

Marco Aurelio Carvalho de Andrade

**Carcinoma oral de células escamosas em pacientes infetados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Marco Aurelio Carvalho de Andrade

**Carcinoma oral de células escamosas em pacientes infetados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2019

Marco Aurelio Carvalho de Andrade

**Carcinoma oral de células escamosas em pacientes infetados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana**

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária.

(Marco Aurelio Carvalho de Andrade)

RESUMO

Com a introdução da Terapia Antirretroviral Combinada, indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana passaram a ter maior esperança de vida e maior susceptibilidade a malignidades não-definidoras da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida como o carcinoma oral de células escamosas. Nesses indivíduos, o carcinoma oral de células escamosas é mais comum em homens, acima dos 50 anos, fumadores e etilistas e a grande maioria se apresenta em estágio clínico avançado e com pior prognóstico. Papilomavírus humano, imunossupressão e alterações genéticas também têm sido implicados como responsáveis pelo carcinoma oral de células escamosas neste grupo de indivíduos. Uma revisão narrativa da literatura foi realizada e observou-se que indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana que são fumadores, etilistas, portadores de HPV oncogênicos e com contagem de células T CD4+ < 200 céls/μL, têm maior risco de desenvolver carcinoma oral de células escamosas, com pior prognóstico do que indivíduos imunocompetentes.

Palavras-chave: “Carcinoma oral de células escamosas”; “VIH e Carcinoma oral”; “Pacientes imunocomprometidos e Cancro oral”

ABSTRACT

With the introduction of Combined Antiretroviral Therapy, individuals infected by the Human Immunodeficiency Virus have a longer life expectancy and greater susceptibility to non-defining malignancies of Acquired Immunodeficiency Syndrome such as oral squamous cell carcinoma. In these individuals, oral squamous cell carcinoma is more common in men, over 50, smokers and alcoholics, and the vast majority present in an advanced stage with a worse prognosis. Human papillomavirus, immunosuppression and genetic alterations have also been implicated as responsible for oral squamous cell carcinoma in individuals infected by the Human Immunodeficiency Virus. A narrative review of the literature was performed and it was observed that individuals infected by the Human Immunodeficiency Virus who are smokers, alcoholics, carry oncogenic HPV and with a CD4 + T cell count < 200 cells/ μ L, are at higher risk of developing oral squamous cell carcinoma with worse prognosis than immunocompetent individuals.

Keywords: “Oral squamous cell carcinoma”; “HIV AND Oral carcinoma”; “Immunocompromised patients AND Oral cancer”

DEDICATÓRIA

A minha amada família nomeadamente a minha esposa Patrícia, e filhos Marcela e Leonardo, por todo apoio, incentivo e confiança depositados em meus projetos pessoais e profissionais.

Aos meus queridos pais Renato e Ezilda por acreditar na educação como fator de constante crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por me suster com saúde e perseverança para enfrentar essa nova etapa da minha vida.

Agradeço a Portugal e a cidade do Porto pela oportunidade de emigrar com minha família e aqui permanecer, acolhendo-nos de forma fraterna e calorosa, no caminho inverso dos meus antepassados.

Agradeço a Universidade Fernando Pessoa, todo seu corpo docente e funcionários, por estarem sempre ao meu dispor para que pudesse atingir os meus objetivos.

Agradeço aos meus colegas de turma brasileiros e portugueses, que muito contribuíram para que eu pudesse lograr com êxito mais essa etapa acadêmica. Em especial aos amigos Ana Beatriz, Bruno, Daiane, Diego, Fernando de Noronha, João Zanata, Luiz Fernando, Lígia, Renan, Ricardo Noschang, Walter, Gabriela e Magali sem os quais teria sido impossível atingir o êxito neste curso.

Agradeço, em especial, as professoras Céu Costa e Sandra Soares, que exerceram de forma exemplar o papel de Professoras e Orientadoras. Com seus conhecimentos, sabedoria, bom senso e Profissionalismo impecáveis, nortearam meus caminhos durante todas as etapas da confecção deste trabalho. Foi um imenso prazer tê-las como guias e parceiras durante toda esta jornada acadêmica.

