

Avaliação do efeito carcinogênico do papilomavírus humano em cavidade oral e orofaringe: Uma revisão sistemática

Evaluation the effect carcinogenic of human papillomavirus in oral cavity and oropharynx: A systematic review

Everton Freitas de Moraes¹, João Maria de Lima Tinôco², Gustavo Evaristo de Almeida³, Joyce Uanessa das Neves⁴, José Endrigo Tinôco Araújo⁵

RESUMO

O carcinoma epidermoide corresponde a 90% das lesões malignas da cavidade oral e orofaringe. Entre os fatores de risco para o câncer de boca, pode-se destacar o tabagismo e o etilismo. Além disso, vírus oncogênicos estão sendo relacionados ao desenvolvimento do câncer oral e de orofaringe. Entre estes vírus, destaca-se o papilomavírus humano. Avaliar o efeito carcinogênico do papilomavírus humano em cavidade oral e orofaringe. Uma busca sistemática de artigos científicos publicados entre janeiro de 2000 a maio de 2016 foi executada nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Science Direct* utilizando-se os descritores: Câncer Oral e de Orofaringe, Carcinoma Epidermoide, papiloma vírus Humano. Após análise completa das publicações, seis artigos preencheram todos os critérios de inclusão. Em nossa revisão sistemática, o subtipo 16 foi o mais frequentemente localizado em cavidade oral nos pacientes com carcinoma epidermoide em todos os estudos, sendo, de acordo com a literatura científica, um subtipo de alto risco para o desenvolvimento neoplásico. O papilomavírus humano pode apresentar-se como um fator etiológico para o desenvolvimento do câncer de orofaringe, assim como para um subgrupo de carcinoma epidermoide, essencialmente em casos de infecção pelo subtipo de risco papilomavírus humano 16.

Palavras-chave: Carcinogênese; Carcinoma de Células Escamosas; Papilomaviridae; Orofaringe; Boca.

¹ Cirurgião-Dentista. Graduado em Odontologia. Mestrando em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

² Cirurgião-Dentista. Graduando em Odontologia. Graduando em Odontologia da Universidade Potiguar-UNP. Natal, RN, Brasil.

³ Cirurgião-Dentista. Graduada em Odontologia. Especialista em Ortodontia pela Universidade Potiguar-UNP. Natal, RN, Brasil.

⁴ Cirurgião-Dentista. Graduando em Odontologia. Graduando em Odontologia da Universidade Potiguar-UNP. Natal, RN, Brasil.

⁵ Cirurgião-Dentista. Mestre em Odontologia. Professor Titular da Universidade Potiguar-UNP. Natal, RN, Brasil.

Instituição:

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Lagoa Nova, Natal - RN, Brasil

* Autor Correspondente:

Everton Freitas de Moraes
E-mail: evertonfreitas2@hotmail.com

Recebido em: 29/07/2016.

Aprovado em: 20/01/2017.

ABSTRACT

The squamous cell carcinoma accounts for 90% of malignant lesions of the oral cavity and oropharynx. Among the risk factors for oral cancer can highlight smoking and alcohol consumption. In addition, oncogenic viruses are related to the development of oral cancer and oropharyngeal. To evaluate the carcinogenic effect of human papillomavirus in oral cavity and oropharynx. A systematic search of scientific articles published from January 2000 to May 2016 was performed in the databases PubMed / Medline, Scopus and Science Direct through the descriptors: Oral and oropharynx cancer, squamous cell carcinoma, Human Papilloma Virus. After complete analysis of publications, six articles met all inclusion criteria. In our systematic review, subtype 16 was most often located in the oral cavity in patients with squamous cell carcinoma in all studies, and according to the scientific literature a high risk subtype for neoplastic development. Human papilloma virus can be presented as an etiological factor for the development of oropharyngeal cancer as well as squamous cell carcinoma subgroup, mainly in cases of infection risk subtype of human papilloma virus 16.

Keywords: Carcinogenesis; Carcinoma, Squamous Cell; Papillomaviridae; Oropharynx; Mouth.

