



# Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

[www.bjorl.org](http://www.bjorl.org)



## ARTIGO ORIGINAL

# Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil<sup>☆</sup>



Guilherme Petito<sup>a,\*</sup>, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro<sup>b</sup>,  
Sílvia Helena de Rabello Santos<sup>b</sup>, Antonio Marcio Teodoro Cordeiro Silva<sup>a</sup>,  
Rita de Cassia Alencar<sup>c</sup>, Antonio Paulo Gontijo<sup>c</sup> e Vera Aparecida Saddi<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Programa de Mestrado em Genética, Goiânia, GO, Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

<sup>c</sup> Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Setor de Anatomia Patológica, Laboratório de Oncogenética e Radiobiologia, Goiânia, GO, Brasil

Recebido em 16 de setembro de 2015; aceito em 10 de janeiro de 2016

Disponível na Internet em 28 de dezembro de 2016

### KEYWORDS

Papillomaviridae;  
Papillomaviridae 16;  
Head and neck  
neoplasm;  
Epidemiology

### Abstract

**Introduction:** Molecular studies about carcinomas of the oral cavity and oropharynx demonstrate the presence of human papillomavirus genome in these tumors, reinforcing the participation of human papillomavirus in oral carcinogenesis.

**Objectives:** This study aimed to determine the prevalence of human papillomavirus and genotype distribution of HPV16 and HPV18 in oral cavity and oropharynx carcinomas, as well as their association with clinical characteristics of the tumors.

**Methods:** This is a retrospective study, with clinical data collected from 82 patients. Human papillomavirus detection was conducted on specimens of oral cavity and oropharynx carcinomas included in paraffin blocks. Patients were assisted in a cancer reference center, in the central region of Brazil, between 2005 and 2007. Polymerase chain reaction was used for the detection and genotyping of human papillomavirus.

**Results:** Among the patients evaluated, 78% were male. The average age of the group was about 58 years. Risk factors, such as smoking (78%) and alcohol consumption (70.8%) were recorded for the group. HPV DNA was detected in 21 cases (25.6%; 95% confidence interval 16.9–36.6) of which 33.3% were HPV16 and 14.3% were HPV18. The presence of lymph node metastases and registered deaths were less frequent in human papillomavirus positive tumors, suggesting a better prognosis for these cases; however, the differences between the groups were not statistically significant.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.01.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Petito G, Carneiro MA, Santos SH, Silva AM, Alencar RC, Gontijo AP. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:38–44.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [guilherme.petito@hotmail.com](mailto:guilherme.petito@hotmail.com) (G. Petito).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Papillomaviridae;  
Papillomaviridae 16;  
Neoplasia de cabeça  
e pescoço;  
Epidemiologia

**Conclusion:** The results obtained in the present study, with respect to the presence of the high-risk HPV16 and HPV18 genotypes, highlight the importance of human papillomavirus vaccination in the control of oral cavity and oropharynx carcinomas.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas de cavidade oral e orofaringe na região central do Brasil

**Resumo**

**Introdução:** Estudos moleculares sobre carcinomas da cavidade oral e orofaringe demonstram a presença do genoma do papilomavírus humano (HPV) nesses tumores, o que enfatiza a participação do HPV na carcinogênese oral.

**Objetivos:** Determinar a prevalência de HPV e a distribuição genotípica de HPV16 e HPV18 nos carcinomas de cavidade oral e orofaringe, bem como sua associação com as características clínicas dos tumores.

**Método:** Estudo retrospectivo, com dados clínicos coletados de 82 pacientes. A detecção de HPV foi feita em amostras de carcinomas de cavidade oral e orofaringe incluídos em blocos de parafina. Os pacientes foram atendidos em um centro de referência para tratamento do câncer, na região central do Brasil, entre 2005 e 2007. Foi usada a reação em cadeia de polimerase (PCR) para a detecção e genotipagem do HPV.