ÍNDICE

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Dedictória.....	vii
Agradecimentos.....	viii
Índice de Figuras.....	x
Índice de Abreviaturas.....	xi
I- Introdução.....	1
II- Materiais e métodos.....	2
III- Desenvolvimento.....	3
3.1. Carcinoma oral de células escamosas.....	3
3.2. Carcinoma oral de células escamosas em indivíduos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.....	6
3.2.1- Epidemiologia.....	6
3.2.2- Fatores de risco.....	7
3.2.3- Características clínicas.....	8
3.2.4- Características histopatológicas.....	9
3.2.5- Tratamento e prognóstico.....	9
IV- Discussão.....	11
V- Conclusão.....	15
VI- Bibliografia.....	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Carcinoma de células escamosas de lengua.....	5
Figura 2 – Carcinoma de células escamosas de lengua (Microscopia óptica).....	5

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

cART – Terapia Antirretroviral combinada

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

COCE – Carcinoma oral de células escamosas

HPV – Papilomavírus Humano

CCECP – Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

CCE – Carcinoma de células escamosas

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

FO-UERJ – Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

IL-17 – Interleucina-17

HLA-1 – Antígeno Leucocitário Humano - 1

I – INTRODUÇÃO

Após a introdução da Terapia Antirretroviral combinada (cART), indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) passaram a ter maior esperança de vida, e dessa forma, são mais expostos a comorbidades relacionadas a idade entre as quais se destacam as neoplasias malignas (Picard *et al.*, 2017; Ceccarelli *et al.*, 2018). Além disso, indivíduos infetados pelo VIH são mais expostos a fatores de risco para o carcinoma oral de células escamosas (COCE) como o tabaco, bebidas alcoólicas e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) nomeadamente o HPV-16, um tipo de alto risco (D'Souza *et al.*, 2015).

Indivíduos infetados pelo VIH possuem um risco de 1.7 a 4.0 vezes maior de desenvolver carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) comparativamente com a população em geral, tanto os relacionados como os não-relacionados com o HPV (Beachler *et al.*, 2014; Tota *et al.*, 2018). Além do fumo do tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas, outros fatores de risco incluem: a coinfeção vírica entre o VIH e o HPV-16; baixa contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico de CCECP; maior sobrevida como consequência da cART; replicação descontrolada do VIH; incapacidade de "clearance" de infecções latentes potencialmente de vírus oncogénicos (Silverberg *et al.*, 2009; Chew *et al.*, 2017).

Semelhantemente aos COCE em indivíduos imunocompetentes, os pacientes infetados pelo VIH com COCE apresentam-se em estádios avançados da doença e com pior prognóstico (Epstein, 2007; Butt *et al.*, 2008, Rodrigues *et al.*, 2014). Os CCE da orofaringe HPV positivos em pacientes imunocompetentes, apesar de se apresentarem em estágio avançado, têm um melhor prognóstico em comparação com os HPV negativos (Garnaes *et al.*, 2016). Já os casos de CCECP relacionados ao HPV em pacientes infetados pelo VIH apresentam resultados contraditórios. Alguns estudos mostram que os casos HPV positivos apresentam melhor prognóstico do que os HPV negativos, enquanto outros estudos não mostram diferença (D'Souza *et al.*, 2015; Ceccarelli *et al.*, 2018).

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da incidência, fatores de risco e fatores de prognóstico dos carcinomas orais de células escamosas em pacientes infetados pelo VIH.

II – MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi elaborado e desenvolvido através de uma pesquisa bibliográfica *online*, na base de dados *PubMed Database*. As palavras chaves utilizadas na pesquisa foram: (Oral Squamous cell carcinoma) AND (HIV [Title/Abstract] OR Human immunocompromised patients) AND Title/Abstract). Os critérios utilizados para inclusão dos artigos foram: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos epidemiológicos transversais, prospectivos ou retrospectivos e casos clínicos que incluíssem carcinomas orais de células escamosas no período de 2000 a 2019 em pacientes infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

Adicionalmente, artigos relacionados não incluídos na busca inicial, tiveram os seus títulos e resumos avaliados e quando preenchidos os critérios de inclusão foram acrescentados à revisão. Da mesma forma, as referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram avaliadas e incluídas quando preenchiam os critérios de inclusão, bem como a literatura pertinente sobre carcinoma de células escamosas e Vírus da Imunodeficiência Humana, resultando num total de 38 artigos selecionados e 1 página da internet.

