risco mínimo de toxicidade sanguínea ou da medula óssea. O fármaco pode ser usado sozinho, porém já vem sendo usado em conjunto com a radiação para que haja melhores resultados.²³

Se o tumor for positivo para CD44v9, isso indica um baixo risco de metástase local e sugere a cirurgia como o melhor tratamento.⁴ O OVC tem um melhor prognóstico que o CEC e apresenta altas taxas de sobrevida em 05 anos (mais de 77%). Por outro lado, fatores como idade e estágios avançados parecem piorar a taxa de sobrevida com relação à doença.¹⁰

5 DISCUSSÃO

Estudos mostram a progressão de leucoplasias e líquen plano para carcinoma verrucoso. Garcia-Pola et al.²⁴ documentaram casos de leucoplasia verrucosa proliferativa evoluindo clinicamente a partir de líquen plano oral e progredindo malignamente a partir da leucoplasia proliferativa verrucosa (PVL). Um estudo retrospectivo de Alkan et al.,²⁵ mostrou 40% de transformação maligna da leucoplasia verrucosa proliferativa em carcinoma verrucoso. Além disso, Nagao e Sata²⁶ apresentam um caso de carcinoma verrucoso oral decorrente de líquen plano oral. Não obstante, no estudo de Walvekar et al.²² confirmou a associação de leucoplasias ou fibrose submucosa com OVC.

O carcinoma verrucoso pode se assemelhar clínica e histologicamente a outras lesões^{8,13} uma delas é a hiperplasia verrucosa oral, caracterizada como placa branca extensa e exofítica, com superfície verrucosa. Essa lesão acomete com mais frequência a mucosa jugal, língua e lábios. Elas podem ser diferenciadas morfológicamente na comparação da relação tecido epitelial-conjuntivo, pois no carcinoma verrucoso pode haver infiltração da lâmina própria. Ainda, pode ser realizado exame de imunohistoquímica para confirmação diagnóstica, sendo os principais marcadores: CD34 e actinina.¹³

Outro importante diagnóstico diferencial é o papiloma escamoso.^{8,13} A aparência clínica do CV com o papiloma é bastante semelhante, apresentando superfície exofítica e papilífera. No entanto, o papiloma escamoso não costuma atingir grandes proporções. O diagnóstico histopatológico pode ser desafiador quando analisado em biópsias incisionais, mas ainda é possível diferenciar as duas lesões histologicamente. Uma vez que o papiloma escamoso apresenta projeções epiteliais mais finas e coilócitos.¹³ A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é descrita como a entidade mais agressiva dentre as leucoplasias, apresentando altas taxas de transformação maligna. Essas lesões costumam aparecer em diversos sítios da cavidade bucal de forma disseminada, acometendo pacientes, inclusive, sem fatores de risco, com predileção por mulheres na sexta década de vida⁸. As características clínicas da LVP podem ser bastante semelhantes ao carcinoma verrucoso quando no aspecto de placas brancas, espessas e de superfície

verrucosa. No entanto, ela pode manifestar-se de outras formas como placas brancas lisas e lesões eritematosas ou ulceradas.²⁷ A relação da LVP com a infecção por HPV tem sido

estudada, principalmente a associação aos tipos de maior potencial oncogênico (16 e 18).²⁸ Com relação ao OVC, não há uma relação bem descrita referente ao papilomavírus humano.²⁹

O carcinoma espinocelular é um diagnóstico que deve ser levado em consideração, principalmente por ser a neoplasia maligna mais comum em cavidade bucal. No entanto, as características clínicas podem ser um pouco distintas, uma vez que, o carcinoma espinocelular geralmente caracteriza-se como uma úlcera de crescimento infiltrativo e o carcinoma verrucoso por um crescimento nodular exofítico.^{6,30} Alguns marcadores podem ser utilizados para diferenciar os dois tipos de tumores, são estes: ciclina-D1, laminina-332, PCNA, Moesina a MMP-2 e a MMP-9.¹³