**Resultados:** Entre os pacientes avaliados, 78% eram homens. A média de idade do grupo era de 58 anos. Fatores de risco como o tabagismo (78%) e consumo de álcool (70,8%) foram registrados para o grupo. HPV DNA foi detectado em 21 casos (25,6%; IC de 95%, 16,9-36,6), dos quais 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18. A presença de metástases em linfonodos e os óbitos registrados foram menos frequentes em tumores positivos para HPV, o que sugere melhor prognóstico para esses casos; contudo, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes.

**Conclusão:** Os resultados obtidos no presente estudo, com respeito à presença de genótipos de alto risco de HPV16 e HPV18, destacam a importância da vacinação para HPV no controle dos carcinomas de cavidade oral e orofaringe.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), inclusive os carcinomas de cavidade oral e orofaringe, constitui o sexto tipo mais comum no mundo, com uma estimativa anual de 633 mil casos novos e 355 mil óbitos.<sup>1</sup> No Brasil, houve 15.290 CCPs em 2014 (11.280 casos em homens e 4.010 em mulheres).<sup>2</sup>

Os carcinomas orais e de orofaringe são responsáveis por mais de 80% do número total de casos de CCP<sup>3</sup> e o carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo histológico mais comum, representa mais de 90% dos casos. O prognóstico para esses tumores é, em sua maior parte, pessimista, com baixa sobrevivência após cinco anos, algo em torno de 58%.<sup>4,5</sup>

Idade, gênero e estadiamento do tumor no sistema TNM, inclusive a extensão do tumor, presença de metástases para linfonodos e metástases a distância, são os principais fatores prognósticos para os carcinomas de cavidade oral e orofaringe.<sup>6</sup> Além disso, o grau histológico e a expressão de

marcadores moleculares (p16, pRb e Ki-67) permitem melhor compreensão do comportamento e da evolução do tumor.<sup>6-8</sup>

Em geral, o tratamento de CCEs da cavidade oral e orofaringe é feito por cirurgia ou radioterapia, isoladamente ou em associação, e também pode incluir o uso da quimioterapia como opção para aumentar as probabilidades de cura.<sup>9</sup> Estudos sugerem que, para os CCEs de cavidade oral e orofaringe positivos para HPV, o tratamento com cirurgia e radioterapia adjuvante é uma opção tão boa como o tratamento radioterápico definitivo, com ou sem quimioterapia.<sup>9,10</sup>

Tabagismo e consumo de álcool são considerados os principais fatores de risco para o câncer de cavidade oral e orofaringe.<sup>9-11</sup> No entanto, com a intensificação das campanhas contra o fumo e o álcool, o papel do HPV nos carcinomas de cavidade oral e orofaringe cresceu em importância nos últimos anos.<sup>11,12</sup> Um número crescente de estudos fala em favor da hipótese de uma associação entre HPV e os carcinomas de cavidade oral e orofaringe.<sup>10-14</sup>

HPV é uma infecção sexualmente transmitida; portanto, fatores como um início precoce da vida sexual, grande número de parceiros sexuais, a prática do sexo desprotegido e do sexo oral foram incluídos como fatores de risco para infecção por esse vírus na mucosa da cavidade oral e orofaringe.<sup>15</sup> Já foi demonstrado o crescimento da incidência de carcinomas de cavidade oral e orofaringe em associação com HPV em jovens.<sup>14-16</sup>

A prevalência do HPV em CCEs de cavidade oral e orofaringe é o enfoque de diversos estudos

por todo o mundo e HPV16 é considerado como o genótipo mais prevalente e relevante na epidemiologia desses carcinomas.<sup>13,17-20</sup>

Este estudo teve por objetivo investigar a prevalência e distribuição genotípica do HPV16 e do HPV18 nos carcinomas de cavidade oral e orofaringe, além de sua possível associação com as características clínicas dos tumores.

