

# ASPECTOS FÚNGICOS DO CÂNCER BUCAL

## Oral Cancer and Candida

---

Sérgio Kignel<sup>1</sup>, Esther Goldenberg Birman<sup>2</sup>

---

### Resumo

Tendo em mente os aspectos relacionados à presença de fungos e seu discutível papel em relação ao câncer bucal, avaliou-se 33 pacientes fumantes e etilistas crônicos, livres de qualquer tratamento antineoplásico ou antifúngico, com carcinoma epidermóide da mucosa bucal em estágio  $T_1N_0M_0$  ou  $T_2N_0M_0$ . Após exame clínico local, foram realizadas coleta, cultura e identificação de fungos, observando-se, no grupo em estudo, predominância do sexo masculino e presença de lesões do tipo ulcerativo, localizadas, principalmente, no assoalho bucal e, em menor número, em outras áreas.

Dos 42 pacientes, 4% eram portadores de fungos, destacando-se a presença de *Candida albicans*, além de outras seis espécies, ora associadas ora isoladas. Lesões clínicas sugestivas de candidíase pseudo-membranosa ou eritematosa não foram detectadas. Mesmo frente à ausência de manifestações clínicas de candidíase, é necessário lembrar que mudanças podem ocorrer em face do desenvolvimento de neoplasia, tratamento instituído ou mesmo condições imunológicas, facilitando a seletividade, colonização e desenvolvimento patogênico dos fungos, merecendo estes pacientes atenção e cuidados frente aos aspectos micológicos envolvidos.

**Palavras-chave:** C. albicans, neoplasias bucais, carcinoma epidermóide, boca, fumantes.

### Abstract

*Having in mind the role of fungi in relation to oral cancer, were evaluated 33 patients with oral cancer, diagnosed as squamous cell carcinoma, classified as  $T_1N_0M_0$  or  $T_2N_0M_0$ . The patients were habitual drinkers and smokers, not submitted previously to any treatment related to fungi or to the present neoplasm. Samples from the oral mucosa were collected and cultured in order to identify the present yeast. Clinical aspects were also evaluated either related to the neoplasm or to candidosis. A predominance of ulcerative cancer lesions were observed, being mainly localised on the floor of the mouth. Positive cultures were represented basically by C. albicans and also six other different species isolated or in association. Pseudo-membranous or erythematous candidosis were not observed. The specificity of the identified fungi, the conditions of colonisation of these patients either related to the development of the neoplasm, immune condition or different treatments related can induce their development, leading us to attention and care for these patients in relation to the mycological aspects observed.*

**Key words:** Candida albicans, fungi, mouth neoplasms, squamous cell carcinoma, smokers.

---

Parte deste trabalho foi apresentado oralmente na Reunião da IAOP – International Association of Oral Pathologists em Toronto, Canadá, 1996. Resumo apresentado no: J Oral Path e Med, v.25(5): 274, 1996, (abstract 36).

1- Cirurgião Dentista, Mestre e Doutorando em Diagnóstico Bucal – Faculdade de Odontologia - USP e Professor de Semiologia da Faculdade de Odontologia da Uniararas

2- Doutora e Livre-Docente em Patologia Bucal - Professora Titular de Diagnóstico Bucal - Departamento de Estomatologia - Faculdade de Odontologia - USP.

Endereço para correspondência: Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo – Avenida Lineu Prestes, 2227 – Cidade Universitária Butantã – CEP 05508-900 São Paulo – SP.