Dentre os sítios afetados, a língua aparece como um órgão muscular que pode ser comprometido pelo OVC. Ela é responsável pela fala, deglutição e sensações gerais e especiais. Dependendo da extensão afetada é necessário a glossectomia deste órgão, o que prejudica a qualidade de vida do indivíduo quando comparada a excisão de qualquer outra estrutura na cavidade bucal. A reconstrução desse órgão é relatada por Singh³¹ que descreve dois métodos de reconstrução para defeitos na língua anterior e média: o retalho de língua deslizante de base posterior e o retalho em ilha de base de língua. Enquanto o primeiro envolve a mobilização e avanço de toda a hemilíngua posterior, o segundo é baseado na artéria dorsal lingual e transfere apenas uma quantidade suficiente de tecido. Isso resulta em um retalho com menor volume e maior mobilidade. Para minimizar a deformação da língua, o tamanho do retalho em ilha deve ser projetado para ser 1 cm menor que o defeito. Após a elevação do retalho em ilha, o fechamento primário da área doadora pode ser alcançado.³¹

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, o carcinoma verrucoso (OVC) representa um subtipo distinto de carcinoma espinocelular (CEC) com características clínicas e histopatológicas únicas. Apesar de constituir uma pequena porcentagem dos cânceres orais, sua natureza de crescimento lento e potencial de agressividade local representam desafios no diagnóstico e tratamento. A etiologia do OVC ainda não é completamente compreendida, embora fatores como o uso de tabaco, consumo de álcool e desequilíbrio da microbiota oral tenham sido implicados.

Do ponto de vista histológico, o OVC pode se assemelhar a lesões benignas, exigindo uma avaliação cuidadosa e correlação com os achados clínicos para um diagnóstico preciso. Marcadores imunohistoquímicos como p53, Ki-67, MMP-2 e MMP-9 auxiliam na diferenciação de lesões benignas, facilitando decisões de tratamento adequadas.

As modalidades de tratamento para o OVC incluem excisão cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, sendo a cirurgia a opção preferida na maioria dos casos. No entanto, a escolha do tratamento depende do tamanho do tumor, extensão e envolvimento de estruturas adjacentes. O prognóstico para o OVC é geralmente favorável, com altas taxas de sobrevivência em cinco anos, especialmente quando diagnosticado e tratado prontamente.

Além disso, o potencial de transformação de lesões pré-cancerosas como leucoplasia e líquen plano para OVC destaca a importância da detecção precoce e intervenção. O diagnóstico diferencial com outras lesões orais, como hiperplasia verrucosa, papiloma escamoso e leucoplasia verrucosa proliferativa, é crucial para o manejo adequado.

Nos casos em que é necessária ressecção cirúrgica extensa, como no caso do sítio acometido ser a língua, técnicas de reconstrução desempenham um papel importante e significativo na restauração da função oral e estética, apesar dos desafios potenciais.

Em resumo, esta revisão fornece uma visão abrangente do CV, abrangendo sua epidemiologia, etiopatogenia, características clínicas e histopatológicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Esforços contínuos de pesquisa voltados para elucidar os mecanismos subjacentes e refinar abordagens diagnósticas e terapêuticas são essenciais para melhorar explicar os resultados em pacientes com OVC.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;9(3):453–6.
2. Kristofelc N, Zidar N, Strojjan P. Oral verrucous carcinoma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Radiol Oncol*. 2023;57(1):1–11.
3. Candau-Alvarez A, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados FJ, Heredero Jung S, García-García B, Ruiz-Masera JJ, et al. 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 y Cir Bucal*. 2014;19(5):e506–11.
4. Ogawa A, Fukuta Y, Nakajima T, Kanno SM, Obara A, Nakamura K, et al. Treatment results of oral verrucous carcinoma and its biological behavior. *Oral Oncol*. 2004;40(8):793–7.
5. Lemos Junior CA, Torres-Pereira CC, Biazevic GMH, Pinto Júnior D dos S, Nunes FD. Câncer de boca baseado em evidências científicas Oral cancer based on scientific evidences. *Rev assoc paul ciR dent*. 2013;67(3):178–86.
6. Pereira MC, Oliveira DT, Landman G, Kowalski LP. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: Prognostic relevance. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2007;73(4):339–44.
7. Tornes K. Oral verrucous carcinoma. *Int J Oral Surg*. 1985;14(6):485–92.
8. Mehrotra D, Goel M, Kumar S, Pandey R, Ram H. Oral verrucous lesions: Controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2012;2(3):163–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.10.006>
9. Kang CJ, Chang JTC, Chen TM, Chen IH, Liao CT. Surgical Treatment of Oral Verrucous Carcinoma. *Chang Gung Med J*. 2003;26(11):807–12.
10. Alonso JE, Kuan EC, Arshi A, St. John MA. A population-based analysis of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Laryngoscope*. 2018;128(2):393–7.
11. Narayan Biswal B, Narayan Das S, Kumar Das B, Rath R. Alteration of cellular metabolism in cancer cells and its therapeutic. *J oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(3):244–51.
12. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al.