## Método

### Tipo de estudo e casuística

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o nº 13580613.5.0000.0031/2014. Trata-se de um estudo retrospectivo transversal que usou dados coletados de prontuários clínicos e analisou blocos de parafina que continham amostras de carcinomas de cavidade oral e orofaringe. Em princípio, a seleção foi feita mediante a análise dos prontuários do Departamento de Patologia no Hospital e foram incluídos apenas pacientes com diagnóstico histológico de CCE da cavidade oral e orofaringe. Inicialmente, foram selecionados 312 casos de CCE diagnosticados de 2005 e 2007. Os pacientes medicados com quimioterapia/radioterapia antes da cirurgia foram excluídos, o que resultou em 108 casos. Os blocos de parafina dos 108 casos foram histologicamente examinados e amostras com quantidade exígua de tumor foram excluídas; assim, terminamos com 82 casos selecionados para a extração do DNA e detecção de HPV DNA.

### Extração do DNA

O DNA genômico foi purificado a partir de amostras tumorais em formalinas, com inclusão em parafina. Essas amostras foram desparafinadas em xilenol e lavadas em etanol, em conformidade com protocolo padronizado. O DNA foi isolado pelo uso do *kit* comercial Wizard (Promega). A presença e a integridade do DNA foram verificadas pela amplificação de um fragmento com 99 pares de base (pb) de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), pelo uso da reação de polimerase em cadeia (PCR).

### Detecção de HPV DNA

HPV DNA foi detectado por PCR. O conjunto de *primers* empregado foi SPF 1/2 (fragmento curto de PCR). SPF 1/2 amplifica um fragmento de 65 pb da região L1 do genoma de HPV. Esse conjunto de *primers* permite a detecção de 39 HPVs de alto e baixo risco oncogênico: 6, 11, 13, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 52, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, MM4, MM7,

73,74, MM8. Os genótipos detectados por SPF1/2 são aqueles que infectam a membrana mucosa.<sup>13</sup> A PCR com *primers* SPF 1/2 foi feita em um volume final de reação de 25 µL, com a adição de 2 µL de DNA purificado, 2,5 mM/L de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM/L de cada desoxirribonucleotídeo (dNTPs), 2,5 µM/L de cada *primer* de oligonucleotídeo, 0,25 U de Taq Polymerase (Invitrogen, Brasil) e água ultrapura em quantidade suficiente para o volume final. As condições de ciclagem foram: pré-aquecimento durante um minuto a 94 °C, seguido por 40 ciclos de: um minuto a 94 °C, um minuto a 45 °C e um minuto a 72 °C, com uma extensão final de cinco minutos a 72 °C. Foram empregados controles positivo e negativo em cada reação.

### Genotipagem do HPV16 e 18

Fizemos genotipagem de HPV16 e HPV18 por PCR para todos os tumores positivos para HPV. Foram usados dois conjuntos de *primers* que amplificam parte da região E7 de cada genoma de HPV.<sup>21</sup> Para o genoma de HPV16, o amplicon apresenta 104 pb. A PCR com *primers* de HPV16 foi efetuada em um volume final de reação de 25 µL, com 2 µL de DNA purificado, 2,5 mM/L de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM/L de cada desoxirribonucleotídeo (dNTPs), 2,5 µM/L de cada *primer* de oligonucleotídeo, 0,25 U de Taq Polymerase (Invitrogen, Brasil) e água ultrapura em suficiente quantidade suficiente para o volume final. As condições de ciclagem foram: pré-aquecimento durante um minuto a 94 °C, seguido por 40 ciclos de um minuto a 94 °C, um minuto a 45 °C e um minuto a 72 °C, com uma extensão final de cinco minutos a 72 °C. A PCR com *primers* de HPV18 foi efetuada em um volume final de reação de 25 µL, com 5 µL de DNA purificado, 2,5 mM/L de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM/L de cada desoxirribonucleotídeo (dNTPs), 2,5 µM/L de cada *primer* de oligonucleotídeo, 1,25 U de Taq Polymerase (Invitrogen, Brasil) e água ultrapura em suficiente quantidade suficiente para o volume final. As condições de ciclagem foram: pré-aquecimento durante três minutos a 94 °C, seguido por 35 ciclos de um minuto a 94 °C, um minuto a 53 °C e um minuto a 72 °C, com uma extensão final de três minutos a 72 °C.

