

CARCINOMA ESPINOCELULAR GENGIVAL COMO SEGUNDO TUMOR PRIMÁRIO EM CAMPO DE CANCERIZAÇÃO ACTÍNICA: RELATO DE CASO

GINVIVAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AS A SECOND PRIMARY TUMOR IN A FIELD OF ACTINIC CANCERIZATION: A CASE REPORT

*Caroline Mont Serrat Martinez Borges¹; Tatiane Azeredo Omena¹; Rhayany Lindenblat¹; Clara Regina Kadri¹

Orientador: Daniel Cohen Goldemberg^{1, 2, 3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO), AFYA Universidade UNIGRANRIO

² Instituto Nacional de Câncer (INCA), Divisão de Pesquisa Experimental e Translacional (DIPETEC)

³ Eastman Dental Institute, University College London (UCL)

CAAE: 97630626.0.0000.5274

RESUMO

Introdução: o carcinoma espinocelular (CEC) gengival é frequentemente confundido com lesões inflamatórias, reacionais ou infecciosas, o que contribui para diagnóstico tardio, sobretudo em pacientes com histórico de radioterapia cervical prévia, nos quais a fibrose actínica e a endarterite obliterante mascaram sinais clínicos clássicos de malignidade. Relato de caso: paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, com histórico de Carcinoma Espinocelular (CEC) de base de língua tratado em 2012 por ressecção, esvaziamento cervical e radioterapia adjuvante, apresentou lesão eritematosa em rebordo alveolar inferior direito, persistente entre 2022 e 2026, sem resposta a antifúngicos e ajustes protéticos. A biópsia incisional revelou CEC infiltrativo com *tumor budding*, invasão perineural e reação desmoplásica intensa (grau 2). Cintilografia com leucócitos marcados e PET/CT-18FDG identificaram três focos hipermetabólicos independentes: rebordo alveolar (SUVmax 17,4), esôfago torácico (SUVmax 6,7) e nódulo pulmonar (SUVmax 9,7), com confirmação endoscópica e biópsia incisional de carcinoma esofágico. A biópsia excisional de rebordo gengival não evidenciou invasão angiolinfática (pT1 pNx). Discussão: o caso ilustra a sobreposição entre tecido irradiado e cancerização de campo em múltiplos sítios,

fenômenos distintos, porém convergentes, em que o dano actínico amplifica a instabilidade genômica de uma mucosa aerodigestiva cronicamente exposta ao tabagismo. Conclusão: sobreviventes de carcinoma de cabeça e pescoço mantêm risco oncológico ativo após o tratamento do tumor primário, o que reforça a necessidade de vigilância clínica, histológica e molecular permanente em campos previamente irradiados.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Neoplasias gengivais; Cancerização em campo; Radioterapia; Invasão neoplásica

ABSTRACT

Gingival squamous cell carcinoma (SCC) is frequently mistaken for inflammatory, reactive, or infectious lesions, contributing to delayed diagnosis, particularly in patients with a history of prior cervical radiotherapy, in whom actinic fibrosis and obliterative endarteritis mask classic clinical signs of malignancy. Case report: A 62-year-old white female patient, with a history of base-of-tongue squamous cell carcinoma (SCC) treated in 2011 by resection, neck dissection, and adjuvant radiotherapy, presented with an erythematous lesion on the right mandibular alveolar ridge, persistent between 2022 and 2026, unresponsive to antifungal therapy and prosthetic adjustments. Incisional biopsy revealed infiltrative SCC with tumor budding, perineural invasion, and intense desmoplastic reaction (grade 2). Labeled leukocyte scintigraphy and 18F-FDG PET/CT identified three independent hypermetabolic foci: alveolar ridge (SUVmax 17.4), thoracic esophagus (SUVmax 6.7), and pulmonary nodule (SUVmax 9.7), with endoscopic confirmation and incisional biopsy of esophageal carcinoma. Excisional biopsy of the gingival ridge showed no angiolymphatic invasion (pT1 pNx). Discussion: This case illustrates the overlap between irradiated tissue and field cancerization across multiple sites, distinct yet convergent phenomena in which actinic damage amplifies the genomic instability of an aerodigestive mucosa chronically exposed to tobacco use. Conclusion: Head and neck cancer survivors maintain active

oncological risk after treatment of the primary tumor, reinforcing the need for permanent clinical, histological, and molecular surveillance of previously irradiated fields.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Gingival neoplasms; Field cancerization; Radiotherapy; Neoplastic invasion

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) gengival representa um desafio diagnóstico relevante em odontologia, pois seu diagnóstico diferencial inclui condições inflamatórias e infecciosas comuns ao rebordo alveolar, sendo frequentemente subestimado na atenção primária.¹ Dados epidemiológicos brasileiros indicam que o CEC gengival acomete preferencialmente a mandíbula (46,9% dos casos), com idade média de 62,9 anos, e que a maioria dos pacientes chega ao diagnóstico já em estágio IV.¹

