

Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra
Mestrado Integrado em Medicina Dentária



A Importância do HPV no Carcinoma da Cavidade Oral

Mara Alexandra Santo Ribeiro

Co- Orientador: Dr. Francisco Joaquim Dias Marques

**Orientador: Prof. Dr. Fernando Alberto Deométrio Rodrigues Alves
Guerra**

Coimbra 2012

**Dissertação de Mestrado Integrado apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra**

A Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra não se responsabiliza relativamente à doutrina e à forma desta dissertação (Regimento da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 1931, Art. 108, § único).

A Importância do HPV no Carcinoma da Cavidade Oral

Artigo de Revisão

Mara Alexandra Santo Ribeiro ¹

Co-orientador – Dr. Francisco Joaquim Dias Marques ²

Orientador - Prof. Dr. Fernando Alberto Deométrio Rodrigues Alves Guerra ³

1 - Aluna de Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMUC

2 - Assistente Convidado, Faculdade de Medicina - Área Medicina Dentária.

3- Professor Doutor da Faculdade de Medicina- Área Medicina Dentária

Glossário de Abreviaturas

HPV- Human papillomavirus

EGFR- factor de crescimento epidérmico

QT- Chemotherapy

RT- Radiation therapy

P53- tumor protein 53

HNSCC- Head neck squamous cell cancer

p16- tumor suppressor 16

pRb- retinoblastoma protein

5-FU- Fluorouracil

TNF- α - Tumor necrosis factor-alpha

IL-1- Interleucina-1

LCR- long control region

G1 - first gap phase

S- synthesis phase

PRR- Papilomatose Respiratória Recorrente

CCP- Carcinoma da Cabeça e Pescoço

Resumo

O Cancro oral aparece actualmente numa posição de destaque no âmbito da saúde pública, pois é o sexto cancro mais comum a nível Mundial. Para tal muito contribui o diagnóstico tardio da maior parte das lesões, sendo portanto crucial a sua identificação precoce.

Embora os factores etiológicos primordiais sejam o tabaco e o álcool, ultimamente tem sido demonstrado, em particular nos cancros da orofaringe e amígdala a presença do genoma do vírus do papiloma humano.

As infecções por Vírus do Papiloma Humano são comuns em homens jovens sexualmente activos, contudo em apenas uma pequena fracção de indivíduos infectados se desenvolve a infecção, o que implica o envolvimento de co-factores ambientais e genéticos na carcinogénese.

O mecanismo fisiopatológico subjacente á infecção pelo vírus papiloma humano ainda não é totalmente compreendido a nível oral.

Alguns subtipos do vírus do papiloma humano são considerados de alto risco na prevalência e progressão, em especial os subtipos 16 e 18.

A maioria dos estudos sugerem que pacientes com HPV positivo para carcinomas das células escamosas da cabeça e pescoço diferem dos HPV negativos em muitos aspectos: aparência histológica, diferenciação, factores de risco, prevalência, incidência e prognóstico. Os carcinomas HPV positivo têm um prognóstico mais favorável pois apresenta uma melhor resposta terapêutica, visto que incide em indivíduos mais jovens.

O presente trabalho pretende fazer um levantamento dos resultados mais recentes e relevantes dos vários estudos desenvolvidos e publicados, com especial importância na introdução de políticas preventivas, as quais constituirão a principal estratégia para a redução da mortalidade com conseqüente implementação precoce de tratamento adequado.

Palavras- chave: vírus do papiloma humano, carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço, cavidade oral, vacinação, epidemiologia, carcinogénese.

ABSTRACT

Oral Cancer has a prominent position in public health, as it is the sixth most common cancer in the World. Despite their prevalence statistically significant, a major factor involved is the poor prognosis and delayed diagnosis of lesions.

Although the primary etiological factors are tobacco and alcohol, the presence of the human genome papillomavirus has recently been demonstrated, particularly in the case of amygdala and oropharyngeal cancers.

Infections caused by human papillomavirus are common in young males sexually active, however only in a few infected individuals the infection is developed, evolving the co-evolution of genetic and environmental factors.

The underlying mechanism of the human papilloma virus infection is still not fully understood at the oral level.

Some subtypes of human papilloma virus are considered high risk on the prevalence and progression, especially those subtypes 16 and 18.

Most studies suggest that patients with positive HPV squamous cell carcinomas of the head and neck differ from negative HPV in many aspects: histological appearance, differentiation, risk factors, prevalence, incidence and prognosis. The positive HPV carcinoma has a favorable prognosis for successful outcome, since it occurs in younger individuals.

In this review, we present a survey of the most recent and relevant results from various studies developed and published, with special emphasis on preventive policies, a major strategy for reducing mortality and implementation of early treatment.

Key-words: human papilloma virus, squamous cell carcinoma of head and neck , oral cavity, oroepidemiology, carcinogenesis, vaccination.

INTRODUÇÃO

O Cancro da Cabeça e Pescoço assume, uma posição de destaque no âmbito da saúde pública, na medida em que é o Sexto cancro mais comum a nível Mundial, com o aparecimento de 500.000 novos casos(incluindo 274.850 cancros na cavidade oral:159.363 na laringe e 52.100 na orofaringe) e 301.408 mortes, representando um terço de todos os tumores malignos da cabeça e pescoço.⁽¹⁾ Aproximadamente 90% dos casos de cancro oral são carcinomas espinhocelulares.⁽²⁾

Historicamente, ligado a factores de risco(consumo de tabaco e/ou de álcool), CCP define um grupo heterogéneo de tumores malignos, envolvendo diferentes localizações. A maioria das neoplasias malignas da cabeça e pescoço são carcinomas de células escamosas originárias do epitélio que reveste o trato aerodigestivo superior, isto é, a cavidade oral, a faringe e a laringe, resultantes de defeitos genéticos e epigenéticos.^(3,4)

Embora os factores etiológicos primordiais sejam o tabaco e álcool ultimamente tem sido demonstrado, em particular nos cancros da orofaringe e amígdala a presença do genoma do vírus do papiloma humano.^(5,6) No entanto o papel específico do HPV no desenvolvimento do carcinoma oral continua a ser um tema em debate.

1- Epidemiologia

Estudos epidemiológicos têm demonstrado o HPV como uma importante causa do carcinoma da cavidade oral, particularmente o HPV 16.⁽⁶⁾

A sua taxa de incidência varia de região para região.⁽⁷⁾ Um estudo multinacional realizado pela Agência de Investigação Internacional de Cancro(IARC), revelou que 18% dos tumores da orofaringe são HPV positivos(provavelmente essa proporção varia geograficamente). Nos EUA, cerca de 40-80% dos cancros da orofaringe são causados por HPV, enquanto que na Europa, a proporção varia entre 90% na Suécia e menos de 20% em comunidades com as maiores taxas de consumo de tabaco(Holanda, França).⁽⁸⁾

Por ano são estimados 492,800 cancros cervicais em todo o Mundo e 40.000 cancros da orofaringe relacionados com HPV. O HPV é detectado em aproximadamente 25% de todos os carcinomas das células escamosas da cabeça e pescoço(Kreimer et al.,2005), na maioria localizados nas amígdalas e na base da língua, com uma incidência estimada em 13.510 e 12.770 respectivamente.⁽¹⁾

No momento, a incidência de HPV associado a HNSCC está a aumentar(Auluck et al.2010; Chaturvedi et al., 2008;Hammarstedt et al.,2007;Hocking et al.,2011; Ryerson et al.,2008), sendo a principal causa do carcinoma oral em países desenvolvidos, detectada em 45-90% dos casos.(D'Sousa et al.,2007^a;Kreimer et al.,2005;Nasman et al.,2009).

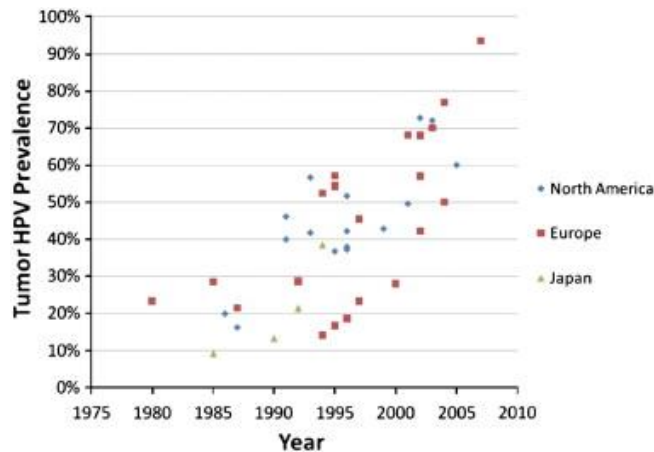


Figura 1- Prevalência do HPV.

(Adaptado de D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck câncer and review of HPV vaccine. Preventive Medicina 2011;53: S5-S11)

O HPV também tem sido detectado em menor número na laringe(24%)(Kreimer et al.,2005;Hobbs et al.,2006) havendo assim uma forte evidência molecular da sua causa no entanto, não está claro o papel do HPV em outras regiões da cabeça e pescoço.

Além das diferenças moleculares o HPV associado ao HNSCC tem um perfil epidemiológico distinto.⁽⁹⁾

A epidemiologia do carcinoma espinho celular da cabeça e pescoço alterou-se drasticamente nas últimas duas décadas.