### Análise estatística

Todos os dados dos pacientes foram transcritos para planilhas do programa Microsoft Excel®. Os dados clínicos e histológicos do grupo, bem como a presença de genoma de HPV e genótipos de HPV16 e 18, foram analisados com a aplicação do teste exato de Fisher e do teste do qui-quadrado. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Foram empregados controles positivo e negativo em cada reação.

### Resultados

Características clínicas e histológicas: selecionamos um grupo de 82 casos de CCE da cavidade oral e orofaringe e avaliamos tais casos com respeito às características clínicas e histológicas (tabela 1). Entre os pacientes, 78% eram homens. Em sua maioria, os pacientes (54,9%) estavam situados na faixa abaixo dos 59 anos e 62,2% estavam casados.

**Tabela 1** Análise das características clínicas e histológicas dos pacientes com carcinomas de cavidade oral e orofaringe

Variável	Todos os casos (n = 82) n	%
<b>Gênero</b>		
Mulheres	18	22,0
Homens	64	78,0
<b>Idade no diagnóstico</b>		
Média	58	-
≤ 59	45	54,9
≥ 60	37	45,1
<b>Estado civil</b>		
Solteiros	15	18,2
Casados	51	62,2
Outros	16	19,6
<b>Fumante?</b>		
Sim	64	78,0
Não	18	22,0
<b>Consumo de álcool?</b>		
Sim	58	70,8
Não	24	22,0
<b>Localização do tumor</b>		
Cavidade oral	39	47,6
Orofaringe	43	52,4
<b>Estadiamento</b>		
I/II	14	17,1
III/IV	68	82,9
<b>Tamanho do tumor</b>		
T1 e T2	35	42,7
T3 e T4	47	57,2
<b>Metástase para linfonodos</b>		
Sim	42	51,2
Não	40	48,8
<b>Metástases a distância</b>		
Sim	01	1,2
Não	81	98,8
<b>Grau histológico</b>		
Baixo	13	15,8
Moderado/alto	69	84,2
<b>Óbito registrado</b>		
Sim	28	34,1
Não	54	65,9

Registramos fatores de risco como tabagismo (78%) e consumo de álcool (70,8%) na maioria do grupo. Nos prontuários clínicos não havia registro de dados associados ao comportamento e orientação sexuais, bem como o número de parceiros sexuais em toda a vida, idade de início da atividade sexual e prática de sexo oral.

HPV e a genotipagem de HPV DNA foram detectados em 21 casos (25,6%; IC de 95%, 16,9-36,6), dos quais 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18. A *tabela 2* descreve as características clínicas dos casos positivos e negativos para HPV. Entre as 21 amostras positivas para HPV, 47,4% estavam

localizadas na cavidade oral e 52,6% na orofaringe. Considerando o estadiamento clínico para os tumores positivos para HPV, 4,8% estavam nos estágios I/II, enquanto que 95,2% estavam nos estágios III/IV. Foram detectadas metástases em linfonodos em 42,9% dos casos positivos para HPV e em 57,4% dos casos negativos para o vírus ( $p=0,08$ ). Não foram detectadas metástases a distância em casos positivos para HPV, enquanto que uma metástase a distância foi descrita nos casos negativos para HPV ( $p=0,46$ ). Com respeito ao grau histológico, 85,7% dos casos positivos para HPV demonstravam grau de diferenciação moderado a alto. Foi registrado um número maior de óbitos no grupo negativo para HPV (39,3%) vs. grupo positivo para HPV (19,1%), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ). Com relação à genotipagem do HPV, sete amostras (33,3%) estavam positivas para HPV16, enquanto que três amostras (14,3%) estavam positivas para HPV18. No presente estudo, não foram detectadas diferenças significativas entre tumores positivos para HPV16 e para HPV18.