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide corresponde a 90% das lesões malignas da cavidade oral e da orofaringe.¹⁻³ Entre os fatores de risco para o câncer de boca, pode-se destacar o tabagismo e o etilismo. Além disso, vírus oncogênicos estão sendo relacionados ao desenvolvimento do câncer oral e de orofaringe.⁴⁻⁶ Entre estes vírus, destaca-se o papilomavírus humano (HPV).⁴

Diversos estudos têm demonstrado que a infecção pelo HPV é capaz de intensificar ou alterar a ação carcinogênica do álcool e do tabaco, passando a ser considerado um fator de risco para o câncer de cabeça e pescoço.⁴⁻⁷

Esse vírus tem um amplo tropismo por epitélio de mucosa, podendo ser adquirido por transmissão sexual. Pode também ser transmitido, ainda precocemente, durante o nascimento, do trato genital da mãe para a cavidade bucal da criança.^{6,7}

Levando em consideração a importância de uma maior compreensão dos aspectos clínico-patológicos do carcinoma epidermoide, assim como o aprofundamento do embasamento científico correlacionado aos fatores etiológicos e comportamento biológico de tal neoplasia maligna, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura para avaliar o efeito carcinogênico do HPV em carcinoma epidermoide oral e de orofaringe.

MÉTODO

Uma busca sistemática de artigos científicos publicados entre janeiro de 2000 e maio de 2016 foi executada nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Science Direct*. Foram

usados os descritores: Câncer Oral e de Orofaringe, carcinoma Epidermoide, Papilomavírus Humano e HPV, assim como seus sinônimos e correspondentes na língua inglesa, em combinações variadas. Foram utilizados nas bases de dados possíveis os operadores booleanos AND, OR, NOT.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluíram-se estudos de coortes prospectivos ou retrospectivos que tiveram como objetivo avaliar a correlação entre o papilomavírus humano e o carcinoma epidermoide oral e de orofaringe, publicados em língua inglesa ou portuguesa no período a partir de janeiro de 2000. Utilizou-se, ainda, como critério de inclusão, artigos que atingissem pelo menos uma pontuação correspondente a 60% nos itens estabelecidos pela escala *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).⁸

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Entre os critérios de exclusão encontram-se: trabalhos de revisão, caso clínico, estudo realizado em população fora dos padrões estabelecidos na revisão sistemática, estudos fora dos padrões relacionados ao corte de ano e linguagens pré-estabelecidas.

ANÁLISE

Inicialmente, foi realizada uma triagem a partir da análise dos títulos e resumos. Posteriormente, todos os estudos julgados pertinentes ao tema em estudo foram obtidos na íntegra e analisados por completo por três avaliadores de forma individual; enfim, os artigos analisados e selecionados pelos avaliadores após reunião de consenso foram incluídos na sistematização dos dados.

RESULTADOS

Entre os estudos selecionados primariamente, 24 demonstraram potencial para participar da revisão sistemática a partir da leitura inicial de títulos e resumos. Entretanto, após análise completa dos estudos, apenas seis preencheram todos os critérios de inclusão.⁹⁻¹⁴ Entre os estudos selecionados, três foram realizados em países em desenvolvimento^{9,10,12} e três em países desenvolvidos^{11,13,14}. As metodologias empregadas nos estudos selecionados estão disponíveis na Tabela 1.

Em relação ao perfil dos estudos, as amostras variaram entre 20¹² e 1670¹³ participantes, sendo o tamanho da amostra total de 2.205 pacientes.⁹⁻¹⁴ Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2003 e 2015. Destes, cinco apresentaram análise retrospectiva, apenas o estudo de Elango *et al.*¹⁰ era um estudo caso-controle. Todos os trabalhos selecionados tinham como objetivo principal avaliar a correlação entre a presença do HPV e o carcinoma epidermoide oral e/ou de orofaringe.

A presença de infecções por HPV variou entre 3,9¹³ a 50%,¹⁰ sendo o subtipo clínico HPV 16 o de maior acometimento (Tabelas 2 e 3).⁹⁻¹⁴ De acordo com Elango *et al.*,¹⁰ o HPV 16 é um dos subtipos de risco para desenvolvimento

de carcinoma oral e de orofaringe devido ao seu potencial na desregulação do gene p53.