- National survey of head and neck verrucous carcinoma: Patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*. 2001;92(1):110–20.
13. 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;49(1):59–73.
 14. Muller S, Tilakaratne WM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022;16(1):54–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>
 15. Padilla RJ, Murrah VA. Carcinoma cuniculatum of the oral mucosa: A potentially underdiagnosed entity in the absence of clinical correlation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;118(6):684–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.08.011>
 16. Klieb HBE, Raphael SJ. Comparative Study of the Expression of p53, Ki67, E-cadherin and MMP-1 in Verrucous Hyperplasia and Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2007;1(2):118–22.
 17. Hosseinpour S, Mashhadiabbas F, Ahsaie MG. Diagnostic Biomarkers in Oral Verrucous Carcinoma: A Systematic Review. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2017;23(1):19–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-016-0150-x>
 17. Hosseinpour S, Mashhadiabbas F, Ahsaie MG. Diagnostic Biomarkers in Oral Verrucous Carcinoma: A Systematic Review. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2017;23(1):19–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-016-0150-x>
 18. Shear M, Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980;46(8):1855–62.
 19. Richards R, Agarwal S. Atypical Squamous Verrucous Lesions of the Oral Cavity: Challenges in Interpretation of Small Incisional Biopsies. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2023;17(3):607–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-023-01558-6>

20. Slootweg PJ, Müller H. Verrucous hyperplasia or verrucous carcinoma. An analysis of 27 patients. *J Maxillofac Surg*. 1983;11(C):13–9.
21. Kolokythas A, Rogers TM, Miloro M, Candau A. Hybrid verrucous squamous carcinoma of the oral cavity: Treatment considerations based on a critical review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(9):2320–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.019>
22. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol* [Internet]. 2009;45(1):47–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.03.014>
23. Bertel Kapstad, Gisle Bang, Verrucous carcinoma of the oral cavity treated with Bleomycin, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, Volume 42, Issue 5, 1976, Pages 588-590.
24. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín JM. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2016;21(3):e328–34.
25. Alkan U, Bachar G, Nachalon Y, Zlotogorsky A, Levin EG, Kaplan I. Proliferative verrucous leukoplakia: a clinicopathological comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2022;51(8):1027–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.01.002>
26. NAGAO Y, SATA M. Oral verrucous carcinoma arising from lichen planus and esophageal squamous cell carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis-hyperinsulinemia and malignant transformation: A case report. *Biomed Reports*. 2013;1(1):53–6.
27. Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, Eisenberg E, Upadhyaya JD, Lingen MW, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2021;15(2):572–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01262-9>
28. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián J V., Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. Oral leukoplakia: Clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliogr* [Internet].

2009;100(8):669–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1578-2190\(09\)70149-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1578-2190(09)70149-0)

29. Samman M, Wood H, Conway C, Berri S, Pentenero M, Gandolfo S, et al. Next-generation sequencing analysis for detecting human papillomavirus in oral verrucous carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;118(1):117-125.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.03.018>
30. Wong TSC, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018;63:S91–9.
31. Singh AK, Mishra N, Pandey A, Kumar JA. Autoreconstruction of the tongue in case of extensive verrucous carcinoma. *Natl J Maxillofac Surg*. 2022 May-Aug;13(2):307-310. doi: 10.4103/njms.NJMS_244_20. Epub 2022 Jul 15. PMID: 36051808; PMCID: PMC9426711. 7.