Em tecidos previamente irradiados, a fibrose actínica e a endarterite obliterante suprimem os sinais clínicos clássicos de malignidade, conferindo à lesão uma aparência de indolência que retarda a suspeição clínica.² Paralelamente, o conceito de cancerização de campo, originalmente proposto por Slaughter et al.⁴ e posteriormente ampliado por evidências genéticas e moleculares,^{3, 5, 11} descreve como a exposição carcinogênica crônica, agravada pelo tabagismo e potencializada pela radioterapia prévia, compromete extensas áreas da mucosa aerodigestiva muito além do tumor clinicamente visível, sendo detectável em até 57,3% da mucosa clinicamente normal de pacientes com CEC oral.⁵

É importante distinguir dois conceitos frequentemente confundidos na literatura: a cancerização de campo, fenômeno biológico definido pela presença de alterações moleculares subclínicas disseminadas na mucosa, e a doença multissítio, manifestação clínica caracterizada pelo surgimento de neoplasias em localizações distintas do trato aerodigestivo. Este relato tem como objetivo descrever um caso de CEC gengival como segundo tumor primário em campo de cancerização actínico, evidenciando o papel do tabagismo crônico amplificado pela radioterapia

prévia no surgimento de tumores primários independentes em múltiplos sítios do trato aerodigestivo superior.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, ex-tabagista 1 maço dia por 34 anos, com histórico de CEC de base de língua diagnosticado em 2012 e tratado por ressecção cirúrgica, esvaziamento cervical e radioterapia adjuvante. Entre 2022 e 2026, a paciente apresentou lesão eritematosa em rebordo alveolar, submetida a sucessivos cursos de antifúngico e ajustes protéticos, sem resposta clínica.

Em abril de 2026, a biópsia incisional revelou CEC infiltrativo, com *tumor budding*, invasão perineural e reação desmoplásica intensa, classificado como grau histológico 2 (moderadamente diferenciado). A ressonância magnética e a tomografia computadorizada inicialmente sugeriram osteomielite mandibular, achado que motivou cintilografia com leucócitos marcados ($^{99m}\text{TcO}_4^-$, SPECT-CT); o padrão de *mismatch* observado afastou processo infeccioso ativo e fundamentou a indicação de PET/CT-18FDG para estadiamento metabólico.

O PET/CT identificou três focos hipermetabólicos independentes: rebordo alveolar mandibular (SUVmax 17,4), nódulo pulmonar no lobo inferior esquerdo, sólido, irregular e espiculado, com escavação central (SUVmax 9,7), e espessamento focal/segmentar do terço superior do esôfago torácico (SUVmax 6,7). A investigação endoscópica confirmou carcinoma esofágico sincrônico. Em junho de 2026, a biópsia excisional da lesão gengival não evidenciou invasão angiolinfática, sendo classificada como pT1 pNx (grau 2, pTNM/AJCC 8ª edição).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de segundo tumor primário em cancerização de campo oral ilustra o desafio do diagnóstico diferencial em sobreviventes oncológicos, nos quais o CEC se assemelha a

hiperplasias fibrosas ou candidíase.^{1,10} A intensa fibrose actínica e as alterações vasculares decorrentes do telecobalto (50 Gy) potencialmente ocultam a agressividade tumoral, simulando indolência aparente na clínica, fenômeno consistente com a categoria de radiotherapy-associated cancer (RAC) descrita por Fu et al.,² caracterizada por pior prognóstico em comparação ao CEC gengival esporádico. A presença simultânea de invasão perineural, *tumor budding* e reação desmoplásica contrasta com a aparência clínica incapaz de excluir agressividade microscópica,^{6,7} reforçando que achados microscópicos de agressividade podem preceder, em anos, a expressão clínica evidente da doença.

A cintilografia com leucócitos marcados ($^{99m}\text{TcO}_4$, SPECT-CT) com padrão *mismatch* afastou processo infeccioso ativo e fundamentou a indicação do PET/CT, que confirmou atividade neoplásica e permitiu o estadiamento metabólico completo. Os três focos hipermetabólicos ao PET/CT, rebordo alveolar, esôfago superior e nódulo pulmonar, somados à confirmação de carcinoma de esôfago, configuram cancerização de campo com surgimento de tumores primários independentes em múltiplos sítios do trato aerodigestivo superior, consequência do tabagismo crônico amplificado pelo dano actínico difuso da radioterapia cervical prévia.^{3,4,5,11,12}

O campo descrito por Slaughter et al. (1953)⁴ foi amplificado pela radioterapia, conforme o substrato biológico estabelecido por Fu et al. (2018),² estava presente na mucosa clinicamente normal, conforme demonstrado por Peralta-Mamani et al. (2022),⁵ e poderia ter sido detectado precocemente pelos marcadores moleculares validados por Sundaram et al. (2025)¹¹ se o protocolo de vigilância molecular tivesse sido instituído após o primeiro diagnóstico de CEC em 2011. Esses achados corroboram a proposição original de Slaughter et al.⁴ de que o campo de mutagênese existe antes do tumor clinicamente detectável e persiste após o tratamento cirúrgico, sustentando a recomendação de marcadores moleculares, como o Ki-67, para tornar esse campo visível e prever recidivas ou segundos tumores primários mesmo em estágios iniciais.¹¹