## Introdução

O papel de fungos, principalmente *Candida albicans* frente a neoplasias bucais, em especial, o carcinoma epidermóide, tem sido pouco estudado. A interação entre doente e microrganismo começa em parte a ser melhor compreendida, permanecendo porém, muitas questões ainda sem resposta, pois estudos *in vitro* nem sempre podem traduzir o que ocorre *in vivo*. A ação do fumo e do álcool é conhecida pelo seu papel causal no desenvolvimento do câncer, devendo-se avaliar tais elementos como fonte de nitrosaminas, resultantes principalmente da degradação de componentes do tabaco. Além disso, a hipótese de que fungos teriam relação com câncer de boca devido à formação endógena de nitrosaminas também tem sido aventada<sup>(1, 2)</sup>. Lembrando-se que nitritos estão disponíveis em excesso na cavidade bucal de fumantes ou etilistas crônicos, e tendo em vista a produção destes produtos por microrganismos como os fungos,<sup>(3,4)</sup> procurou-se estudar fumantes e etilistas crônicos com câncer inicial, analisando e caracterizando seus aspectos clínicos bem como identificando os fungos presentes na cavidade bucal.

## Material e Métodos

De um grupo de 60 pacientes com diagnóstico clínico comprovado histologicamente como carcinoma epidermóide da boca, foram selecionados 45 fumantes e etilistas crônicos e destes, apenas 33 foram adequados aos fatores de inclusão estabelecidos em categorias pelo Sistema TNM-UICC (Classificação dos Tumores Malignos - União Internacional contra o Câncer), por apresentarem estadiamento clínico do carcinoma em foco, T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ou T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, sendo que o tumor T<sub>1</sub> mede até 2 cm e o T<sub>2</sub> de 2 a 4 cm de diâmetro, ausência de linfonodos palpáveis, sem evidências de metástases à distância, e que não foram submetidos a nenhum tipo de tratamento prévio ou atual.

Os dados sobre idade, sexo, local e tamanho da lesão, além de hábitos de vida e sintomatologia, foram registrados após anamnese e avaliação clínica, tendo em vista

o exame da mucosa, não só da lesão neoplásica mas também de outras possíveis alterações ou lesões presentes. Todos os pacientes eram virgens de tratamento e não estavam submetidos ao uso de antifúngicos ou drogas favorecedoras de crescimento fúngico.

As próteses bucais presentes e seus tipos foram avaliadas e relacionadas no protocolo clínico. Todos os pacientes eram fumantes ou etilistas crônicos, sendo que só sete deles tinham diminuído ou deixado o hábito recentemente.

Exame clínico da mucosa bucal foi realizado e, em face de lesões presentes observadas, estas eram descritas e diagnosticadas. Utilizando-se zaragatoas (*swabs*) alginatadas, esfregaços para cultura de fungos foram realizados nas regiões de mucosa jugal ou fundo de sulco, nunca nas áreas neoplásicas. As culturas eram processadas em placas de Petri, em meio de agar Sabouraud-dextrose em presença de cloroanfenicol (100ug/ml) por 15 dias à temperatura de 25°C. Procedia-se, a seguir a identificação dos fungos, seguindo-se o protocolo da Seção de Micologia do Instituto de Ciências Bio-médicas da Universidade de São Paulo de acordo com Krejer- Van Rij<sup>(6)</sup>.

## Resultados

Dos pacientes selecionados, 84,8% (28/33) eram do sexo masculino, tendo o mais velho 81 anos e o mais jovem 34, representados em maior frequência na quinta e sétima décadas (M.I.= 60.5 anos).

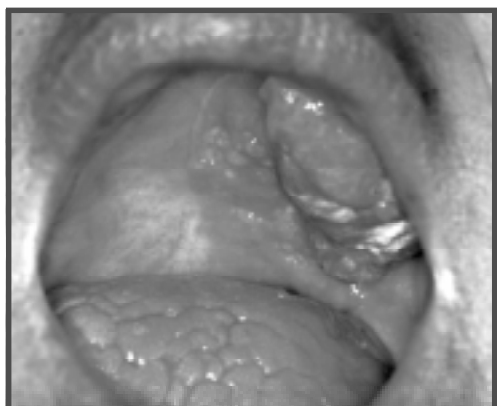
Entre os hábitos, observou-se maior frequência de tabagismo e etilismo crônico em 57,7% (19/33), sendo 15,5% (5/33) exclusivamente tabagistas e 6,06% (2/33) etilistas, todos ainda mantendo estes hábitos, enquanto apenas 21,2% (7/33) tinham recentemente abandonado ou diminuído sua frequência.