O aumento do cancro da orofaringe tem sido observado principalmente em homens com idades inferiores a 60 anos, onde a incidência do cancro nas amígdalas aumentou 2-3% entre 1973 e 2004(Fish et al.,2000) o que parece ter aumentado ainda mais rapidamente na última década(Chaturvedi te al.,2008;Marur et al.,2010) enquanto outros locais da cabeça e pescoço apresentam taxas decrescentes devido ao menor consumo de tabaco.⁽⁸⁾

Curiosamente, a incidência do HPV associado ao HNSCC é duas vezes mais elevado entre homens do que em mulheres(Chatuverdi.,2008) com uma incidência de 28.540 em homens e 11.710 em mulheres. Taxas elevadas de tabagismo e álcool nos homens bem como uma maior incidência de HPV devido a diferenças no comportamento sexual ou diferenças biológicas podem contribuir para uma maior carga.^(8,10)

A incidência de cancro na orofaringe foi observada predominantemente em homens de raça caucasiana(mas não em mulheres) de idades mais jovens.⁽¹⁰⁾ Este efeito pode ser atribuído a mudanças de comportamentos sexuais(isto é, mais parceiros sexuais orais ou sexo oral em uma idade mais recente, do que as gerações passadas) e menos associados ao tabaco.^(1,8)

Foi sugerido que a infecção por HPV por si só não pode ser co-factor suficiente para o aumento do desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço, entre outros são destacados, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, particularmente nos países em desenvolvimento, o que provoca um aumento do risco de transformação maligna.^(4,8,11)

Comprovado por diversos estudos epidemiológicos, o tabaco tem sido associado com o carcinoma oral, produzindo carcinogéneos, nomeadamente hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) e aldeídos, podendo induzir muitos tipos de mutação, nitrosaminas e benzopireno que produzem alterações nos nucleotídeos de guanina e mutações do gene p53 encontrados nos carcinomas espinho-celulares da cabeça e pescoço.⁽¹²⁾ O HPV e o tabaco estão associados nas principais fases a carcinogénese (iniciação, promoção e progressão). Histologicamente o tabaco provoca alterações a nível celular e estrutural, nomeadamente nas amígdalas.^(11,12) O tabagismo também é conhecido por suprimir os mediadores de imunidade, facilitando assim a infecção.

Os danos do DNA causados pelo tabagismo podem prejudicar ainda mais a capacidade da célula para regenerar de insultos mutagénicos, devido ao facto da célula se tornar mais susceptível a novas mutações e a alterações dos genes de supressão tumoral, nomeadamente no p53.^(12,13)

O álcool exerce a sua acção carcinogénea por metabolização em acetaldéido, este é um produto do metabolismo alcoólico que danifica o DNA e a glutathione que é um péptido importante na desintoxicação de carcinogéneos, no entanto, determinadas concentrações de álcool causam aumento da permeabilidade da mucosa oral, potencializando a penetração de substâncias cancerígenas. O álcool é responsável pelo aumento da proliferação epitelial e este aumento actua de maneira compensatória para manter a integridade do tecido epitelial, o que favorece uma maior ocorrência de mutações, levando ao desenvolvimento de tumores. Outras alterações, como redução da capacidade de reparação do DNA, distúrbios do sistema imune, indução do citocromo p450, enzima CYP2E1 envolvida na inactivação de substâncias cancerígenas e o estado nutricional podem contribuir na carcinogénese oral.^(12,13)

Outro factor de risco, que tem sido identificado na patogénese do carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço é a cannabis. Fumar cannabis é bastante semelhante ao

fumo do tabaco, na verdade tem uma grande concentração de substâncias cancerígenas aromatizadas de carbono e uma maior concentração de toxinas depositadas nas superfícies da mucosa por ser geralmente fumada sem filtro.⁽¹²⁾

A nível genético, as alterações cancerígenas podem ser mutações, causadas por produtos químicos, vírus, hormonas, irritantes físicos, dieta pelo baixo consumo de determinados micronutrientes, como fibras e vitaminas.⁽¹⁴⁾ Factores como a exposição prolongada a substâncias cancerígenas, alterações na imunidade, no metabolismo do hospedeiro e na angiogénese, a exposição à inflamação crónica e possivelmente outros factores que se acumulam gradualmente, contribuem para um aumento da susceptibilidade genética individual.⁽¹⁵⁾

A ideia de que o HPV causa carcinoma da cabeça e pescoço foi proposta pela primeira vez quando os efeitos citopáticos do HPV (coilocitose) foram observados ao microscópio electrónico em lesões orais. A hibridização *in situ*, mais tarde, veio confirmar a presença de DNA do HPV em lesões potencialmente malignas (4/5 leucoplasias) e lesões malignas (3/6 carcinomas), sugerindo assim uma forte associação causal do HPV e carcinogénese.⁽¹⁶⁾

2- HPV e Carcinogénese

Existem cerca de 100 tipos de HPV, que são classificados de acordo com o tipo de células que infectam e a capacidade de induzir modificações celulares.^(17,18)

Os tipos de HPV que infectam o epitélio da mucosa oral são classificados de alto risco e outros de baixo risco. Desses, 24 tipos foram associados a lesões orais. (1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,30,32,33,35,45,52,55,57,59,69,72 e 73).⁽¹⁹⁾ Tipos de alto risco, HPV16 e HPV18, estão associados a 70% dos cancros cervicais, enquanto HPV16 isolado está associado com cerca de 85 a 95% em cancros HPV positivo da orofaringe.^(15,18) O HPV parece ter mais preferência para o tecido linfopitelial do anel de Waldeyer, mais notavelmente nas amígdalas, onde existem invaginações profundas, em que as células basais imaturas podem estar mais expostas à infecção do vírus.^(4,12)

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, género Papilomavírus. Possui um capsídeo icosaédrico que mede entre 50 a 55nm de diâmetro e é constituído por duas moléculas proteicas. O seu genoma é constituído por uma dupla hélice de DNA circular, com cerca de 8 mil pares de bases (8 kbp).^(31,56) Está dividido em duas regiões: uma reguladora e uma codificadora. A região reguladora (LCR- long control region) contém as sequências de controlo para a transcrição, a sequência N-terminal compartilhada para as proteínas precoces e a origem da replicação (ORI). A região codificadora está dividida em sequência

tardia e precoce. Na região precoce (E-early) codificam-se proteínas envolvidas na replicação do DNA viral e na transformação celular, tais como a E1, E2, E6 e E7. A região tardia (L-late) tem dois genes (L1 e L2), que codificam as proteínas do capsídeo. Estas são responsáveis pela fase final da replicação do vírus.^(9,20,21,22) A descoberta de que as proteínas L1 tem capacidade de se organizar em partículas de estrutura icosaédrica, análogas ao capsídeo viral sem DNA do vírus, impulsionou o desenvolvimento das vacinas profiláticas, pelo melhor conhecimento da imunogénese do HPV.⁽⁵⁶⁾

Evidências actuais sugerem que o modo de transmissão do HPV na cabeça e pescoço não foram completamente identificados, no entanto, diferentes observações foram publicadas, incluindo transmissão por via vertical, durante o parto, auto-infecção de contacto oral-genital e por transmissão sexual.⁽²³⁾

A transmissão perinatal de HPV em recém-nascidos no momento do nascimento tem sido relatada em vários estudos.⁽²³⁾ Smith et al. (1991) mostraram que a papilomatose respiratória recorrente, caracterizada por neoplasia benigna dentro das vias respiratórias, foi associada com a transmissão perinatal de HPV.⁽²⁾ O HPV 6 e HPV 11 são os responsáveis em 80% a 90% da papilomatose respiratória recorrente (PRR).⁽²⁴⁾

A papilomatose respiratória recorrente apresenta uma distribuição bimodal, manifestando-se até aos 5 anos (PRR juvenil) ou na 4ª década de vida (PRR do adulto). A forma de início juvenil mais frequente e agressiva está associada frequentemente à exposição ao HPV durante o parto eutócico. A evolução da patologia é imprevisível, podendo envolver todo o trato respiratório (envolvimento laríngeo em 95% dos casos), por infecção directa da mucosa ou por metaplasia, manifestando-se por episódios de dispneia, disfonia, obstrução intermitente ou completa da via aérea (VA) e afonia. Uma pequena percentagem de casos com PRR progride para malignidade.⁽²⁴⁾ A excisão das lesões necessita de frequentes intervenções cirúrgicas.

Histologicamente, a Papilomatose Respiratória Recorrente é uma doença benigna caracterizada por um crescimento desregulado na laringe, traqueia e brônquios e o HPV tem sido demonstrado como a causa primordial.

Embora a possibilidade de auto-infecção entre as mulheres com infecção pelo HPV seja uma questão em debate, evidências actuais sugerem que o contacto genital oral possa ser o principal modo de transmissão para o tubo aerodigestivo superior.

A infecção por HPV é iniciada quando uma partícula viral infecta o epitélio por meio de microtraumatismos da mucosa durante a relação sexual, por autoinoculação ou contacto com objectos contaminados permitindo o acesso à camada basal.⁽⁴⁾

Há infecção das células basais, levando a uma resposta do hospedeiro inicialmente inespecífica, à base de linfócitos T Natural Killer produtores de citocinas, Tumor Necrosis Factor alfa(TNF α) e interferão(sendo os dois últimos também produzidos pelos queratinócitos infectados). A nível local, a resposta à infecção é mediada por células(principalmente linfócitos T-helper 1), que na maioria dos casos eliminam a infecção do vírus específico do HPV. A resposta humoral sistémica depende da fase de virémia. Se esta não for significativa, a resposta é tardia e tem títulos baixos de anticorpos. É mediada especialmente por linfócitos T- helper 2 e desencadeia a produção de anticorpos contra as proteínas L1 do capsídeo.