## Discussão

Neste estudo, que analisou 82 casos de CCE da cavidade oral e orofaringe diagnosticados em um centro de referência para tratamento do câncer na região central do Brasil, detectamos HPV DNA em 21 casos (25,6%), dos quais 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18. Esses resultados falam em favor da hipótese de que um subgrupo de carcinomas da cavidade oral e orofaringe está relacionado ao HPV.<sup>12-18</sup> Na última década, foram demonstradas mudanças significativas na epidemiologia dos carcinomas de células escamosas de mucosa da cabeça e pescoço, com um número crescente de casos relacionados ao HPV.<sup>1-22</sup> Além do tabaco e do consumo de álcool, HPV parece ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de CCEs da cavidade oral e orofaringe. A prevalência de HPV DNA no câncer de orofaringe (CO) varia, a depender do estudo, e até 84% de casos foram associados à infecção pelo HPV.<sup>19</sup>

A associação entre infecção pelo HPV e CCE da cavidade oral e orofaringe enfatiza a importância da introdução de testes moleculares específicos nas práticas de prevenção do câncer oral, para que se possa avaliar a presença do vírus e a possibilidade da expansão da vacina anti-HPV na população masculina.<sup>23,24</sup>

No presente estudo, 54,9% dos pacientes tinham menos de 59 anos. Diversos estudos descrevem faixas etárias dos pacientes com carcinoma da cavidade oral e orofaringe similares às descritas em nosso estudo.<sup>25,26</sup> Em um estudo feito na Itália, a idade mediana foi de 65,6 anos.<sup>18</sup> O acúmulo de exposições a vários fatores de risco durante toda a vida, como o tabagismo e o alcoolismo, contribui para a prevalência mais alta desses tumores em pacientes com idade mais avançada.<sup>6</sup> Estudos demonstraram que houve um aumento importante dos cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV, em homens com menos de 50 anos, inclusive os carcinomas de célula escamosa da cavidade oral e orofaringe, em homens com menos de 50 anos.<sup>27</sup> Em um período de 20 anos, a prevalência relativa do carcinoma de célula escamosa da cavidade oral (CCEO) avançou de menos de 20% para mais de 70% nos Estados Unidos e em alguns países

**Tabela 2** Análise das características clínicas e histológicas dos pacientes negativos para HPV e positivos para carcinomas de cavidade oral e orofaringe

Variável	HPV (-) (n = 61)		HPV (+) n = 21)		p <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Gênero</b>					
Mulheres	15	24,6	03	14,3	0,38
Homens	46	75,4	18	85,7	
<b>Idade no diagnóstico</b>					
Média	60	-	53	-	0,31
≤ 59	31	50,8	14	66,7	
≥ 60	30	49,2	07	33,3	
<b>Localização do tumor</b>					
Cavidade oral	29	47,5	10	47,4	1,00
Orofaringe	32	54,5	11	52,6	
<b>Estadiamento</b>					
I e II	13	21,3	1	4,8	0,10
III e IV	48	78,7	20	95,2	
<b>Tamanho do tumor</b>					
T1 e T2	26	42,6	09	33,3	1,00
T3 e T4	35	57,4	12	66,7	
<b>Metástase para linfonodos</b>					
Sim	35	57,4	07	42,9	0,08
Não	26	42,6	14	57,1	
<b>Metástases a distâncias</b>					
Sim	01	1,6	00	0,00	0,46
Não	60	98,4	21	100,0	
<b>Grau de diferenciação</b>					
Baixo	10	16,4	03	14,3	1,00
Moderado/alto	51	83,6	18	85,7	
<b>Óbitos registrados</b>					
Sim	24	39,3	04	19,1	0,11
Não	37	60,6	17	80,9	
<b>Tratamento</b>					
Apenas cirurgia	24	39,5	03	14,3	0,32
Cirurgia + radioterapia	14	22,9	08	38,1	
Radioterapia + quimioterapia	09	14,7	03	14,3	
Outros	14	22,9	07	33,3	
<b>Tipo de HPV</b>					
HPV16	-	-	07	33,3	
HPV18	-	-	03	14,3	
Outros	-	-	11	42,4	
	-	-			