Este caso insere-se no perfil epidemiológico descrito por Silva et al. (2025)¹ para o CEC gengival no Brasil: sexo feminino, 62 anos, dentro da média nacional de 62,9 anos, localização mandibular, tabagismo de longa data como principal fator de risco e diagnóstico tardio em sítio que frequentemente simula lesões reacionais ou infecciosas. O *tumor budding* identificado na biópsia incisional, ilhotas de até cinco células neoplásicas destacadas da massa principal no front de invasão, indicativas de transição epitélio-mesênquima, configura marcador histológico independente de pior sobrevida global, com OR 2,29, conforme Panchannavar & Angadi (2024),⁷ reforçando que a agressividade microscópica estava presente muito antes do diagnóstico clínico ser estabelecido.

O CEC gengival surgido em tecido irradiado apresenta características clinicopatológicas e prognóstico distintos do CEC esporádico. A cancerização de campo estabelecida por 34 anos de tabagismo crônico, amplificado pelo dano actínico difuso da radioterapia cervical, criou mucosa geneticamente alterada em extensas regiões do trato aerodigestivo superior, predispondo ao surgimento de tumores primários independentes em múltiplos sítios, conforme evidenciado pelos três focos hipermetabólicos ao PET/CT. Esse campo poderia ter sido detectado precocemente caso um protocolo de vigilância molecular tivesse sido instituído após o primeiro diagnóstico oncológico, em 2011.

A biópsia incisional é mandatória diante de qualquer alteração mucosa persistente após exclusão de causas locais e infecciosas, pois a aparência clínica indolente, favorecida pela fibrose actínica, é incapaz de excluir agressividade microscópica. A análise de marcadores histológicos de invasão, como invasão perineural, *tumor budding* e reação desmoplásica, associada à anamnese oncológica detalhada e ao estadiamento sistêmico com PET/CT, é fundamental para reduzir o intervalo diagnóstico-tratamento, com impacto direto na sobrevida.

CONCLUSÃO

Este caso reforça que sobreviventes de carcinoma de cabeça e pescoço não encerram seu risco oncológico com o tratamento do tumor primário. Eles carregam um campo biologicamente ativo que exige vigilância clínica, histológica e molecular permanente, sobretudo quando o histórico inclui tabagismo crônico e irradiação cervical prévia.

REFERÊNCIAS

1. Silva BNM, Michels M, Chiouhami BH, Caldas RJ, Melo AC, Antunes HS, Porter S, Thuler LCS, Goldemberg DC. Gingival Malignant Neoplasms in Brazil Over 20 Years: Incidence, Morbidity and Mortality. *Oral Diseases*. 2025. DOI: 10.1111/odi.70095
2. Fu X, Chen S, Chen W, Yang Z, Song M, Li H, Zhang H, Yao F, Su X, Liu T, Yang AK. Clinical Analysis of Second Primary Gingival Squamous Cell Carcinoma After Radiotherapy. *Oral Oncology*. 2018;84:20-24.
3. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization: Evidence and Clinical Implications. *Cancer Research*. 2003;63(8):1727-1730.
4. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field Cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium: Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-968.
5. Peralta-Mamani M, Terrero-Pérez A, Tucunduva RMA, Rubira CMF, Santos PSS, Honório HM, Rubira-Bullen IRF. Occurrence of Field Cancerization in Clinically Normal Oral Mucosa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Oral Biology*. 2022;143:105544.
6. Binmadi N, Alsharif M, Almazrooa S, Aljohani S, Akeel S, Osailan S, Shahzad M, Elias W, Mair Y. Perineural Invasion Is a Significant Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3339.
7. Panchannavar GS, Angadi PV. Tumor Budding Is a Prognostic Marker for Overall Survival and Not for Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review Update and Meta-Analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2024;14(4):362-369.
8. Song H, Yang R, Wu K, Lou C, Xiao M, Guo W, Ren G. Second Primary Oral Squamous Cell Carcinoma After Radiotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Translational Cancer Research*. 2021;10(6):2747-2754.
9. Niu LX, Feng ZE, Wang DC, Zhang JY, Sun ZP, Guo CB. Prognostic Factors in Mandibular Gingival Squamous Cell Carcinoma: A 10-Year Retrospective Study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46(2):137-143.

10. Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I. Gingival Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Delay or Rapid Invasion? *Journal of Periodontology*. 2006;77(7):1229-1233.
11. Sundaram E, Pal US, Sowmya MV, Kumar V, Yadav S. Field Cancerisation in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: A Systematic Review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2025;24(3):416-431.
12. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field Cancerization: Definition, Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(3):709-717.