O estadiamento clínico do tumor em pacientes HPV+ foi variável de acordo com os estudos selecionados. No estudo de Lindel *et al.*¹⁴ 85% dos casos apresentaram-se em estágio clínico precoce no momento do diagnóstico. Já na análise de Polz-Gruszka *et al.*,¹¹ 60% dos pacientes apresentaram-se em estágios avançados da doença. Dentre os estudos que avaliaram o estadiamento clínico, não houve diferença significativa entre os grupos HPV positivos e negativos. Apenas os estudos de Mosele *et al.*¹² e Herrero *et al.*¹³ não avaliaram o estadiamento clínico do tumor.

Em relação à gradação histopatológica, todos os estudos realizaram análise através do modelo de gradação proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁹⁻¹⁴ Foi apontado que pacientes HPV+ apresentaram análise histopatológica com melhor diferenciação comparados aos pacientes HPV- em diversos estudos.⁹⁻¹² Apenas na análise de Lindel *et al.*¹⁴ os pacientes HPV+ foram mais frequentemente diagnosticados em estágio avançado pela gradação histopatológica. No estudo de Herrero *et al.*¹³ todos os pacientes encontravam-se em estágio moderadamente diferenciado.

Apenas o estudo de Singh *et al.*⁹ avaliou as modalidades terapêuticas, sendo a cirurgia isolada o tratamento mais utilizado em pacientes com infecção por HPV (39,1%),

Tabela 1 - Características metodológicas dos estudos selecionados.

Estudo	Amostra	Tipo de estudo	Metodologia	Variáveis Analisadas
Singh <i>et al.</i> ⁹	250 (150 H/50 M)	Retrospectivo	250 casos histológicos comprovados de carcinoma epidermoide. A presença de HPV foi detectada pelo exame de PCR em tempo real.	Analisar a frequência de HPV em carcinoma epidermoide; Avaliar os principais subtipos de HPV envolvidos na oncogênese; Avaliar a associação da presença do HPV e sobrevida do paciente.
Elango <i>et al.</i> ¹⁰	106 (76 H/30 M)	Caso-controle	Os grupos foram compostos por 60 casos de carcinoma epidermoide e 46 pacientes controles. A positividade do HPV foi determinada por reação em cadeia da polimerase (PCR).	Avaliar a presença do HPV na mucosa oral e sua correlação com a oncogênese oral.
Polz-Gruszka <i>et al.</i> ¹¹	60 (54 H/6 M)	Retrospectivo	Pacientes apresentando câncer oral foram avaliados. A presença de HPV foi detectada pelo exame de PCR em tempo real.	Analisar a prevalência do papilomavírus humano (HPV) entre os pacientes com câncer oral e de orofaringe.
Mosele <i>et al.</i> ¹²	20 (20 H/ 0 M)	Retrospectivo	Vinte casos de carcinoma epidermoide foram analisados.	Prevalência do HPV entre os pacientes com carcinoma epidermoide; Avaliar os subtipos envolvidos na carcinogênese.
Herrero <i>et al.</i> ¹³	1670 (1078 H/654 M)	Retrospectivo	Pacientes apresentando câncer oral foram avaliados. A presença de HPV foi detectada pelo exame de PCR.	Prevalência do HPV entre os pacientes com carcinoma epidermoide; Avaliar os subtipos envolvidos na carcinogênese; Avaliar a associação do HPV com outros fatores prognósticos.
Lindel <i>et al.</i> ¹⁴	99 (75H/24 M)	Retrospectivo	Pacientes apresentando câncer oral foram avaliados. A presença de HPV foi detectada pelo exame de PCR.	Avaliar a correlação do HPV com o desenvolvimento do Carcinoma de Células Escamosas de orofaringe.

H=Homens; M=Mulheres; PCR=Reação em cadeia da polimerase.

Tabela 2 - Porcentagem de pacientes portadores de HPV, características clínico-patológicas e taxas de sobrevida por estudo.

