



# CANCERIZAÇÃO EM CAMPO E HPV EM NEOPLASIAS OROFARÍNGEAS: HAVERÁ RELAÇÃO?

Gonçalo Martins Pereira<sup>1</sup>, Carlos Zagalo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestre, Assistente Convidado da UC de Oncologia, MIMD, ISCEM

<sup>2</sup>Professor Doutor, Regente da UC de Oncologia, MIMD, ISCEM

## INTRODUÇÃO

A incidência dos carcinomas de células escamosas orofaríngeos tem vindo a aumentar em numerosos países desenvolvidos nas últimas décadas (Chaturvedi et al., 2013; Gillison et al., 2015). Em Portugal, entre 1998 e 2007, a incidência aumentou 3.49% por ano para ambos os sexos (Monteiro et al., 2013).

Os fatores de risco clássicos para estas neoplasias são o tabaco e o álcool (Swiecicki et al., 2016). Não obstante a redução verificada no consumo de tabaco ao longo dos últimos anos, esta não foi acompanhada por uma redução na incidência do cancro orofaríngeo. Pelo contrário, verificou-se um aumento, principalmente em doentes mais jovens não-fumadores e sem hábitos alcoólicos, sugerindo a presença de outros fatores de risco em jogo (Pytynia et al., 2014).

O vírus do papiloma humano (HPV) é atualmente considerado um fator de risco *major* para o cancro orofaríngeo (Chi et al., 2015; Saule et al., 2015). A sua transmissão pode ser vertical ou horizontal, principalmente por via sexual oral (Ilea et al., 2015). Após a infeção as oncoproteínas virais E6 e E7 desregulam a função do p53 e pRb, respetivamente, induzindo a oncogénese (Rautava & Syrjänen, 2012). Apesar das suas características clínicas e biológicas serem diferentes das neoplasias orofaríngeas HPV-negativas e de estas características serem hoje cada vez mais conhecidas, ainda não se encontra estabelecido se o HPV induz ou não o fenómeno de cancerização em campo, um importante fator prognóstico (Leemans et al., 2011).

## OBJECTIVOS

Determinar se o HPV induz o fenómeno de cancerização em campo.

## MÉTODO DE PESQUISA BILIOGRÁFICA

Pesquisa de artigos dos últimos dez anos nas bases de dados PubMed, B-on e Google Scholar com os termos “HPV” e “field cancerization”.

## RESULTADOS

O termo “cancerização em campo” foi descrito pela primeira vez por Slaughter et al. (1953) referindo-se à presença de um epitélio histologicamente anormal adjacente a uma neoplasia oral, responsável pela ocorrência de múltiplos tumores primários e da recorrência dos mesmos. Só mais recentemente foi possível determinar a base molecular e genética para este fenómeno (Braakhuis et al., 2003; Ha & Califano, 2003).

Atualmente podemos definir cancerização em campo como a presença de um ou mais campos de mucosa, ao redor de uma neoplasia, que consistem em células epiteliais contendo alterações genéticas ou epigenéticas neoplásicas (Jaiswal et al., 2013). As alterações genéticas mais observadas são a perda de heterozigotia, alterações microssatélite, instabilidade cromossómica e mutações no gene supressor de tumores p53 (Rubin, 2011). Apesar de inicialmente observado nos carcinomas de células escamosas da cavidade oral este fenómeno foi igualmente descrito na orofaringe, esófago, estômago, pulmão, cólon, ânus, colo do útero, bexiga e pele (Kaufmann, 2010).

A ocorrência de cancerização em campo tem importantes consequências negativas ao nível do prognóstico pois a persistência de campos de mucosa geneticamente alterada após tratamento ablativo aumenta o risco de ocorrência de múltiplos tumores primários, também denominados como “segundos tumores do campo” (Figura 1), bem como o de recorrência dos mesmos (Priante et al., 2011; Mohan & Jagannathan, 2014). Diversos estudos têm procurado estabelecer se a cancerização em campo ocorre nas neoplasias orofaríngeas HPV-positivas (Tabela 1).