<sup>a</sup> Todos os valores de p foram calculados com o teste exato de Fischer.

da Europa.<sup>28-30</sup> Nos pacientes positivos para HPV avaliados em nossa série, 66,7% dos casos estavam abaixo da média de idade (59 anos). Em sua maioria, os casos de carcinoma da cavidade oral e orofaringe foram observados em homens (78%). Diferentes autores já relataram previamente essa informação; contudo, em diferentes países da Europa foi observada uma tendência crescente na incidência de carcinomas de orofaringe em mulheres.<sup>9-29</sup>

Tabagismo e consumo de álcool são descritos como os principais fatores de risco para carcinomas da cavidade

oral e orofaringe.<sup>11-31</sup> O presente estudo confirmou a elevada frequência de fumantes (78%) e consumidores de bebidas alcoólicas (70,8%) no grupo. Embora não sendo totalmente considerado como fator prognóstico, o carcinoma da cavidade oral e orofaringe associado ao tabagismo e ao alcoolismo tende a ser mais agressivo.<sup>1</sup> O uso do tabaco e do álcool pode induzir o CCE da cavidade oral e orofaringe mediante a agressão infligida em extensas áreas, o que resulta no fenômeno conhecido como cancerização de campo, que se caracteriza por alterações moleculares nas



células de reserva, o que, por sua vez, leva à formação do campo epitelial alterado.<sup>26</sup> Esse campo sofre expansão e se estende sobre a superfície da membrana mucosa, o que aumenta a possibilidade de formação de um novo carcinoma.<sup>32,33</sup>

O perfil de pacientes com carcinoma da cavidade oral e orofaringe associado com ao HPV tende a ser caracterizado por um grupo de pacientes mais jovens, com menos de 60 anos, não fumantes ou fumantes ocasionais, não consumidores de álcool ou com um comportamento sexual mais promíscuo; contudo, esses dados são controversos.<sup>34,35</sup> Uma limitação importante de nosso estudo é a ausência de dados pertinentes ao comportamento sexual dos pacientes. Considerando que este é um estudo retrospectivo, esses dados não estavam nos prontuários médicos. Embora tenhamos descrito um percentual mais elevado de pacientes com menos de 59 anos no grupo positivo para HPV (66,7%), em comparação com o grupo negativo para esse vírus (50,8%), essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Resultados similares com relação à faixa etária foram descritos em dois estudos feitos nos Estados Unidos.<sup>13,14</sup> Em nosso estudo, a média de idade para pacientes positivos para HPV foi mais baixa, 53 anos, em comparação com o grupo negativo para HPV, que foi de 60 anos. Um estudo feito na Colômbia confirma a baixa idade média de pacientes positivos para HPV com carcinomas da cavidade oral e orofaringe.<sup>12</sup> Em nosso estudo, não observamos associações significativas entre a presença de HPV e a ausência de hábitos como o tabagismo e o consumo de álcool, o que concorda com outros estudos.<sup>6-18</sup>

O prognóstico para carcinomas da cavidade oral e orofaringe é incerto e de difícil previsão.<sup>4</sup> A identificação de fatores que podem ajudar na escolha do melhor tratamento e na previsão da evolução do tumor e também da sobrevida do paciente se reveste de evidente importância clínica. Ao que parece, o CCE da cavidade oral e orofaringe positivo para HPV apresenta um prognóstico mais favorável quando o câncer é tratado com cirurgia e radioterapia adjuvante, ou com radioterapia, acompanhada ou não de quimioterapia final.<sup>10</sup> Em nosso estudo, limitações na coleta de dados não permitiram uma análise de sobrevida associada à terapia empregada. Uma revisão sistemática destaca a importância da avaliação de pacientes com carcinomas orofaríngeos relacionados ao HPV, para que se possa escolher a melhor terapia, visto que esses carcinomas associados ao vírus demonstram características moleculares distintas, em comparação com os carcinomas negativos para HPV.<sup>9</sup> Mas até o momento são poucos os estudos que descrevem uma associação direta entre tratamento, presença do genoma de HPV e sobrevida.<sup>9,10</sup>

