

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

**PREVALÊNCIA DE TUMORES INDUZIDOS PELO HPV EM PACIENTES COM
CARCINOMA DE OROFARINGE ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE**

Trabalho de conclusão de residência
apresentado ao Serviço de
Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e
Pescoço do Hospital de Clínicas de Porto
Alegre como requisito parcial para a
obtenção do título de especialista em
Cirurgia de Cabeça e de Pescoço

Autor: Maurício Fontoura Ferrão
Orientador: Prof. Gerson Schulz Maahs

Porto Alegre, fevereiro de 2023

INTRODUÇÃO:

O câncer de cavidade oral e orofaringe juntos representam o sexto tipo de neoplasia maligna mais comum em nível global, com incidência anual estimada em 275.000 e 130.300 novos casos, respectivamente. Dois terços desses novos casos ocorrem em países em desenvolvimento, com altas taxas de incidência sobretudo no sudeste asiático, mas também em algumas regiões específicas da Europa, África e América Latina, onde se destaca o Brasil.¹

Em nosso país, segundo dados de 2020 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), na população masculina, a incidência do câncer de cavidade oral e orofaringe foi estimada em 11.200 novos casos (5% de todas as neoplasias), sendo o 5º sítio mais comum de tumores malignos.²

Mais especificamente sobre o câncer de orofaringe, este compreende os tumores originados na região das tonsilas palatinas, palato mole, base da língua e paredes da faringe. O tipo histológico amplamente predominante é o carcinoma escamoso, que se origina da mucosa do trato aerodigestivo. Clinicamente, o carcinoma escamoso de orofaringe (CEO) costuma se manifestar com dor de garganta, odinofagia e disfagia, mas também pode se apresentar como massa cervical, globus faríngeo ou otalgia reflexa.³ Na avaliação desses pacientes deve constar, além de anamnese e exame físico criteriosos, exames de endoscopia flexível do trato aerodigestivo superior e imagem, idealmente PET-CT e RNM para avaliar extensão da doença e estadiamento.⁴ O diagnóstico requer exame de patologia sobre biópsia da lesão primária ou de algum linfonodo metastático, nesses casos sendo preferível uma punção aspirativa por agulha fina, senão a excisão completa do linfonodo para prevenir extravasamento capsular do tumor provocado por uma biópsia incisional.⁵

Classicamente, o CEO tem relação com consumo prolongado e abusivo de tabaco e álcool, havendo inclusive uma relação sinérgica entre esses fatores. Contudo, nas últimas décadas, a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) se estabeleceu como um importante e independente fator de risco, aumentando sua incidência sobretudo em países desenvolvidos⁶ e relacionado à prática de sexo oral e proporcional ao número de parceiros.⁷ Existem mais de 200 subtipos de HPV identificados, sendo o HPV-16 o principal implicado nos CEO, em pelo menos 85% dos casos.⁸ Para se ter uma ideia, nos Estados Unidos (EUA), na década de 80, o HPV era responsável por 16,3% dos casos e, hoje, está associado a 71% dos casos, de modo que o CEO se tornou a principal neoplasia associada ao HPV, superando o câncer de colo uterino. Dados semelhantes foram identificados no Reino Unido e Itália.^{9,10} Na perspectiva global, a porcentagem de tumores HPV-positivo reportada em 2021 é de 33%, embora haja grandes variações entre regiões, de 0% no sul da Índia a 85% no Líbano, por exemplo.¹¹

A diferença entre o CEO HPV positivo e negativo ultrapassa a etiologia da doença, abrangendo também a fisiopatogênese, perfil epidemiológico, padrão clínico e prognóstico. Sabe-se que a análise genômica dos tumores HPV-positivo e negativo são distintas. Enquanto no CEO HPV-negativo o gene supressor tumoral

TP53 é o mais frequentemente mutado, em pelo menos 75% dos casos, isso raramente é verificado no CEO relacionado ao HPV, inclusive denotando um pior prognóstico.¹² Epidemiologicamente, o carcinoma HPV-positivo tende a acometer indivíduos mais jovens, com uma predominância ainda maior por indivíduos do sexo masculino e costuma se apresentar clinicamente com lesões em estadio T menores, porém desenvolvendo metástases linfonodais cervicais mais precocemente.¹³ Por fim, análises de sobrevida demonstraram um prognóstico substancialmente melhor para os pacientes HPV-positivo. Um estudo com pacientes com CEO localmente avançado submetidos à quimiorradioterapia (QRT) demonstrou uma taxa de sobrevida em 8 anos de 70,9% para aqueles com HPV-positivo contra 30,2% nos casos HPV-negativos (HR 0,3; IC 95% 0,21 a 0,42; P<0.001).¹⁴ Reconhecendo essas diferenças, em 2017, o American Joint Committee on Cancer (AJCC), na 8ª edição do seu manual de estadiamento, dividiu os carcinomas de orofaringe em duas classificações distintas conforme a associação ou não com o HPV, avaliada pela pesquisa de P16 por imunohistoquímica.¹⁵