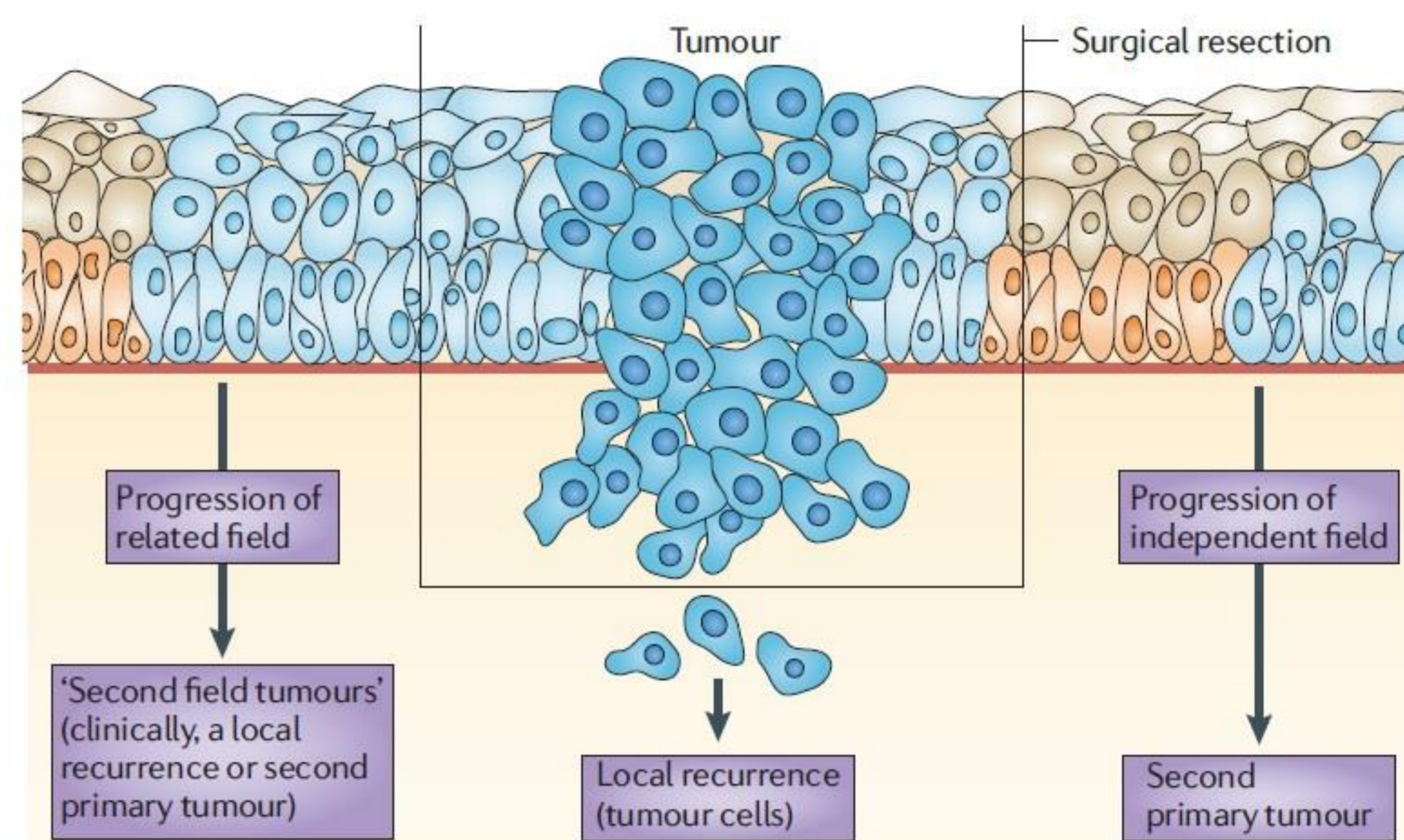


Figura 1 – Cancerização em Campo e Recorrências Locais (Leemans et al., 2011);

Referência	N	Objectivos	Conclusões
(Begum et al., 2005)	45 doentes	Determinar a distribuição da integração viral nas amígdalas com carcinoma e nas amígdalas contralaterais com o mesmo perfil de exposição	A integração viral não ocorre como uma alteração em campo ao longo do epitélio amigdalino normal
(McGovern et al., 2010)	1 doente	Relato de Caso	Os carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço HPV-positivos têm um mecanismo diferente para o desenvolvimento de doença oncológica multifocal
(Klozar et al., 2013)	98 doentes	Avaliar fatores prognósticos	Os segundos tumores primários de doentes com tumores primários HPV-positivos são induzidos por mecanismos diferentes
(Joseph et al., 2013)	135 doentes	Determinar a etiologia molecular da multifocalidade em neoplasias amigdalinas HPV-positivas	O conceito de cancerização em campo deve ser interpretado de forma diferente em neoplasias de etiologia viral
(Thavaraj et al., 2014)	63 doentes	Determinar se o reduzido risco de segundos tumores primários se deve a ausência de cancerização em campo	A cancerização em campo induzida por vírus é incomum em carcinomas de células escamosas orofaríngeos
(Rietbergen et al., 2014)	20 doentes	Detetar campos pela presença de HPV transcricionalmente ativo na mucosa circundante à neoplasia	A presença de HPV transcricionalmente ativo não foi detetado na mucosa circundante à neoplasia, sugerindo a ausência de cancerização em campo