Se esta resposta imunológica for suficiente, a infecção é transitória e auto-limitada, contudo se não for suficiente, há propagação da infecção, para outras células da mucosa, integração do DNA viral no genoma das células do hospedeiro e evolução para carcinoma invasivo.⁽²⁴⁾

A evolução, desde a infecção do HPV até ao aparecimento do carcinoma invasivo, é lenta e progressiva decorrendo de forma assintomática.

Associado ao desenvolvimento de carcinomas da cavidade oral temos as oncoproteínas e a actividade do capsídeo viral.⁽⁴⁾

A importância da infecção pelo HPV na carcinogénese oral é demonstrada pela capacidade de HPVs de alto risco (particularmente 16) em transformar e imortalizar queratinócitos *in vitro*.⁽⁶⁾ A imortalização pode envolver a desactivação de proteínas supressoras tumorais pré-formadas pelas oncoproteínas virusais o bloqueio da transcrição de genes supressores tumorais como resultado da inserção de oncogenes do HPV ou pela estimulação da transcrição do oncogene pela inserção de sequências activadas de transcrição derivadas do HPV. ^(9,18,20,21) Estes efeitos são predominantemente devido aos oncogenes E6 e E7 do HPV 16 e HPV18 que se ligam e inactivam a proteína supressora de crescimento celular (supressora de transformação), a TP53 e o produto génico do retinoblastoma p105(p105 rb). E1 e E2 são produtos de genes envolvidos na regulação da transcrição e replicação de proteínas virusais. As oncoproteínas E6 e E7 estão normalmente sob o controlo de E2 e E1 inibitórias. Estes genes inibidores podem ser apagados ou alterados na integração levando à transcrição de E6 e E7, que são capazes de interromper a função de Rb e p53. ^(10,15,18,20,21,26,43,44)

E6 é um polipéptido de 151 aminoácidos que se liga à proteína p53, tornando-a um alvo de degradação pela via dependente da ubiquitina. Estabelecida esta ligação e a degradação pode influenciar as funções celulares fundamentais: regulação do crescimento celular, reparação do DNA, apoptose, supressão tumoral, angiogénese, invasão e auto-regulação.

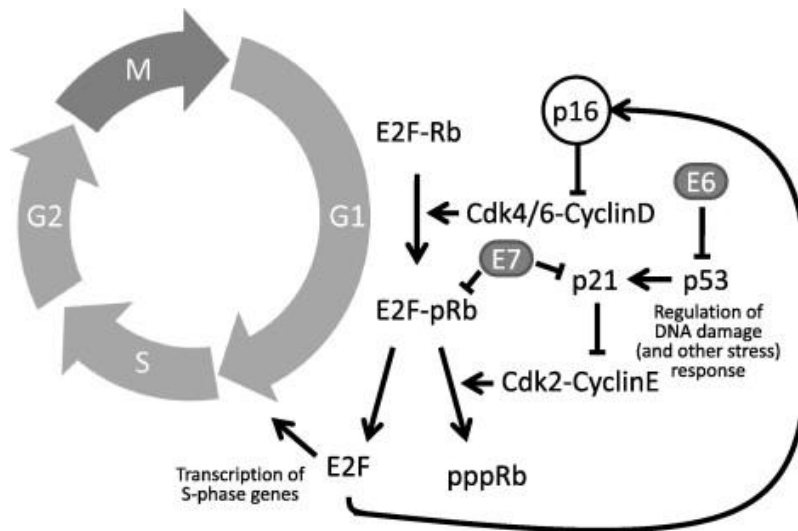


Figura 2- A ligação da oncoproteína E6 a pRb e a oncoproteína E7 a p53.

(Adaptado de Lassen P. The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiotherapy and Oncology* 2010;95:371-380)

Um dos genes mais relevantes para a detecção de lesões orais potencialmente malignas é o p53 identificado em cerca de 60% dos casos de carcinoma da cabeça e pescoço.

Este é um gene supressor tumoral que está localizado no cromossoma 17p13 (Lingen et al.,2011).⁽²⁷⁾ A sua função é prevenir a acumulação de danos celulares genéticos, através da reparação do dano previamente à divisão celular, provocando a morte celular por apoptose como solução para a acumulação de demasiados erros. Embora uma variedade de desencadeadores extrínsecos e intrínsecos possa iniciar a apoptose, ao nível molecular a principal característica da apoptose parece ser a fragmentação do DNA em pequenos pedaços. Isto é realizado por um grupo de enzimas que podem estar presentes na célula na forma inactiva ou podem ser sintetizadas pela célula quando ela recebe o sinal de apoptose. Quando essas enzimas são activadas, ocorre uma série de modificações na célula. Algumas células são programadas para destruir-se numa certa fase da sua vida, e isso só pode ser evitado se for recebido um sinal externo que detenha o processo. Outras células necessitam de sinais positivos constantes para viver (tal como factores de crescimento), e se estes forem inibidos, a apoptose prosseguirá.⁽²⁷⁾ O gene Bcl-2 é o gene regulador da apoptose mais conhecido. Por mecanismos ainda não claros, Bcl-2 impede a morte celular programada. Supostamente, por prolongar a sobrevivência da célula. A sobreexpressão da Bcl-2 permite que surjam mutações que afectam os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais.

Estudos recentes sobre a resposta in vitro a agentes genotóxicos em CECP têm descrito vias celulares relacionadas com a resistência ao tratamento e identificados como potenciais

marcadores de resposta terapêutica. Uma via que parece ser importante para a sobrevivência celular no CECP envolve dois membros da família p53, TAp73 e DNp63a.⁽²⁸⁾ TAp73 partilha funções proapoptóticas da p53 e é altamente expressa em culturas de células de tumores primários CECP, ao contrário das células epiteliais normais de origem.

DNp63a, normalmente limitada a células basais do epitélio escamoso, é altamente expressa na maioria dos CECP. Linhas celulares deficientes em DNp63a sobreexpressam a proteína anti-apoptótica Bcl-2, actuando com TAp73 para bloquear a morte celular.⁽²⁸⁾

A hipótese de altos níveis de Bcl-2 permite que as células permaneçam vivas na ausência de DNp63a endógeno nos CECP, o que pode aumentar a sobrevivência de células sujeitas a quimioterapia.

Os membros da família anti-apoptóticas Bcl-2, BCL-xl e Bcl-w, controlam a integridade exterior da membrana mitocondrial, regulando a susceptibilidade à apoptose através da via intrínseca.^(26,28)

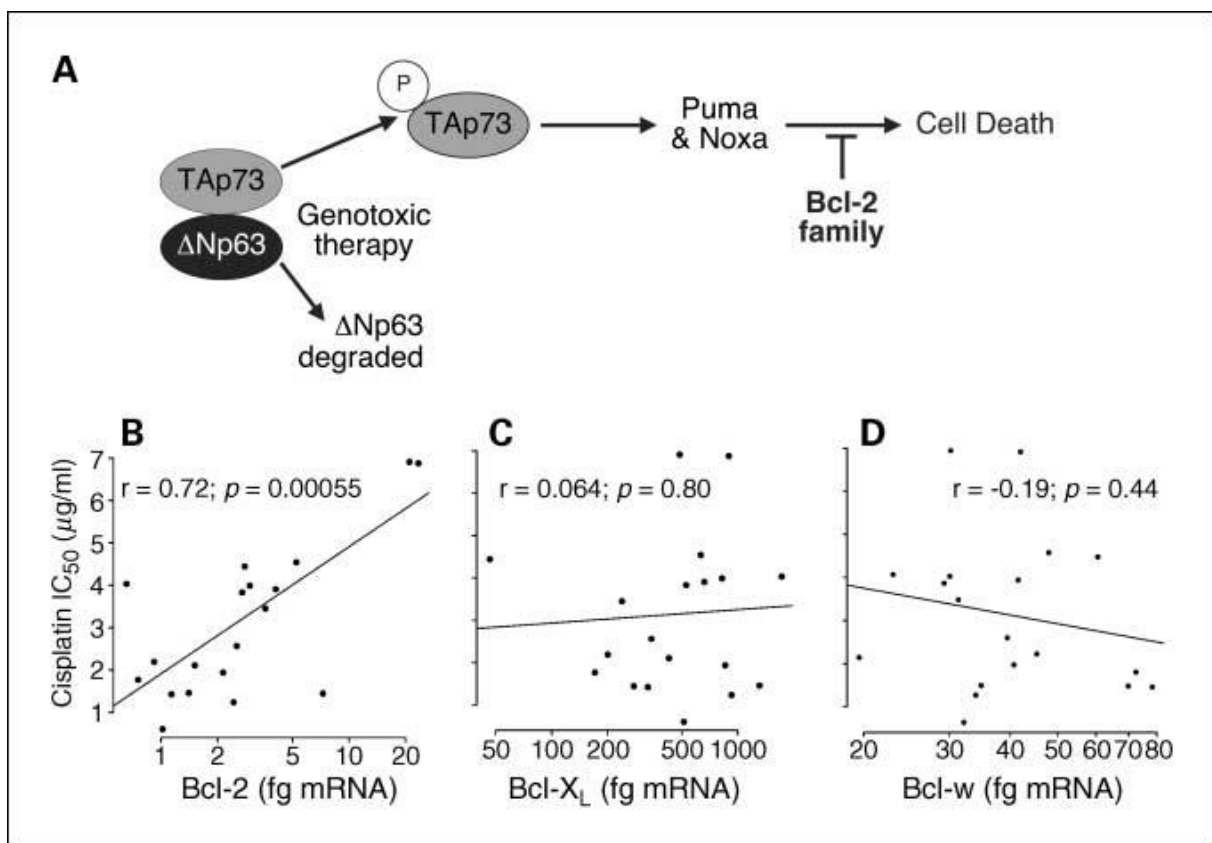


Figura 3- Papel da Bcl-2 na apoptose após tratamento com cisplatina no HNSCC.