Alguns estudos descreveram um prognóstico melhor para carcinomas da cavidade oral e orofaringe positivos para HPV, inclusive em casos de tumores bem diferenciados, com menor risco de metástases aos linfonodos e de metástases a distância.<sup>9-36</sup> Em nosso estudo, essas características foram observadas; contudo, a diferença entre os grupos não foi significativa. Metástases a distância não foram descritas no grupo positivo para HPV, embora apenas um caso de tumores negativos para o vírus tenha se apresentado com metástases a distância. Com relação à presença de metástases aos linfonodos, observamos menor percentual dessa ocorrência nos tumores positivos para HPV (42,9% vs. 57,4%);

esse achado sugere melhor prognóstico para esses tumores. Contudo, tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

HPV16 e HPV18 são descritos como os genótipos mais prevalentes em carcinomas da cavidade oral e orofaringe e sua associação com esses carcinomas parece ser relevante.<sup>14</sup> Neste estudo, das 21 amostras positivas para HPV, HPV16 foi descrito em 33,3% e HPV18 em 14,3% dos tumores. A descrição da prevalência de HPV16 e 18 em carcinomas da cavidade oral e orofaringe é importante, para que se possa prever o impacto da vacinação sobre esses tumores, pois ambos os genótipos são os alvos principais das vacinas bivalentes (16/18) e tetravalentes (11/16/18/6).<sup>15-27</sup> No presente estudo, não foram descritas diferenças significativas com relação ao estadiamento e casos de óbito dos pacientes, ao serem comparados os casos positivos e negativos para HPV16 e 18.

Artigos recentemente publicados enfatizam que as campanhas de vacinação constituem solução eficiente para o controle de carcinomas associados a HPV.<sup>15-37</sup> Com relação a essa conexão, e considerando a elevada prevalência de HPV nos carcinomas da cavidade oral e orofaringe em homens, é extremamente importante que essa campanha também seja estendida ao grupo masculino.

Em nosso estudo, a presença de HPV foi detectada em 25,6% dos casos, com inclusão dos tipos 16 e 18, o que nos fez concluir que HPV também está associado ao desenvolvimento de carcinomas da cavidade oral e orofaringe. Este estudo sofre de uma importante limitação com respeito relação aos dados clínicos e comportamentais dos pacientes. Nos prontuários médicos, havia escassez de tais informações, como comportamento sexual, higiene oral, histórico de doenças sexualmente transmitidas, seguimento dos pacientes etc. Essas dificuldades são inerentes aos estudos retrospectivos, visto que os pesquisadores dependem exclusivamente das informações presentes nos prontuários médicos – que frequentemente se encontram perdidos, estão incompletos ou são pouco claros.<sup>20-30</sup>

Por tudo isso, sugerimos a feitura de um estudo prospectivo com uma coleta de dados mais eficiente e com seguimento dos pacientes, o que permitirá uma pesquisa mais acurada e completa, com maior número de casos provenientes de diferentes centros oncológicos no país, com o objetivo de aprofundar o conhecimento da carcinogênese pelo HPV em carcinomas da cavidade oral e orofaringe.

## Conclusões

Nosso estudo confirma a maior prevalência de HPV DNA em carcinomas de cavidade oral e orofaringe, especialmente em homens (78%), com média de 58 anos e alta frequência de fumantes e consumidores de bebidas alcoólicas.