Estudo	HPV+	Local do Tumor Primário HPV+/HPV-	Estadiamento HPV+/HPV-	Gradação Histopatológica HPV+/HPV-*	Sobrevida HPV+/HPV-
Singh <i>et al.</i> ⁹	9,2%	Mucosa Jugal - (52,2%/50,7%); Língua - (26,1%/25,1%); Outros - (21,7%/24,2%)	Estágio I (4,3%/9,3%) Estágio II (17,4%/19,8%) Estágio III (30,4%/22,5%) Estágio IV (47,8%/48,5%)	BD (60,9%/56,8%) MD (34,8%/40,5%) PD (4,3%/2,6%)	5 anos (69,6%/74,4%)
Elango <i>et al.</i> ¹⁰	50%	Língua (100%)	Estágio I (34%/29%) Estágio II (17%/19%) Estágio III (21%/23%) Estágio IV (28%/29%)	BD (72%/42%) MD (21%/52%) PD (7%/6%)	2 anos (80%)
Polz-Gruszka <i>et al.</i> ¹¹	25%	Cavidade Oral (35%) Orofaringe (40%) Cavidade Oral e Orofaringe (25%)	Estágio I (0%/0%) Estágio II (6,7%/13,3%) Estágio III (33,3%/22,2%) Estágio IV (60%/64,5%)	BD (20%/6,7%) MD (66,7%/86,6%) PD (13,3%/6,7%)	Não Informado
Mosele <i>et al.</i> ¹²	20%	Lábio Inferior (50%/31,2%); Outros Sítios (50%/68,8%)	Não Informado	BD (50%/43,7%) MD (25%/12,5%) PD (25%/43,7%)	Não Informado

BD=Bem Diferenciado; MD=Moderadamente Diferenciado; PB=Pobrememente Diferenciado.

seguido pela quimioterapia (30,4%), cirurgia associada à radioterapia (13%), e cirurgia associada à radioterapia e quimioterapia ou radioterapia e quimioterapia em conjunto, ambas as modalidades terapêuticas, com 8,7%.

Os estudos de Singh *et al.*⁹ e Elango *et al.*¹⁰ realizaram análise de sobrevida. De acordo com Singh *et al.*⁹ em 5 anos a sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide oral portador de HPV foi de 69,6%, inferior a pacientes HPV negativo (74,4%), entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. No estudo de Elango *et al.*¹⁰ 80% dos pacientes apresentaram sobrevida em 2 anos de diagnóstico do carcinoma epidermoide.

DISCUSSÃO

Em nossa revisão sistemática, o subtipo 16 foi o mais frequentemente localizado em cavidade oral nos pacientes com carcinoma epidermoide em todos os estudos, sendo, de acordo com a literatura científica, um subtipo de alto risco para o desenvolvimento neoplásico.^{9,10} Entretanto, houve uma grande variação de acometimento total, sendo 30,4% no estudo de Singh *et al.*⁹ e 100% dos pacientes no estudo de Mosele *et al.*¹² Diferenças regionais, socioeconômicas e culturais podem influenciar no grau de acometimento de tais infecções na população de estudo. A presença de HPV

em cavidade oral nos estudos selecionados pode ser visualizada na Tabela 3.

Nos estudos analisados houve um maior acometimento por carcinoma epidermoide em pacientes do sexo masculino. Pode-se enfatizar aqui os fatores de risco, como o álcool e o fumo, que são mais consumidos pelo homem. No estudo de Polz-Gruszka *et al.*¹¹ houve correlação entre a prevalência do DNA do HPV, tempo de tabagismo (em anos) e etilismo.

A orofaringe tem sido mais usualmente relacionada à presença do vírus do que as outras localizações bucais e áreas vizinhas, com frequências entre 18 e 45%.^{15,16} No estudo de Polz-Gruszka *et al.*¹¹ uma maior porcentagem de casos de HPV em orofaringe foi evidenciada (46,7%), comparada a pacientes com câncer oral (37,8%). O HPV como fator etiológico para carcinoma epidermoide de orofaringe já está bem estabelecido na literatura.^{11,16,17}

Os parâmetros de prognóstico, estadiamento clínico, grau de gradação histopatológica e taxa de sobrevida não obtiveram relação estatisticamente significativa correlacionada à presença de HPV em pacientes com carcinoma epidermoide.⁹⁻¹⁴

Entretanto, estudos apontam um melhor prognóstico de pacientes com carcinoma epidermoide portadores de HPV. Já se pode identificar na literatura investigações sugerindo que as lesões HPV positivas poderiam responder bem a

Tabela 3 - Subtipos de HPV de maior acometimento em pacientes com câncer oral e de orofaringe.