(Adaptado Michaud WA, Nichols AC, Mroz EA, et al. Blocks cisplatin induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. Clinical Cancer Research 2009;15:1645-1654)

Em numerosos estudos, a expressão elevada de membros da família Bcl-2 antiapoptótica têm sido associados à resistência da quimioterapia. A sobreexpressão das proteínas Bcl-2 e Bcl-xl está associada à quimioterapia e à resistência da radiação. A p53 e Bcl-xl combinadas, são marcadores importantes na identificação de tumores, na evolução e sobrevivência, dos bons e maus resultados independentemente da infecção por HPV. Esta observação é feita num estudo *in vitro*, no qual se observam células tumorais com níveis baixos de p53 e Bcl-xl podendo sofrer apoptose em resposta à cisplatina.⁽²⁸⁾

Rocco et al. mostraram que tumores com sobreexpressão de Bcl-2 tem um risco 6 vezes maior de falha no tratamento com cisplatina do que no tratamento baseado em quimioradioterapia.

Em situação de stress celular como, por exemplo, hipoxia, na presença de oncogenes activados ou ainda dano no DNA, os níveis intracelulares de p53 aumentam e esta é activada, induzindo a transcrição de genes-alvo como o gene BAX.

A molécula codificada por este, liga-se à Bcl-2 antagonizando-a. Este processo promove a libertação do citocromo C. Uma alternativa pela qual p53 pode sinalizar para a mitocôndria e induzir apoptose é através do aumento dos níveis de radicais reactivos de oxigénio(ROS). Nesta via, a p53 induz a expressão de genes que codificam proteínas catalisadoras das reacções de oxi-redução, gerando ROS.⁽²⁸⁾

Desempenhando um papel fundamental na reparação do DNA e na regulação do ciclo celular, a proteína p53 (proteína codificada pelo gene p53) é activada através da fosforilação dos seus resíduos serina, como resposta ao stress celular induzido por carcinogéneos. Assim a concentração celular da proteína p53 activa, determina a resposta perante o dano no DNA. A existência de uma mutação no gene p53 provoca um fracasso na via protectora da célula, podendo ocorrer a transformação neoplásica no epitélio. Quando há acumulação de várias mutações, verifica-se a transformação neoplásica.⁽⁹⁾

A proteína p53 sem qualquer mutação apresenta um período de vida curto e geralmente encontra-se em quantidades muito reduzidas no interior das células. Normalmente não é detectável através da imunohistoquímica e quando o é, indica uma situação patológica.⁽²⁷⁾ A mutação do gene supressor tumoral p53, representa a anomalia genética mais comum no cancro humano.⁽²⁹⁾ Tem sido amplamente estudado e sugerido por vários autores, a existência de uma relação entre o aumento da expressão da p53 e o desenvolvimento maligno das lesões orais potencialmente malignas.⁽²⁹⁾ Além de eventos de mutação, outros mecanismos de inactivação podem estar presentes, tais como: presença de HPV e desregulação em outros componentes da cascata de sinalização. Em pacientes com HPV

positivo para carcinoma da cabeça e pescoço, isso pode ocorrer por meio da interação da p53 com a proteína E6 codificada pelos tipos HPV 16 e HPV 18, principalmente.⁽⁴⁾

Em relação à proteína E7 é um polipeptídeo com 98 aminoácidos que se liga e interage com a pRb, ativando os factores de transcrição E2F, importantes no controlo da divisão celular por promover a progressão do ciclo celular actuando nas fases G1 e S.⁽²³⁾ Outros mecanismos têm sido descobertos onde estas proteínas podem induzir malignidade e daí o seu papel na carcinogénese ser garantido.

Evidências recentes sugerem que o gene E5 do HPV 16 também pode induzir transformação hiperplásica em células epiteliais.

A E5 é uma pequena proteína que se liga à membrana plasmática e age sinergicamente com o factor de crescimento epidérmico(EGF), na estimulação da proliferação celular.

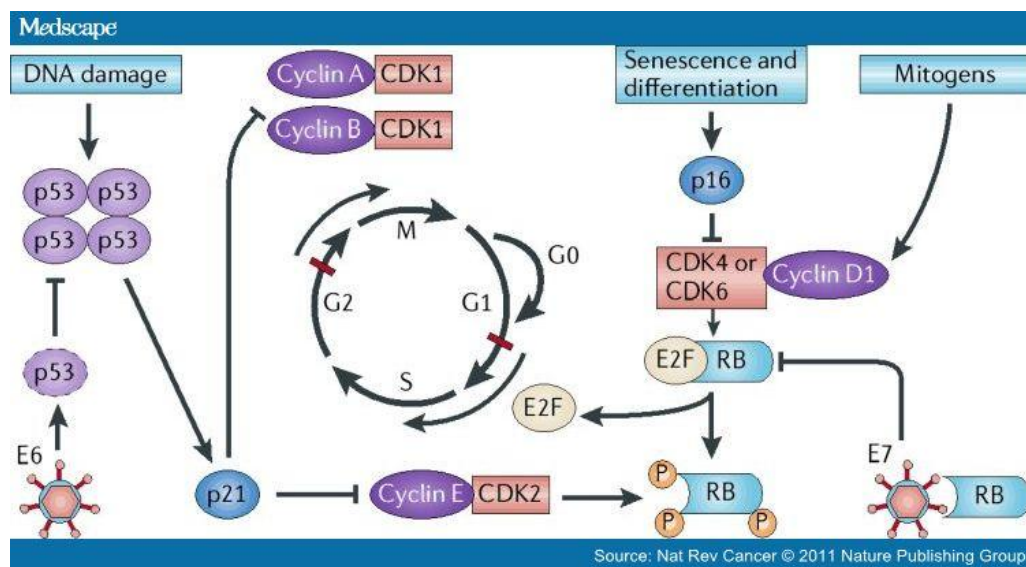


Figura 4 - Desregulação do ciclo celular por infecção do vírus papiloma humano

(Adaptado Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck câncer. Nature Reviews Cancer 2011;11(1):9-22)

A malignização é um processo de alteração genética por etapas múltiplas, que com o decorrer do tempo se torna evidente primeiro a nível celular e depois a nível clínico, existindo uma associação entre marcadores genómicos, identificados em lesões potencialmente malignas, e a sua transformação tumoral.⁽³⁰⁾

3- HPV e Resposta Terapêutica

O cancro da Cabeça e Pescoço é uma doença devastadora que atinge muitos indivíduos em todo o Mundo, com o aparecimento de 40.250 novos casos em ambos os sexos(28.540 em homens e 11.710 em mulheres - Cancer Statistics, 2012).⁽¹⁾

Actualmente, o tratamento baseia-se no estágio da doença que tem por base a classificação TNM que se refere ao tamanho do tumor, invasão ganglionar e metástases à distância.⁽⁹⁾

Apesar da evolução científica e de técnica cirúrgica a sobrevida aos 5 anos não tem melhorado substancialmente, principalmente pelo facto de os tumores serem detectados tardiamente.⁽³¹⁾

A maioria das estratégias de tratamento do cancro da cabeça e pescoço requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo frequentemente cirurgia, radioterapia, quimioterapia com ou sem terapias alvo (que têm demonstrado algum sucesso), com uma colaboração entre várias especialidades.

Terapias convencionais são bem sucedidas em apenas um grupo limitado e geralmente estão associadas bastantes efeitos secundários que afectam as funções fisiológicas normais, incluindo a fala, a deglutição, a aparência física e o relacionamento interpessoal.⁽³²⁾

Mesmo com estas abordagens quando a doença é avançada o tratamento é um desafio, podendo muitas vezes resultar numa elevada taxa de recidiva loco-regional com cerca de 35% a 55%.⁽³²⁾

Estudos recentes, têm identificado o HPV em jovens como um factor etiológico para o desenvolvimento do cancro da cabeça e pescoço.

Alguns estudos estimam que mais de 50% dos cancros da orofaringe estão associados ao HPV, principalmente ao HPV 16.⁽⁶⁾

Biologicamente este subgrupo é distinto sendo muito sensível a terapias como a quimioterapia e radioterapia, levando a um prognóstico favorável.^(6,33) Várias são as formas de tratamento, cujo objectivo primordial é a eliminação de lesões, no entanto, não há evidências de que os tratamentos disponíveis eliminem ou alterem o curso natural da infecção pelo HPV. Mesmo sem tratamento, as lesões podem desaparecer, ficar inalteradas ou mesmo aumentar de tamanho e número.