A prevalência do genoma de HPV DNA nas amostras analisadas foi de 25,6% e entre os casos positivos 33,3% eram HPV16 e 14,3% eram HPV18, o que sublinha a associação do HPV de alto risco na carcinogênese da cavidade oral e orofaringe.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol.* 2012;6:16–24.
2. INCA – Instituto Nacional de Câncer. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br); 2014.
3. Motta Rda R, Zettler CG, Cambuzzi 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;75:544–9.
4. Montoro JR de MC, Hicz HA, de Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveron RC, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:861–6.
5. Elango KJ, Suresh A, Erode EM, Subhadra Devi L, Ravindran HK, Iyer SK, et al. Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:889–96.
6. Oliveira LR, de Alfredo RS, Sergio Z. Incidence and survival profile of patients with oral squamous cell carcinoma in a Brazilian population. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42:385–92.
7. Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, Smahelova J, Vesela E, Hamsikova E, et al. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:75–82.
8. Saini R, Khim TP, Rahman SA, Ismail M, Tang TH. High-risk human papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer, and their children. *Virol J.* 2010;7:131.
9. 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.
10. Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, Jones D, Harnett GB, Armstrong BK, et al. Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer.* 2010;103:1510–7.
11. Termine N, Panzarella V, Falaschine S, Russo A, Mitranga D, Muzio LL, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol.* 2008;19:1681–90.
12. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, et al. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:375–81.
13. Kleter B, van Doorn LJ, ter Schegget J, Schrauwen L, van Krimpen K, Burger M, et al. Novel short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. *Am J Pathol.* 1998;153:1731–9.
14. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2011;6:1–10.
15. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Simões AL, Zucoloto S. HPV infection in Brazilian oral squamous cell carcinoma patients and its correlation with clinicopathological outcomes. *Mol Med Rep.* 2008;1:123–9.
16. Zhao D, Xu QG, Chen XM, Fan MW. Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer. *Int J Oral Sci.* 2009;1:119.
17. Lim KP, Hamid S, Lau SH, Teo SH, Cheong SC. HPV infection and the alterations of the pRB pathway in oral carcinogenesis. *Oncol Rep.* 2007;17:1321–6.
18. Montaldo C, Mastinu A, Zorco S, Santini N, Pisano E, Piras V, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in Sardinian patients with oral squamous cell carcinoma. *Open Virol J.* 2010;4:163–8.
19. Krüger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Günther C, Blatt S, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1506–14.
20. Aguiar MTM, de Castro Bosso NC, de Souza Leal CBQ, de Lira CF, Cabral LAO, Silva AMTC, et al. Clinicopathological aspects and prevalence of human papillomavirus in anal cancer. *J Coloproctol.* 2014;34:76–82.
21. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12–9.
22. Westra WH. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol.* 2009;3:78–81.
23. Vacinação contra HPV supera meta de 80%. *Portal da Saúde – Ministério da Saúde.* N.p., n.d. Available from: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br) [cited 2.12.14].
24. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 immunohistochemistry, consensus PCR HPV-DNA, and *in situ* hybridization. *Infect Agent Cancer.* 2012;7:4.
25. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klusmann JP. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2012;11.
26. Angadi PV, Savitha JK, Rao SS, Sivaranjini Y. Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16:171–80.
27. Nordfors C, Vlastos A, Du J, Ährlund-Richter A, Tertipis N, Grün N, et al. Human papillomavirus prevalence is high in oral samples of patients with tonsillar and base of tongue cancer. *Oral Oncol.* 2014;50:491–7.
28. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709–20.
29. Snietura M, Piglowski W, Jaworska M, Mucha-Malecka A, Wozniak G, Lange D, et al. Impact of HPV infection on the clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:721–6.
30. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human papillomavirus (HPV)-associated oral cancers and treatment strategies. *J Dent Res.* 2014;93:295–365.
31. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29:4294–301.
32. Huang S-F, Li H-F, Liao C-T, Wang H-M, Chen I-H, Chang J-C, et al. Association of HPV infections with second primary tumors in early staged oral cavity cancer. *Oral Dis.* 2012;18:809–15.
33. Chung CH, Ashley B, Gypsyamber DS. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol.* 2014;50:364–9.
34. Upile T, Jerjes W, Al-Khawalde M, Radhi H, Sudhoff H. Oral sex, cancer and death: sexually transmitted cancers. *Head Neck Oncol.* 2012;4:31.
35. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS ONE.* 2014;9:e86023.
36. Pytynia KB, Kristina RD, Erich MS. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2014;50:380–6.
37. Ringström E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3187–92.