A localização predominante do carcinoma ocorreu no assoalho bucal, correspondendo a 39,3% (13/33) dos casos avaliados, seguindo-se lesões em igual número no palato mole e duro (6/33) e no rebordo alveolar (6/33). A língua foi sede de quatro casos, a mucosa jugal de três, ocorrendo apenas um

caso na mucosa do lábio inferior. O aspecto clínico da neoplasia foi representado predominantemente pelo tipo ulcerativo, com presença de lesões úlcero-vegetantes (Figuras 1 e 2).



**Figura 1** - Lesões úlcero-vegetantes de bordas elevadas localizadas no assoalho bucal em pacientes masculinos fumantes e etilistas crônicos.



**Figura 2** - Lesões úlcero-vegetantes de bordas elevadas localizadas no rebordo alveolar superior esquerdo em pacientes masculinos fumantes e etilistas crônicos.

Culturas positivas de fungos foram obtidas em 42,4% (14/33) das amostras, sendo representadas em 21% (7/33) por *Candida albicans*, além de outras espécies representadas por *Candida tropicalis*, *Candida parasilopsis*, *Rhodotorula rubra*, *Trichosporum cutaneum*, *Cryptococcus laurenti*, *Candida glabrata*, observando-se quatro casos de associações com presença de *C. albicans* em três delas.

Três pacientes utilizavam próteses parciais removíveis (PPR) na arcada superior e dois na inferior. Outros dezoito pacientes (18/33), representando 54,5%, tinham utilizado ou ainda usavam na boca próteses totais.

## Discussão

Nossos resultados em relação à presença dos fungos demonstrou uma frequência total de 42,4% (14/33) representado pelos chamados portadores, uma vez que não foi observada nenhuma manifestação clínica. Apesar da ausência de lesões é importante ressaltar as condições gerais destes pacientes, lembrando-se das possibilidades de alterações que irão ocorrer frente aos tratamentos instituídos que facilitarão a colonização e multiplicação dos fungos presentes nos portadores.

Estudando biotipos de *Candida albicans* em pacientes com câncer bucal com as mesmas características de estadiamento aqui apresentadas, não pode ser caracterizado um biotipo específico de *Candida albicans* associado a fatores carcinogênicos como o tabaco e álcool utilizado pelos pacientes<sup>(6, 7)</sup>. Deve-se lembrar que a pesquisa de fungos não foi realizada na área neoplásica ou justaposta a ela, mas sim em áreas onde se pudesse ter a presença do fungo dissociado destas lesões, uma vez que isto poderia facilitar uma possível associação, falseando a noção da real frequência dos fungos.

Estudos em pacientes com câncer bucal em fases mais adiantadas, quando a imunodepressão é mais acentuada ou ainda frente à quimioterapia, radioterapia e até mesmo após o tratamento, têm demonstrado uma maior frequência de fungos, como também maior variedade de espécies e de associações presentes<sup>(8, 9)</sup>.

Os fatores imunológicos atuantes modificam a relação hospedeiro parasita, observando-se que em áreas neoplásicas, como também nas chamadas leucoplasias, têm sido observadas boas condições de colonização e desenvolvimento de fungos<sup>(10)</sup>.

Considerando-se a nossa casuística, pode-se observar que, apesar do alto número de próteses nos pacientes estudados, da diversidade de localização das neoplasias e principalmente a sua frequência no assoalho bucal, não ocorreu nenhuma associação positiva com as neoplasias. O aspecto clínico das lesões neoplásicas foi eminentemente ulcerativo, de acordo com os resultados observados na literatura em geral, e do ponto de vista clínico não foram observados aspectos

de candidose pseudo-membranosa e nem mesmo do tipo eritematosa, mais comum em usuários de prótese total da boca.