Evidências retrospectivas sugerem, que o prognóstico é melhor em pacientes com marcador HPV positivo em HNSCC em comparação com os HPV negativos.^(3,22,35) A população de doentes que apresentam HPV positivo é distinta. Em média, os doentes com HPV positivo

por carcinoma da cabeça e pescoço são 5 anos mais jovens do que os doentes com HPV negativo, com uma distribuição igual em ambos os sexos.⁽³⁾ HPV positivos diferem dos tumores HPV negativos em muitos aspectos, incluindo aparência histológica, diferenciação, factores de risco e prognóstico.⁽²⁰⁾ Pacientes HPV positivo não possuem as mesmas alterações genéticas observadas nos HPV negativos, tais como mutações do gene p53 vulgarmente encontrados em pacientes com tumores relacionados com tabaco e álcool. A produção das oncoproteínas E6 e E7 por HPV tem sido associado à sensibilidade aumentada ao tratamento. Outro factor é a relação entre p16 e o EGFR relatado por Reimers e colaboradores, onde a expressão de EGFR está anormalmente aumentada e associada com um mau prognóstico e resistência à terapia.⁽²⁶⁾

A razão pela qual há uma maior sobrevivência em pacientes HPV positivos, não está clarificada; no entanto, uma melhor resposta à radiação, vigilância imune contra antigénios virusais e ausência de campo de cancerização, que podem ser não fumadores, tem sido postulado como uma possibilidade.

	HPV positivo	HPV negativo
Localização	Amígdala, base da língua	Todos os locais
Histologia	Basalóide	Queratinóide
Idade	jovens	adultos
Sexo	3:1 homens	3:1 homens
Status socioeconómico	alto	baixo
Factores de risco	Comportamento sexual	Álcool/Tabaco
Sobrevivência	melhor	pior
Incidência	crescente	decrecente

Tabela I- Características clínico patológicas HPV positivo/HPV negativo no HNSCC .

(Adaptado Head and Neck Cancer-Hematol Oncol Clin N Am 2008;22:xii-xv)

	HPV-negativo HNSCC	HPV-positivo HNSCC
Incidência	Decrescente	Crescente
Etiologia	Álcool/tabaco	Sexo oral
Idade	>60 anos	< 60 anos
Cancerização	sim	desconhecido
Mutações TP53	frequente	Não
Predileção	nenhum	orofaringe
Prognóstico	pobre	Favorável

Tabela II- Características clínico biológicas HPV-positivo/HPV negativo HNSCC

(Adaptado Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck câncer. Nature Reviews Cancer 2011;11(1):9-22)

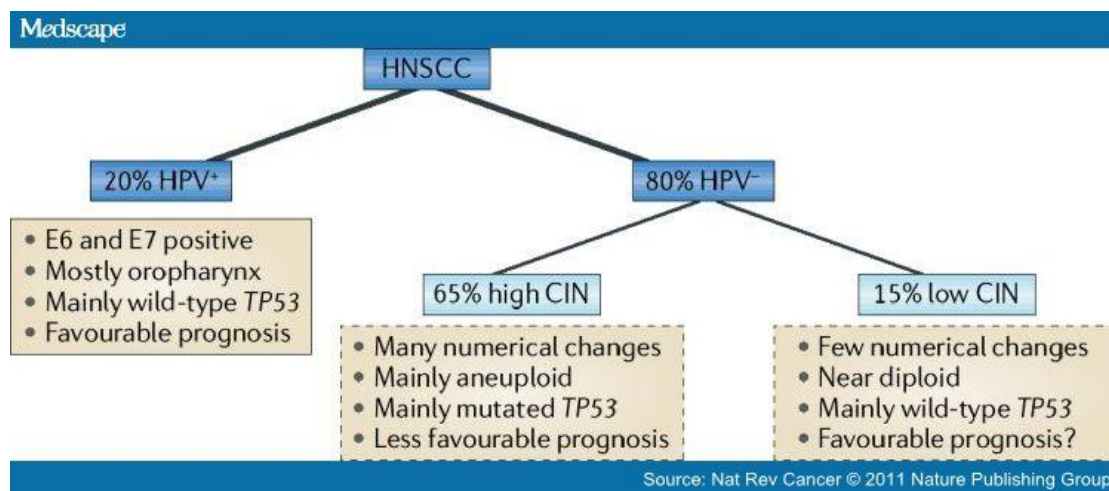


Figura 5 - Visão esquemática da classificação genética do HPV-positivo/HPV-negativo HNSCC.

(Adaptado Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck câncer. Nature Reviews Cancer 2011;11(1):9-22)

3.1- Quimioterapia

A quimioterapia é por vezes limitada à doença avançada sendo muitas vezes combinada com radiação, como agente quimio-sensibilizante, como terapia adjuvante, terapia de indução ou em estádios mais avançados como tratamento paliativo.⁽³²⁾

A quimioterapia em conjugação com radioterapia é um tratamento recomendado para pacientes de alto risco de recorrência, aqueles com margens positivas após cirurgia.⁽³¹⁾

Embora esta terapia combinada frequentemente melhore o controlo loco-regional tem uma incidência elevada de efeitos secundários tais como mucosite e xerostomia. Cerca de 40% dos doentes a receber doses standard de quimioterapia desenvolvem mucosite, enquanto que em 80% dos casos surge em doentes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço.^(31,40)

3.2- Radioterapia

Actualmente a radioterapia, como modalidade única é utilizada com menos frequência, embora a meta-análise de dados tem demonstrado uma magnitude similar de sobrevivência podendo ser uma opção segura em pacientes de baixo risco com opções limitadas, ou apenas em abordagens curativas para pacientes debilitados.⁽³⁶⁾

Fundamentalmente utilizada para preservação de órgão onde a cirurgia teria consequências muito mutilantes, a radioterapia complica-se por mucosite, candidíase oral, perda de sabor e xerostomia, que pode ser permanente, devido ao efeito irreversível da radiação nas glândulas salivares. A osteorradionecrose dentro do campo de radiação(mais comumente na mandíbula) pode ocorrer como um resultado de dano na vascularização do osso e osteócitos, sendo uma das complicações mais graves da radioterapia principalmente após cirurgias dentárias.^(9,31)

Com as novas técnicas de RT(fraccionação, IMRT e outras) também se melhorou substancialmente a eficácia deste tratamento.

Como resultado tem havido uma contínua investigação sobre o potencial de terapias alternativas, menos tóxicas, para o cancro da cabeça e pescoço, com o objectivo de alcançar um resultado clínico mais favorável, reduzindo a morbilidade do tratamento.^(51,53)

Terapias moleculares específicas contra o receptor de factor de crescimento epidérmico(EGFR) é um exemplo, como EGFR está sobreexpresso em grande número de tumores da cabeça e pescoço.^(22,32,37,38)

3.3- Cetuximab

A Cetuximab é uma imunoglobulina G, anticorpo monoclonal, inibidor do receptor do factor de crescimento epidérmico, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em Março de 2006. Estimulando anticorpos dependentes, mediados por células citotóxicas, reforçando assim a actividade de agentes quimioterapêuticos, incluindo a cisplatina.⁽³⁷⁾

Cetuximab foi aprovado para a utilização no tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço, apenas para indicações específicas, como agente único em combinação com quimioterapia baseada em platina para o tratamento de primeira linha ou em combinação com radioterapia em doença localmente avançada.

Vários estudos indicam a Cetuximab como agente adjuvante, combinado com radioterapia têm demonstrado melhor controlo locoregional e sobrevivência em tumores localmente avançados.⁽¹²⁾

Em 2008, demonstrou-se que o cetuximab em associação às doses standard de quimioterapia baseada em platina e 5-fluoruracilo(5-FU) aumenta a sobrevivência global dos doentes, porém apresenta efeitos colaterais, possivelmente graves, como reacções cutâneas que raramente levam à redução da dose ou interrupção da terapêutica; reversível após o tratamento podendo ser associado a uma boa resposta à terapia, neutropenia, reacções relacionadas à infusão, hipomagnesémia e fotossensibilidade devido à perda de magnésio.⁽³³⁾

O estudo de Eastern Cooperative Oncology Group mostrou que quando cetuximab foi adicionado à cisplatina na doença recorrente ou metastática, houve um aumento da sobrevida. Este estudo mostrou que os tumores com mais de 80% de células tumorais EGFR positivos tiveram uma menor taxa de resposta à cetuximab do que os tumores que tinham menos de 80% de EGFR, devido à incapacidade da cetuximab saturar a elevada densidade de receptores presentes.⁽²⁶⁾

A cisplatina(cisdiaminedichloroplatinum) é um fármaco quimioterapêutico amplamente utilizado na classe de platina(que também inclui carboplatina e oxaliplatina). Os compostos de platina actuam pela formação de ligações cruzadas de ADN no interior das células, conduzindo a apoptose e senescência celular. A eficácia da cisplatina em carcinomas das células escamosas da cabeça e pescoço é potenciada, quando combinada com outros agentes quimioterapêuticos, tais como taxanos(paclitaxel e docetaxel) e 5-fluorouracilo.⁽³³⁾

Cetuximab tem sido recentemente notícia devido à descoberta de que as mutações KRAS, gene que codifica uma proteína g pequena sobre EGFR, podem afectar a sua eficácia no tratamento do cancro do colo-rectal, conforme relatado pela Medscape Oncology.⁽³³⁾

No carcinoma da cabeça e pescoço como refere o Dr. Vermorken(2007) em que a incidência de mutações no gene KRAS é extremamente baixa, na ordem dos 5%.⁽³³⁾

Vários estudos indicam que a detecção de mutações do gene KRAS ajudam a identificar doentes que não são susceptíveis a responder ao tratamento direccionado com inibidores do EGFR, incluindo cetuximab e panitumumab.