O tratamento do CEO tipicamente envolve cirurgia, radioterapia primária (RT) ou QRT. Historicamente, o tratamento cirúrgico envolvia acessos externos com considerável morbidade funcional e/ou estética. Por isso, atualmente vem se desenvolvendo técnicas menos invasivas por acesso transoral por cirurgia robótica (TORS, *transoral robotic surgery*) e a laser (TLMS, *transoral laser microsurgery*). A RT ou QRT também são amplamente empregadas conforme a preferência do paciente ou quando a abordagem cirúrgica não é factível, seja por doença avançada (T3 ou T4) ou por dificuldade de acesso. Nesse contexto, o esquema de 66-70 Gy de radioterapia associado a quimioterapia baseada em cisplatina já é bem estabelecido como tratamento padrão para doença avançada.¹⁶ Apesar dos bons resultados oncológicos, a QRT não é isenta de morbidade e sequelas, com 25% dos pacientes desenvolvendo toxicidade faríngea/laríngea e 47% com sintomas de cavidade oral.¹⁷ Uma vez que o CEO HPV-positivo afeta indivíduos mais jovens, com melhor prognóstico e com longa expectativa de sobrevida convivendo com as sequelas do tratamento, muita pesquisa está sendo desenvolvida visando redução da morbidade e melhora da qualidade de vida desses pacientes através da de-intensificação do tratamento sem afetar seu prognóstico.^{18,19,20}

Em face do exposto acima, esse trabalho tem por objetivo traçar o perfil dos pacientes com carcinoma de orofaringe atendidos em nossa instituição, visando antecipar uma provável mudança de cenário nos próximos anos e adequar o tratamento oferecido às novas realidades.

MÉTODOS:

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo através da análise de prontuários. Foram incluídos todos os pacientes com câncer de orofaringe atendidos em nossa instituição entre 01 de janeiro de 2021 e 30 de setembro de 2022. O critério de inclusão foi ter lesão identificável em região de orofaringe (tonsilas palatinas, palato mole, base de língua e/ou parede posterior) com exame de

anatomopatológico de biópsia ou citopatológico de punção aspirativa de linfonodo cervical compatíveis com carcinoma escamoso. O status de HPV foi verificado por pesquisa de P16 por imunohistoquímica. O estudo está vinculado a projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética da instituição sob o número 2021-0003.

RESULTADOS:

No referido período, foram atendidos 58 pacientes com câncer de orofaringe biopsiados com exame de anatomopatológico compatível com carcinoma escamoso, dentre os quais 33 (56%) testaram P16 negativo, 10 (17%) P16-positivo e 14 não foram testados para P16.

No grupo de pacientes com carcinoma de orofaringe P16-negativo, ou não relacionado ao HPV, a média de idade foi de 63,39 anos (43 a 84 anos), sendo 30 (90%) pacientes do sexo masculino e uma prevalência de tabagismo de 96% (32 pacientes). A queixa principal em 84% dos casos foi dor ou odinofagia. O sítio mais acometido foi o palato mole (12 pacientes) seguido da base da língua (11 pacientes), amígdala palatina (9 pacientes) e parede posterior (1 paciente). Quanto ao estadiamento, 27 pacientes (82%) apresentaram-se em estágios avançados de doenças (estágios clínico III ou IV).

No grupo de pacientes com CEO relacionados ao HPV (P16-positivo), a média de idade foi de 58,9 anos (44 a 79 anos), sendo 8 homens e 2 mulheres, sendo 40% (4 pacientes) não tabagistas. A queixa principal predominante foi massa ou nódulo cervical (60%). O sítio mais acometido foi a amígdala (6 pacientes) seguida pela base de língua (3 pacientes) e palato mole (1 paciente). Quanto ao estadiamento, 60% dos pacientes apresentava-se em estágios avançados (estágios clínicos III ou IV).

DISCUSSÃO:

O carcinoma escamoso de orofaringe relacionado ao HPV tem fatores de risco, fisiopatogenia, apresentação clínica, perfil epidemiológico e prognóstico bastante distintos do carcinoma não relacionado ao vírus, não sendo exagero dizer que trata-se de doenças diferentes, embora o tratamento ainda permaneça o mesmo. Nas últimas décadas houve um importante aumento de casos de CEO associados ao HPV, principalmente em países desenvolvidos, onde já representam a ampla maioria.