Tabela 1 – Estudos sobre a relação entre Carcinomas de Células Escamosas Orofaríngeos HPV-positivos e Cancerização em Campo

Os estudos encontrados concluem que a cancerização em campo não ocorre nestas neoplasias. Esta observação poderá ser um dos motivos pelos quais o carcinoma de células escamosas orofaríngeo HPV-positivo apresenta melhor prognóstico que o HPV-negativo (Sedghizadeh et al., 2016). Outros motivos como uma menor prevalência de mutações genéticas no gene TP53 (Gaykalova et al., 2014), uma maior atividade antineoplásica pelo sistema imunitário e uma maior sensibilidade à radioterapia (Blitzer et al., 2014) têm sido também propostos.

A ocorrência de segundos tumores primários na orofaringe, embora raro, poderá ser explicado por inoculação multifocal independente pelo mesmo vírus ou por migração de células infetadas pelo vírus de um único local de inoculação para outras regiões do anel de Waldeyer (Joseph et al., 2013).

## CONCLUSÕES

O HPV não parece induzir o fenómeno de cancerização em campo.

## BIBLIOGRAFIA

Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5694-5699; BlitzerGC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the clinical and biological aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014; 88: 761-770; Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-30; Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4550-9; Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma – an update. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 401-421; Gaykalova DA, Mambo E, Choudhary A, Houghton J, Buddavarapu K, Sanford T, Darden W, Adai A, Hadd A, Latham G, Danilova LV, Bishop J, Li RJ, Westra WH, Hennessey P, Koch WM, Ochs MF, Califano JA, Sun W. Novel insight into mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2014; 9: e93102; Gillison M, Chaturvedi A, Anderson W, Fakhry C. The epidemiology of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3235-42; Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 363-369; Ilea A, Bosca B, Miclaus V, Rus V, Babant AM, Campian RS. Human papillomavirus infection in the oromaxillofacial area: clinical anatomy and histological considerations. *Clin Anat* 2015; 28: 1002-7; Jaiswal G, Jaiswal S, Kumar R, Sharma A. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 2013; 10: 209-214; Joseph AW, Ogawa T, Bishop JA, Lyford-Pike S, Chang X, Phelps TH, Westra WH, Pai SI. Molecular etiology of second primary tumors in contralateral tonsils of human papillomavirus-associated index tonsillar carcinomas. *Oral Oncol* 2013; 49: 244-248; Kaufmann R. The concept of field cancerization. *Melanoma Res* 2010; 20: e13-4; Klozar J, Koslabova E, Kratochvil V, Slakova M, Tachezy R. Nodal status is not a prognostic factor in patients with HPV-positive oral/oropharyngeal tumors. *J Surg Oncol* 2013; 107: 625-633; Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9-22; McGovern SL, Williams MD, Weber RS, Sabichi A, Chambers MS, Martin JW, Chao KSC. Three synchronous HPV-associated squamous cell carcinomas of Waldeyer's ring: case report and comparison with Slaughter's model of field cancerization. *Head Neck* 2010; 32: 1118-1124; Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncology Reviews* 2014; 8: 244; Monteiro L, Antunes L, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 345-51; Priante AV, Castilho EC, Kowalski LP. Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 132-7; Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2014; 50: 380-386; Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head and Neck Pathol* 2012; 6: S3-S15; Rietbergen MM, Braakhuis BJ, Moukhtari N, Bloemena E, Brink A, Sie D, Ystra B, Jong RJ, Snijders PJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. No evidence for active human papillomavirus (HPV) in fields surrounding HPV-positive oropharyngeal tumors. *J Oral Pathol Med* 2014; 43: 137-142; Rubin H. Fields and field cancerization: the preneoplastic origins of cancer. *Bioessays* 2011; 33: 224-231; Saule R, Semyonov L, Mannocci A, Careri A, Saburri F, Ottolenghi L, Guerra F, La Torre G. Human papillomavirus and cancerous diseases of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases* 2015; 21: 417-431; Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D, Ebeed R, Mahabady S, Clark GT, Enciso R. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016; 54: 15-27; Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8; Swiecicki PL, Malloy KM, Worden FP. Advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: pathogenesis, treatment, and novel therapeutic approaches. *World J Clin Oncol* 2016; 10: 15-26; Thavaraj S, Stokes A, Mazuno K, Henley-Smith R, Suh Y, Paleri V, Tavassoli M, Odell E, Robinson M. Patients with HPV-related tonsil squamous cell carcinoma rarely harbour oncogenic HPV infection at other pharyngeal sites. *Oral Oncol* 2014; 50: 241-6