O Panitumumab é um anticorpo monoclonal, EGFR humano usado em combinação com a quimioterapia. Está provado ser um tratamento de primeira linha do cancro colorectal com alguns efeitos secundários associados.⁽³⁸⁾

Neste sentido, são feitos por rotina antes do início do tratamento com inibidores do EGFR testes genéticos para confirmar a ausência de mutações KRAS e por isso a presença do gene KRAS tipo selvagem.⁽³²⁾

4- Biomarcadores de infecção por HPV

O “Gold Standard” para avaliar a infecção por HPV é a hibridização *in situ* que detecta DNA do HPV.⁽¹²⁾

Marcadores moleculares têm sido estudados para lesões orais potencialmente malignas.⁽¹²⁾

Os Marcadores moleculares são uma ferramenta útil na identificação de grupos de risco bem como o estágio inicial de cancro. Estes marcadores moleculares, devem ser capazes de distinguir infecções comuns de infecções que contribuem para o desenvolvimento de cancro.⁽²⁶⁾ Além disso, são necessários biomarcadores que distinguem tumores HPV positivos contra HPV negativos porque a detecção do DNA do HPV não prova por si só uma associação a tumores.

Vários biomarcadores podem servir para identificar, o estado do HPV associado a lesões epiteliais, em amostras de tecido ou serem úteis em avaliar o risco carcinogénico à infecção por HPV.⁽²⁶⁾

4.1- p16^{INK4a}

A p16^{INK4a} é um inibidor da quinase dependente de ciclina que inibe a fosforilação pRb e bloqueia a progressão do ciclo celular de G1 para S. A perda de expressão de p16 por deleção, mutação ou hipermetilação é comum nos carcinomas da cabeça e pescoço. No

entanto, a inativação funcional do pRb por HPV E7 resulta em sobreexpressão de p16, o que torna um marcador substituto por HPV.^(20,26,27,40)

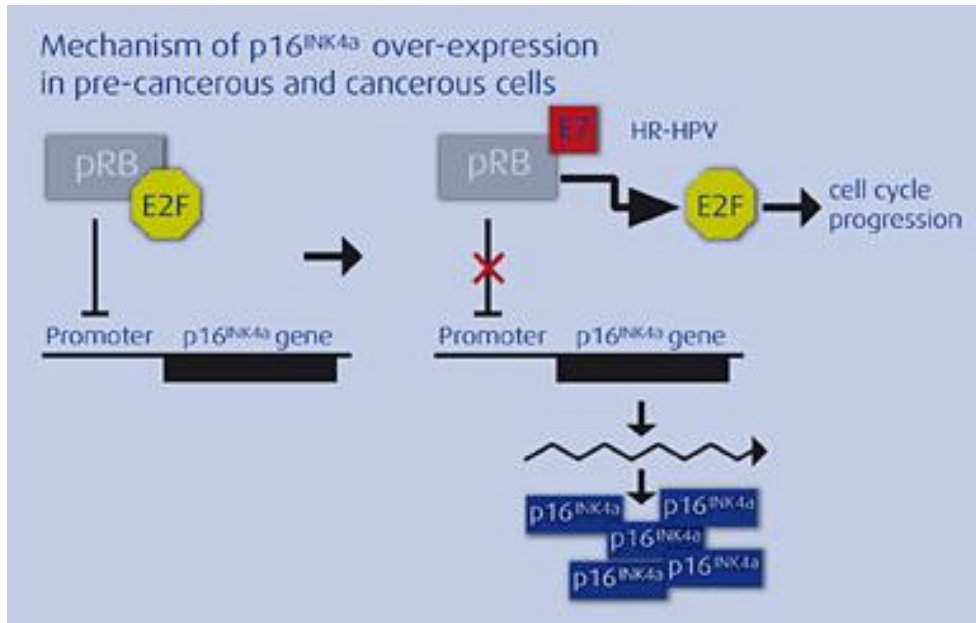


Figura 6- Mecanismo da p16^{INK4a}

(Adaptado de <http://www.mtmlabs.com>)

Lassen et al e Van Den Broe et al, mostraram que os tumores da cabeça e pescoço que têm alta expressão da p16^{INK4a} uma melhor resposta ao tratamento e sobrevida quando tratados com radioterapia convencional, enquanto que a sua perda está associada ao mau prognóstico.

4.2- Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico (EGFR)

O receptor do factor de crescimento epidérmico, membro da família ErbB, localizado em 7p12, codifica um receptor que se liga ao factor de crescimento epidérmico(EGF), factor de crescimento transformante alfa e outras proteínas reguladoras. A família EFGR inclui: EFGR, HER-2/neu(c-erbB), HER-3(c-erbB-3) e HER-4(c-erbB-4).⁽⁴¹⁾

Para uso clínico EGFR pode ser alvo, quer por anticorpos que reconhecem a indexação ao ligando, quer por inibidores da tirosina quinase que interferem em eventos de sinalização, que estão envolvidas na transformação maligna e crescimento tumoral por meio da inibição de apoptose, proliferação celular, promoção da angiogénese e metástases.⁽³⁷⁾

A avaliação do EGFR como terapia alvo tem sido amplamente estudada em pacientes com HNSCC e a sua expressão ocorre em 34% a 80% dos casos. Este marcador tem sido significativamente associado com a sobrevida global e sobrevida livre de doença reduzida.⁽³⁾

O receptor do factor de crescimento epidérmico no carcinoma da cavidade oral tem sido associado, ao prognóstico, particularmente em pacientes tratados com radioterapia, embora alguns estudos não identifiquem nenhuma relação entre EGFR e resposta terapêutica.^(26,37,38)

Estas inconsistências reflectem factores como a heterogeneidade da doença e as diferenças de tratamento no carcinoma.

A sobreexpressão do EFGR também tem sido associada com recidiva em nódulos cervicais e aumento da resistência do tumor à quimioterapia e radioterapia em pacientes com carcinoma na laringe. Estes dados sugerem que a avaliação da expressão de EFGR no momento do diagnóstico pode ajudar a identificar pacientes com um risco aumentado de metástases e que seriam beneficiados com a realização de tratamentos mais agressivos.⁽³⁸⁾

O EGFR tem efeitos multifactoriais e daí a sua actividade estar associada a efeitos secundários, (a nível cardiovascular) em simultâneo com a actividade anti-tumoral.

No entanto, factores como a sensibilidade e a especificidade dos ensaios utilizados para avaliar EGFR, são também referidos.^(32,37)

Vários estudos examinaram o papel de EGFR como marcador de sobrevivência em carcinomas da orofaringe relacionados ao HPV mas nenhum avaliou o efeito loco-regional.^(37,42) Kumar, Hong e seus colegas, descobriram que uma combinação de sobreexpressão de EGFR e positividade para HPV são condições para uma boa resposta terapêutica e um prognóstico favorável, embora outros estudos não tenham encontrado associação entre EGFR com prognóstico e estágio clínico.

5- Prevenção

Considerando a história natural (referenciando a prolongada fase de latência e a existência de lesões pré-neoplásicas), a existência de testes de diagnóstico, a magnitude da doença, a transversalidade social e económica e a vulnerabilidade do carcinoma oral à prevenção e ao tratamento, a existência de um plano para diminuir o seu impacto deverá ser obrigatório, abrangente e complementar, privilegiando estratégias de prevenção.

Qualquer programa deveria considerar elementos básicos: prevenção primária, a secundária e a terciária- diagnóstico e tratamento, e os cuidados paliativos.

A prevenção primária consiste em prevenir a infecção por HPV e os factores que aumentam o risco do desenvolvimento de HNSCC. Assim, a nível primário deve haver um programa para alteração de comportamentos de risco (educação para a saúde sexual) e a promoção da vacinação, impedindo assim, a transmissão do vírus.

A nível da prevenção secundária, devem procurar detectar-se precocemente lesões potencialmente malignas, elaborando essencialmente programas de rastreio (adaptadas ao contexto populacional, formando profissionais de saúde e educando os grupos alvo do rastreio).⁽⁶⁾

O desenvolvimento de um “exame Papanicolau oral” pode levar a um diagnóstico precoce e tratamento. É uma ferramenta útil de rastreio possível para HNSCC.

A prevenção terciária consiste no diagnóstico e tratamento, ou seja, assegurar a continuidade dos cuidados após “rastreio positivo”, tanto em lesões pré- neoplásicas como em cancro invasivo.

Em casos avançados da doença devem oferecer-se os cuidados paliativos e o que lhe está associado.

5.1- Prevenção Primária

A prevenção primária pretende evitar a infecção por HPV, sendo que todas as medidas que diminuam a exposição ao vírus são muito importantes.^(4,8,16)

Assim, deve ser promovida uma estratégia de educação para a saúde, que passa pela diminuição do número de parceiros sexuais e diminuição do contacto genital oral.

Embora o sexo oral implique menos doenças sexualmente transmissíveis, ainda há um forte potencial de parceiros para adquirir a infecção. Evidências recentes mostraram que o carcinoma oral (HPV16 positivo) está associado a um elevado número de parceiros de sexo oral. Uma estimativa recente dos Centros para Controlo e Prevenção de doenças comprovam que cerca de 7400 casos de cancro oral surgem associados ao HPV a cada ano nos Estados Unidos da América.^(45,49,50)

Porém, a medida mais eficaz da prevenção primária é a vacinação.