As taxas observadas em nosso estudo, demonstram predomínio de CEO P16-negativo, similar ao observado em outras regiões do Brasil e outros países em desenvolvimento, embora não seja desprezível uma taxa de quase um quinto dos casos relacionados ao HPV. Em estudo com dados do Hospital de Câncer de Barretos, *Pires et al* demonstraram uma prevalência de 31,9% de CEO HPV-positivo, identificando uma tendência de elevação ao longo dos anos.²¹ Em outro centro de referência em oncologia de Goiás, *Petito et al* registraram prevalência de 25,6%.²² Estudos apontam que essa tendência altista de CEO

P16-positivo deve perdurar por mais cerca de 20 a 30 anos, até que sejam percebidos os benefícios das políticas de vacinação de gênero neutro contra o HPV, que vêm sendo implementadas em vários países nas últimas décadas.²³ Portanto, em nosso país, temos a necessidade do combate ao carcinoma em duas frentes: através de fortes campanhas de desestímulo ao tabagismo e ao etilismo, bem como a vacinação contra o HPV para ambos os sexos, além de campanhas de conscientização quanto ao sexo seguro e uso de preservativo.

Quanto ao tratamento, é esperado que nos próximos anos haja mudanças, possivelmente com uma de-intensificação na dose de radiação dos carcinomas P16-positivo, buscando uma perfil de toxicidade mais favorável, associado ou não a abordagem cirúrgica por métodos menos invasivos, uma vez que, como já dito anteriormente, essa doença apresenta um prognóstico muito favorável, fazendo com que os pacientes convivam com as sequelas por muitas décadas.

CONCLUSÃO:

O carcinoma escamoso de orofaringe associado ao HPV tem uma incidência crescente ao redor do mundo e a prevalência em nosso meio já é bastante considerável. Uma vez que os pacientes dessa doença tendem a serem mais jovens e com um prognóstico bastante superior ao carcinoma P16-negativo, há uma forte perspectiva de adequação do tratamento ainda nos próximos anos, visando redução de toxicidade e sequelas. Em face desses fatos, devemos estar atentos aos novos estudos, a fim de oferecermos sempre o melhor tratamento possível aos nossos pacientes.

REFERÊNCIAS:

1. Warnakulasuriya, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*, 2009.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Coordenação de prevenção e vigilância. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
3. Mellwain, W. R., Sood, A. J., Nguyen, S. A. & Day, T. A. Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol.* **140**, 441-447 (2014).
4. Mehanna, H. et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *L. Laryngol. Otol.* **130**, 590-596 (2016).
5. Adoga, A. A., Silas, O. A., Nimkur, T. L. Open cervical lymph node biopsy for head and neck cancers: any benefit? *Head Neck Oncol.* 2009;1:9.
6. Lechner, M. et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat. Clin. Oncol.* **19**. 306-327 (2022).
7. Gooi, Z., Chan, J. Y. K. & Fakhry, C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope* **126**, 894-900 (2016).

8. Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P. & Franceschi, S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systemic review. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **14**, 467-475 (2005).
9. Chaturvedi, A. K. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin Oncol.* **29**, 4294-4301 (2011).
10. Del Mistro, A. et al. Age-independent increasing prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal carcinomas in North-East Italy. *Sci. Rep.* **10**, 1-10 (2020)
11. Carlander, A. F. et al. A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide. *Viruses* **13**, 1326 (2021).
12. Seiwert, T. Y. et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **21**, 632-641 (2015).
13. Mahal, B. A. et al. Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **28**, 1660-1667(2019)
14. Nguyen-Tan, P. F., Zhang, Q., Ang, K. K. et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* **32**, 3858-3866 (2017).
15. Machczynski, P., Majchrzak, F., Niewinski, P. Marchlewska, J. Golusinski, W. A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **277**, 2407-2412 (2020).
16. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* **91**(24):2081-2086 (2004).
17. Dong Y, Ridge JA, Li T, et al. Long-term toxicities in 10-year survivors of radiation treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol.* **71**, 122-128 (2017).
18. Ma DJ, et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* **37**, 1909-1918 (2019).
19. Marur S., Li S., Cmelak A. J. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Clin Oncol.* **35**, 490-497 (2019).
20. Seiwert T. Y., Foster C. C., Blair E. A. et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* **30**, 297-302 (2019).
21. Pires R.C., Carvalho R., Gama R.R., Carvalho A.L., Santos C.R., Capuzzo R.C. Progressive Increase Trend in HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Brazil. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2022;26(1):e132–e136.
22. Petitto 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.
23. Zhang Y, Fakhry C & D'Souza G. Projected association of human papillomavirus vaccination with oropharynx cancer incidence in the US, 2020-2045. *JAMA Oncol.* **7**, e212907 (2021).