### Conclusão

Torna-se importante lembrar os escassos trabalhos nesta área com o objetivo de esclarecer esta interação, lembrando as variadas metodologias empregadas que podem ser utilizadas para seu estudo, principalmente utilizando diversos locais de coleta. Também a avaliação de pacientes já em tratamento, diferentes protocolos em relação a estadiamento da própria neoplasia, idade, por exemplo, são fatores que podem modificar a frequência bem como a seletividade das espécies fúngicas. É preciso lembrar que mesmo nas leucoplasias foram observadas condições de colonização e desenvolvimento de fungos, embora o seu papel ainda deve ser melhor avaliado principalmente tendo em vista seu alto poder de nitrosação.

O estudo dos fungos principalmente quanto aos biosorotipos, sua morfologia, e produção de enzimas, caracterizam aspectos de tipagem que até agora não puderam constituir um sinalizador da associação fúngica com o desenvolvimento da neoplasia<sup>(7)</sup>. Questiona-se também, se o tratamento da neoplasia e o desenvolvimento das lesões fúngicas não teriam uma relação causa-efeito, uma vez que todas as modificações locais e sistêmicas que se estabelecem com o avançar da neoplasia e ou progressão do tratamento, propiciariam estas condições<sup>(11)</sup>.

Nesta intrincada cadeia de fatores locais, devem ser consideradas, além da ação do fumo e da bebida, as alterações da mucosa como também o papel dos fungos, dada a sua importância, decorrente do seu alto poder de nitrosação na possível transformação maligna, ainda não totalmente elucidada. Assim, a ação fúngica, deve ser melhor avaliada quanto ao seu papel, mesmo que coadjuvante na etiologia das neoplasias bucais.

### Referências Bibliográficas

1. FIELD, E.; FIELD, J.K.; MARTIN, M.V. Does candida have a role in oral epithelial neoplasia. *J Med Vet Mycol* 1989; 27: 277-294.
2. RESNTRUP, G. Occurrence of candida in oral leukoplakias. *Acta Path Microbiol Scand (section B)* 1970; 78: 421-424.
3. KROGH, P.; HOLMSTRUP, P.; THORN, J. J.; VEDTOFTE, P.; PINDBORG, J.J. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg* 1987; 63: 48-54.
4. KROGH, P. The role of yeast in oral cancer by means of endogenous nitronisation. *Acta Odont Scand* 1990; 48:85-88 .
5. KREJER-VAN RIJ, N.J.W. The yeast: a taxonomic study. Amsterdam: Elsevier, 1984. p.1982.
6. BIRMAN, E.G. ; KIGNEL, S. ; PAULA, C.R. Candida albicans: frequency and characterization in oral cancer (stage I). *Journal of Oral Path & Medicine* 1996; 25:274.
7. BIRMAN, E.G.; KIGNEL, S.; SILVEIRA, F.R.X.; PAULA, C.R. Candida albicans: frequency and characterization in oral cancer (stage I) from smokers and drinkers. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 101-103.
8. PAULA, C.R.; SAMPAIO, M.C.C. ; BIRMAN, E.G.; SIQUEIRA, A .A. M. Oral yeasts in patients with cancer of the mouth before and during radiotherapy. *Mycopathology* 1990; 112:119-124.
9. SAMPAIO, M.M.C.; BIRMAN, E.G.; PAULA, C.R. Aspectos dos quadros clínicos e da microbiota fúngica da mucosa bucal de pacientes com carcinoma da boca , antes e durante a radioterapia. *Rev Bras Cancerol* 1990; 36: 31-36
10. CHEN, T.Y.; WEBSTER, J.H. Oral monilia study on patients with head and neck cancer during radiotherapy. *Cancer* 1974; 34: 246-249.
11. NAGY, K.N.; SONKONDI, I.; SZÖKE, I.; NAGY, E.; NEWMAN, H.N. The microflora associated with human oral carcinoma . *Oral Oncology* 1998; 34: 304-308.