O desenvolvimento de campanhas de informação sobre a infecção pelo HPV e as possíveis medidas preventivas ao nível da população alvo de vacinação, dos pais e dos profissionais (professores e médicos), também serão benéficas.⁽⁴²⁾

5.2.1- Vacinação

O facto de estarmos perante uma infecção por um vírus (HPV), levou ao desenvolvimento de vacinas a nível cervical. Actualmente são conhecidas duas: a vacina quadrivalente (Gardasil®) desenvolvida contra HPV6, 11, 16 e 18 (produzida pela Merck e distribuída na Europa pela Sanofi Pasteur MSD), que é administrada em três doses (tempo 0, 2 e 6 meses) e a vacina bivalente (Cervarix®, produzida por GlaxoSmithKline) desenvolvida contra os HPV16 e 18, é administrada em três doses (tempo 0, 1 e 6 meses).⁽⁴⁵⁾

Recentemente foi relatada, a gama impressionante de protecção, que vai desde 86% a 100%, das vacinas contra HPV.^(25,45)

Em 2009 o licenciamento da vacina quadrivalente Gardasil® foi expandido para incluir também os homens com idades 9-26 anos, nos Estados Unidos da América.⁽⁴⁵⁾

Pensa-se que estas vacinas contra o HPV poderiam ter implicações mais amplas, relacionadas com o cancro oral em homens e mulheres, impedindo assim infecção por HPV a nível oral tal como, as infecções genitais.^(16,25,45) Esta teoria levou muitos pesquisadores a defender a vacinação em rapazes, bem como em raparigas com a vacina bivalente podendo assim evitar o carcinoma oral e condilomatose oral com a vacina tetravalente.

A vacina é administrada no tratamento adjuvante e destina-se a aumentar a resposta das células T citotóxicas para as oncoproteínas do HPV 16.⁽⁹⁾

As partículas que constituem estas vacinas são muito semelhantes com os viriões do HPV, não têm material genético, logo não são infecciosas, nem oncogénicas. Têm a capacidade de induzir níveis altos de anticorpos, se administrados por via intravenosa e são potentes activadores das células apresentadoras de antigénico.

A idade de início da actividade sexual é um critério muito importante, uma vez que a eficácia da vacina contra HPV é tanto mais eficaz quanto menor a probabilidade de o indivíduo estar infectado, sendo menor antes do início da vida sexual.

Métodos para reforçar a resposta imune a antigénios virusais estão sob investigação incluindo L1- vírus particularmente vacinas efectivas contra HPV tipo 16 e 18.⁽⁹⁾

Embora os dados clínicos sejam escassos, estas vacinas devem ter um efeito protector contra o HPV relacionado com lesões orais.⁽⁹⁾

No entanto, vacinas preventivas não erradicam infecções estabelecidas. A capacidade de Gardasil® para prevenir a infecção por HPV em outros locais além do trato genital ainda é desconhecida, tendo claramente um papel na prevenção.

Em geral, a alta eficácia das vacinas e o excelente perfil de segurança sugerem que irão fornecer benefícios para a saúde da população. Com os dados emergentes sobre a eficácia destas vacinas contra HPV relacionada com carcinoma oral, ensaios clínicos na fase II avaliarão a eficácia a longo prazo de vacinas para HPV associado ao carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço com resultados disponíveis dentro de poucos anos. Prevê-se que estes esforços multidimensionais irão reduzir a carga global do HPV relacionado com o carcinoma oral.

5.3- Prevenção Secundária

Um rastreio consiste na identificação presumível de uma patologia anteriormente desconhecida através de um exame, sem o objectivo de diagnóstico mas sim para identificação e encaminhamento do doente.

A decisão de início de um programa de rastreio implica a evidência de que este influencia provavelmente a história natural da doença numa proporção significativa da população a rastrear.⁽⁶⁾

Para iniciar um programa de rastreio as directrizes devem estar estabelecidas bem como pré-requisitos obrigatórios de acordo com critérios de garantia.

Perspectivas Futuras

Embora seja prematuro imaginar uma vacina que proteja mulheres e homens contra HPV associado ao carcinoma das células escamosas da cabeça e pescoço, a possibilidade do desenvolvimento de cancros orais, oro-faringe e laringe, podem ser impedidos pela vacinação e é certamente uma esperança.

As vacinas contra o HPV devem eventualmente, reduzir o impacto de vírus na saúde pública. No entanto, podem não ser úteis para o tratamento de doenças já existentes. É necessário desenvolver terapias eficazes que englobem indivíduos já infectados ou indivíduos excluídos do programa de vacinação.

Gardasil® não é um tratamento para o cancro estabelecido mas sim para a prevenção da infecção viral e deve ser administrado antes da exposição ao vírus, que significa antes de o indivíduo se tornar sexualmente activo. Tem um enorme potencial para reduzir taxas de cancro oral nas gerações futuras.

Possíveis testes de diagnóstico que provavelmente teriam alta especificidade mas baixa sensibilidade para o diagnóstico de HPV associado ao carcinoma da cabeça e pescoço, incluem a detecção do subtipo HPV16 de DNA no plasma que pode ser usado para a vigilância.

Actualmente estão a ser testados exames de rastreio, hibridização de fluorescência *in situ*(FISH) em esfregaço obtido directamente de tumores, e seroactividade de HPV 16, E6 e E7.^(44,45)

Embora a terapia génica prove ser um benefício no tratamento do cancro cervical e em outras doenças induzidas ou não pelo HPV, uma compreensão do ciclo de vida do vírus, mecanismos subjacentes a este método são necessários para o seu uso clínico.

A possibilidade de que β -catenina nuclear ser um biomarcador de HPV positivo deve ser melhor explorado. Estes biomarcadores podem permitir o monitorização de eventos moleculares, histológicos e citológicos essenciais para a detecção de lesões de alto risco e sua progressão.⁽³²⁾

Um candidato a mediador de terapêutica que é de interesse para o direccionamento de HPV positivo e negativo é o oncogene humano DEK(gene).⁽⁵⁵⁾

O oncogene humano DEK é um inibidor da apoptose e proliferação das células, desde a sua descoberta este tem sido identificado em vários tumores humanos.

Este oncogene humano foi detectado em vários locais incluindo a cavidade oral, orofaringe, laringe, glândulas salivares e cavidade nasal. Estes dados fornecem evidências que DEK é expresso na maioria dos carcinomas das células escamosas da cabeça e pescoço.^(32,55)

DEK que é reguladora do oncogene E7 através da Rb no epitélio e no HPV transgênico.⁽³²⁾

No entanto, o potencial de DEK como uma possível terapia alvo tem ainda que ser melhor explorado e combinado com novas e/ou terapias convencionais. Tem um forte potencial para novas terapêuticas futuras no cancro da cabeça e pescoço.

Conclusão

Dada a natureza assintomática das lesões orais potencialmente malignas, a detecção e o diagnóstico destas lesões é complexa, e constitui um desafio contínuo para os profissionais e Medicina Dentária.

Uma das principais estratégias da detecção precoce reside na elaboração de uma adequada história clínica e num exame intra e extra oral cuidadoso

O número de novos casos de Cancro da cabeça e pescoço a nível Mundial tem vindo a aumentar na última década, com o aparecimento de 40.250 casos a nível da cavidade oral.

Evidência epidemiológica molecular sugere uma forte associação etiológica do HPV com uma grande proporção de cancros na orofaringe. Prevenir é importante por causa do aumento da incidência nas últimas três décadas.

Durante a pesquisa bibliográfica diversos estudos sugerem que doentes com carcinoma HPV positivo são mais jovens, do sexo masculino e de raça caucasiana, mais propensos a ter uma vida sexual de risco, menos propensos ao consumo de tabaco devido ao número crescente de regras estabelecidas, e álcool e mais propensos a ter melhores taxas de sobrevivência do que doentes com HPV negativos para o carcinoma oral. Embora a pesquisa sobre o HPV associado ao carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço esteja a aumentar, existem lacunas no nosso conhecimento inerente á história natural de infecção por HPV oral, tratamento adequado, eficácia da vacina de HPV e na prevenção da infecção por HPV oral.

Mais pesquisas são necessárias para melhorar o nosso conhecimento. Compreender e comunicar informações sobre a importância do HPV no carcinoma oral pode ser um desafio para os profissionais de saúde bem como para os doentes.

Como a evidência científica tem vindo a aumentar acompanhada pelo desenvolvimento de novas tecnologias, devemos estar preparados para assumir um papel primordial na prática clínica bem como, direccionar a cessação de certos factores contribuintes para o desenvolvimento deste.

O HNSCC é uma doença generalizada e devastadora o que requer novas terapêuticas. É nossa esperança que continuem pesquisas de marcadores de infecção de HPV em todas as doenças como HNSCC para ajustamento de terapia e “follow up” ou seguimento a longo prazo de forma a confirmar e identificar possíveis factores que influenciem o prognóstico de cada tratamento. Estas alterações não irão ser esperadas para a utilização em todos os doentes mas sim numa grande parte deles.

MATERIAIS E MÉTODOS

1-Pesquisa

1.1-Electrónica

A pesquisa electrónica de artigos foi efectuada nas seguintes bases de dados primárias e mistas:

-The National Library of Medicine (MEDLINE by Pubmed), tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “Human Papilloma virus”, “Squamous cell carcinoma of head and neck”, “Head and Neck cancer/Therapy”, “p16 expression”, “Imune response/response to therapy”, “EGFR”, “Vaccination”.