Estudo	Subtipos	%
Singh <i>et al.</i> ⁹	HPV 16	30,4%
	HPV 18	17,4%
	HPV 16+HPV 18	26,1%
	Outros Subtipos	26,1%
Elango <i>et al.</i> ¹⁰	HPV 16	48,3%
	Outros Subtipos	51,7%
Polz-Gruszka <i>et al.</i> ¹¹	HPV 16	86,7%
	Outros Subtipos	13,3%
Mosele <i>et al.</i> ¹²	HPV 16	100%
Herrero <i>et al.</i> ¹³	HPV 16	94,7%
	Outros Subtipos	5,3%
Lindel <i>et al.</i> ¹⁴	HPV 16	78,5%
	Outros Subtipos	21,5%

tratamentos adjuvantes, refletindo um melhor prognóstico de sobrevida para o paciente.^{17,18}

Estudos desenvolvidos até a atualidade não nos permitem definir, com precisão, o papel do HPV na carcinogênese bucal; no entanto, na cérvix uterina, o mesmo já se encontra bem estabelecido.⁶ O estudo de Polz-Gruszka *et al.*¹¹ apontou relação entre o HPV e carcinoma de orofaringe, mas não houve relação significativa com o câncer de boca. Singh *et al.*⁹ mencionam a necessidade de mais estudos na área e estes autores também questionam a dificuldade de meios específicos que possam correlacionar a presença do HPV de alto risco ao câncer de boca, assim como não consideram o HPV 16 como um fator etiológico para o carcinoma oral e de orofaringe.

Elango *et al.*,¹⁰ em seu estudo de carcinoma epidermoide em língua, apontam que pode haver correlação entre o HPV e a carcinogênese oral. Neste estudo 50% dos pacientes apresentavam-se como portadores de HPV, sendo que em tal grupo houve melhor prognóstico dos pacientes. Herrero *et al.*¹³ mencionam que com o desenvolvimento da vacina anti-HPV espera-se a diminuição dos casos de câncer em colo de útero, assim como casos de carcinoma oral e de orofaringe.

CONCLUSÃO

O HPV pode apresentar-se como um fator etiológico para o desenvolvimento do câncer de orofaringe, assim como para um subgrupo de carcinoma oral, essencialmente em casos de infecção pelo subtipo de risco HPV 16. A presente revisão não aponta diferenças significantes entre as características clínico-patológicas e os fatores prognósticos de pacientes HPV+ e HPV- acometidos por câncer oral e orofaringe.

REFERÊNCIAS

1. Motta Rda R, Zettler CG, Cambruzzi E, Jotz GP, Berni RB. Ki-67 and p53 correlation prognostic value in squamous cell carcinomas of the oral cavity and tongue. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):544-9.
2. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol.* 2012;Suppl 1:S16-24.
3. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer.* 2011;6:4.
4. Sobral APV, Almeida HCR, Fontes JPS. Correlação do Papilomavírus Humano com o Carcinoma Epidermoide Bucal: Revisão Sistemática. *Rev Cir Traumatol Buco Maxilo Fac.* 2014;14(2):95-102.
5. Souza TRB, Gonçalves AJ. Papilomavírus humano e a detecção do DNA viral no carcinoma espinocelular da cavidade oral. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2009;38(1):62-6.
6. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37(5):401-18.
7. Zhao D, Xu QG, Chen XM, Fan MW. Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer. *Int J Oral Sci.* 2009;1(3):119-25.
8. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(3):559-65.
9. Singh Y, Shah A, Singh M, Verma S, Shrestha BM, Vaidya P, *et al.* Human papilloma virus vaccination in Nepal: an initial experience in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(3):615-7.
10. Elango KJ, Suresh A, Erode EM, Subhadradevi L, Ravindran HK, Iyer SK, *et al.* Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):889-96.
11. Polz-Gruszka D, Morshed K, Stec A, Polz-Dacewicz M. Prevalence of Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland. *Infect Agent Cancer.* 2015;10:37.
12. Mosele JC, Barancelli M, Silva SO, De Carli JP, Trentin MS, Linden MSS, *et al.* Application of the PCR method for identification of the HPV in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Rev Odonto.* 2001;17(34):7-12.
13. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaran P, *et al.*; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1772-83.
14. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001;92(4):805-13.
15. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, *et al.* Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer.* 2003;104(3):336-44.
16. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol.* 2009;45(6):486-91.
17. Tachezy R, Klozar J, Saláková M, Smith E, Turek L, Betka J, *et al.* HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis.* 2005;11(3):181-5.
18. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer.* 2000;89(3):300-4.