-EBSCO, tendo sido utilizadas as seguintes palavra-chave: “Squamous cell carcinoma of head and neck”(Search All Text), “Human Papilloma virus”(Search All Text), “Vaccination”(Search All Text), “Head and Neck cancer/Therapy” (Search All Text).

Apenas foram integrados os estudos publicados entre 2000 e 2012, em língua inglesa.

1.2-Manual

A pesquisa manual foi realizada em livros, nomeadamente:

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. Microbiologia Médica 2004.4ª edição 48:434-438.

- Young B, Heath J.W. Wheater Histologia Funcional 2000;4ªedição

BLIBLIOGRAFIA

- 1- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancers Statistics,2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29
- 2- Rhodus NL. Oral cancer and precancer:Improving outcomes. Compedium 2009;30(8):486-503
- 3- Glazer CA, Chang SS, Ha PK, et al. Appluing the molecular biology and epigenetics of head and neck cancer in everyday clinical practice. Oral Oncology 2009;45:440-446
- 4- Lopes V, Murray P,williams H, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity rarely harbours oncogenic human papillomavirus. Oral oncology 2011;47:698-701
- 5- Campisi G, Giovannelli L. Controversies surrounding human papiloma vírus infection,head & neck Vs oral câncer implications for prophylaxis and treatment. Head & Neck Oncology 2009;1:8
- 6- Gillison ML, Lowy DR. A causal role of human papillomavirus in head and neck cancer.The Lancet 2004;363:1488-1489.
- 7- Smith EM, Johnson Sr, Cripe TP, et al. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequeute development of respiratory tract papillomatosis .An otorrinolaryngel 1991; 100:479-483
- 8- D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck câncer and review of HPV vaccine. Preventive Medicina 2011;53: S5-S11
- 9- Ha Linh Vu, Sikora AG, Fu S, et al.HPV –induced oropharyngeal cancer, imune response and response to therapy. Cancer letters 2010;288:149-155
- 10- Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Meijer CJLM. Human papiloma vírus in head and neck cancer: the need for a standardised assay to assess the full clinical importance. Science Direct 2009;45:2935-2939
- 11- Laco J,Vosmikova H, Novakova V,et al. The role of hight-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients:a clinicopathological and molecular study of 46 cases. Virchows Arch 2011;458:179-187
- 12- Goon PKC, Stanley M, Ebmeyer J, et al.Head & Neck cancer: a descriptive update .Head &Neck Oncology 2009;1:36
- 13- Sinha P,Logan HL, Mendenhall WM. Human Papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. American Journal of otolaryngology 2011;xx: xxx-xxx

- 14- Sitas F, Egger S, Urban MI, et al. Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(2):147-158
- 15- Theelen W, Reijans M, Simons G, et al. A new multiparameter assay to assess HPV 16/18, viral load and physical status together with gain of telomerase genes in HPV-related cancers. *International Journal of Cancer* 2009; 126:959-975
- 16- Gillepsi MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer: What You Need to know in 2009. *Current Treatment Options in Oncology* 2009;10:296-307
- 17- Cleveland J.L, Junger M.L, Saraiya M, et al. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States. *JADA* 2011;42:915-924
- 18- Liess B.D. HPV Assays. *Medscape reference* 2011
- 19- Syrjanen S, Lodi G, Aliko A, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Diseases* 2011;17:58-72
- 20- Kong CS, Narasimhan B, Cao H, et al. The relationship between human papillomavirus status and other molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol.* 2009;74:553-561
- 21- Pyeon D, Newton MA, Lambert PF, et al. Fundamental Differences in cell cycle deregulation in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers. *Cancer Res* 2007;67:4605-4619
- 22- Ihloff A.S, Petersen C, Hoffmann M, et al. Human papilloma virus in locally advanced stage III/IV squamous cell cancer of the oropharynx and impact on choice of therapy. *Oral Oncology* 2010;46:705-711
- 23- Mckaig RG, Baric RS, Oshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular Biology. *Basic science review* 1998;250-265
- 24- Stephen J, Vaught L, Chen K, et al. An Epigenetically derived monoclonal origin for recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngeal Head and Neck* 2007;133(7):684-692
- 25- Poage GM, Christensen BC, Houseman EA, et al. Genetic and epigenetic somatic alterations in head and neck squamous cell carcinomas are globally coordinated but not locally targeted. *Plos one*;5(3):e9651
- 26- Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. EGFR, p16, HPV Titer, BCL-xL and p53, Sex, and Smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J. Clin Oncology* 2008;26(19):3128-3137.

- 27- Lingen MW, Pinto A, Mendes RA, Franchini R, Czerninski R, Tilakaratne WM, Partridge M, Peterson DE, Woo SB. Genetics/epigenetics of oral premalignancy: current status and future research. *Oral Diseases* 2011;17:7-22.
- 28- Michaud WA, Nichols AC, Mroz EA, et al. Blocks cisplatin induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2009;15:1645-1654
- 29- Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. La Leucoplasia oral: definición de parâmetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapêutica. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:669-684.
- 30- Fischer DJ, Epstein JB, Morton Jr TH, Schwartz SM. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med* 2004;33:65-70.
- 31- Lassen P, Eriksem JG, Hamilton-Dutoit S, et al. HPV- associated p16-expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2010;94:30-35
- 32- Wise-Draper TM, Draper DJ, Gutking JS, Molindo AA, et al. Future directions and treatment strategies for head and neck squamous cell carcinomas. Article in press 2012;1-11
- 33- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The new england journal of medicine* 2008;359(11):1116-1127
- 34- Gillison M.L. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *The ohio state university comprehensive cancer center* 2009; 383-385
- 35- O'Sullivan, Huang SH, Perez-Ordóñez B, et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiotherapy and Oncology* 2012;xxx:xxx-xxx
- 36- Hong A, Dobbins T, Lee CS, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor expression and human papillomavirus status as markers of prognosis in Oropharyngeal cancer. *European journal of cancer* 2010;46:2088-2096
- 37- Mydlarz W.K, Hennessey P.T, Califano J.A. Advances and perspectives in the molecular diagnosis of head and neck cancer. *National Institute of Health* 2010;4(1):53-65
- 38- Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. Fda drug approval summary: panitumumab (vectibix). *Oncologist* 2007;12(5):577-83

- 39- Smith E.M, Wang D, Kim Y, et al. P16 Expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. *Oral oncology* 2008;44:133-142
- 40- Ford AC, Grandis JR. Targeting epidermal growth factor receptor in head and neck cancer. *Head Neck* 2003;25(1):67-73
- 41- Heath S, Willis V, Allan K, et al. Clinically significant human papilloma virus in squamous cell carcinoma of head and neck UK practice. *Clinical Oncology* 2012;25:e18-e23
- 42- Li YH, Wang F, Shen L, et al. EGFR Fluorescence in situ hybridization pattern of chromosome 7 disomy predicts resistance to cetuximab in kras wild-type. *Clinical cancer research* 2010;17(2):382-390
- 43- Feller L, Wood NH, Khammisa RAG, et al. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 1. *Head & Neck Medicine* 2010;6:14
- 44- Feller L, Wood NH, Khammisa RAG, et al. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2. *Head & Neck Medicine* 2010;6:15
- 45- Crosby RA, Diclemente RJ, Salazar LF, et al. Human Papillomavirus Vaccine Intention Among College Men: What's Oral Sex Got to Do With it? *Journal of American College Health* 2012 vol.60 n0.1
- 46- Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head & Neck Oncology* 2009, 1:22
- 47- Jong MC, Pramana J, Knegjens JL, et al. HPV and high-risk gene expression profiles predict response to chemoradiotherapy in head and neck cancer, independent of clinical factors. *Radiotherapy and Oncology* 2010;95:365-370
- 48- Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of national cancer institute state of science meeting. *State of Science* 2009; 31:1393-1422
- 49- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956
- 50- Docrbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical Science* 2006;110:525-541
- 51- Lassen P. The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact in radiotherapy outcome. *Radiotherapy and Oncology* 2010;95:371-380

- 52- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. *Microbiologia Médica* 2004.4ª edição 48:434-438.
- 53- George A, Sreenivasan BS, Sunil S, Varghese SS, Thomas J, Gopakumar D, Mani V. Potentially Malignant Disorders of Oral Cavity. *OMPJ* 2011;2(1):95-100.
- 54- Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck câncer. *Nature Reviews Cancer* 2011;11(1):9-22.
- 55- Kavanaugh GM, Wise-Draper TM, Morreale RJ, et al. The human DEK oncogene regulates DNA damage response signaling and repair. *Nucleic Acids Research* 2011;39(17):7465-7476.
- 56- Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. Human papillomavirus in head and neck câncer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer and Metastasis Reviews* 2005;24: 19-34

AGRADECIMENTOS

Ao longo do período em que estive envolvida na preparação deste artigo de revisão, contei com o apoio incondicional do Dr. Francisco Joaquim Dias Marques, a quem agradeço profundamente, todas as orientações, disponibilidade, saber e apoio crítico para a execução da mesma.

À Área da Medicina Dentária e à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra por serem os pilares da minha formação que agora culmina.

Aos meus pais, pelo amor, ensinamentos e valores que sempre me transmitiram, e que fizeram de mim a pessoa que sou hoje