III - DESENVOLVIMENTO

1 – Carcinoma oral de células escamosas

O carcinoma oral de células escamosas (COCE) é uma neoplasia maligna que tem a sua origem a partir do epitélio escamoso estratificado que reveste a cavidade oral. O CCE representa mais de 90% de todos os casos de cancro oral e é mais comum no género masculino a partir da sexta década de vida. Os principais fatores de risco associados são o fumo do tabaco e/ou mascado e o consumo de bebidas alcoólicas e na grande maioria dos casos apresenta-se em Estádios Clínicos avançados na altura do diagnóstico (Montero e Patel, 2015). Segundo dados do GLOBOCAN, a incidência global estimada de casos de cancro do lábio, cavidade oral e orofaringe para o ano de 2018 foi de 447.751 novos casos, com cerca de 228.389 mortes, sendo esses considerados a décima neoplasia maligna mais comum no mundo (Bray *et al.*, 2018). Porém um grupo com características demográficas distintas daquelas acima mencionadas também tem sido afetado pelo COCE, que são os pacientes jovens, do género feminino com menos de 40 anos de idade e que não possuem nenhum fator de risco associado (Santos-Silva *et al.*, 2014).

O COCE desenvolve-se devido a alterações genéticas cuja acumulação leva a um descontrolo celular, onde mecanismos autónomos de crescimento e invasão se desenvolvem (Scully e Felix, 2006).

Segundo Warnakulasuriya (2009), devido a fatores etiológicos distintos, os COCE podem ser divididos em: 1) CCE (carcinoma de células escamosas) do lábio, cujo principal fator etiológico é a radiação ultravioleta; 2) CCE da cavidade oral, cujos principais fatores etiológicos são o tabaco (fumado e/ou mascado) de forma isolada ou associado ao consumo de bebidas alcoólicas; e 3) CCE da orofaringe (base da língua, tonsilas palatinas e parede lateral da orofaringe), cujo principal fator etiológico é o HPV de alto risco, na sua maioria do tipo 16.

O tabaco é considerado como o principal fator de risco para o desenvolvimento do COCE. O risco aumenta com o número de cigarros fumados por dia e também com a duração do hábito. Quando o paciente faz uso do tabaco fumado e/ou mascado associado ao consumo de bebidas alcoólicas esse risco é duplicado (Scully e Bagan, 2009; Warnakulasuriya, 2009).

O HPV é reconhecido como o principal agente etiológico do CCE da orofaringe. Haegglom e colaboradores, numa revisão sistemática para avaliar a prevalência do HPV na orofaringe, encontraram que nos locais com características histomorfológicas linfoepiteliais como a tonsila palatina e base da língua, o HPV estava presente em 56% e 40% dos casos respectivamente. Comparativamente, locais com características histomorfológicas não-linfeopiteliais como palato mole e parede posterior da orofaringe, o HPV estava presente em 12% e 19% dos casos respectivamente (Haegglom *et al.*, 2017). O HPV-16 é o tipo mais prevalente nos CCEs da orofaringe, mas não é tão frequente no CCE da cavidade oral (Chaturvedi, 2012; Mirghani *et al.*, 2015).

As lesões iniciais do CCE dos lábios, cavidade oral e orofaringe são geralmente assintomáticas ou causam ligeiro desconforto ao paciente, mas na grande maioria dos casos não são suficientes para fazer com que o mesmo procure avaliação médica. A aparência clínica mais característica do CCE é uma úlcera de bordas elevadas que não cicatriza (Figura 1). No entanto, clinicamente o COCE também se pode apresentar com uma lesão branca, vermelha, branca e vermelha, uma úlcera exofítica ou endofítica, um alvéolo que não cicatriza ou um gânglio linfático aumentado, endurecido, fixo e geralmente assintomático (correspondendo a uma metástase regional). Nos estádios mais avançados da doença, os principais sinais e sintomas são dificuldade de mastigação, deglutição, fonação, dor, mau cheiro, sangramento, perda de peso e tumefações na região do pescoço (Scully e Felix, 2006).

O cancro oral pode afetar qualquer região anatômica da cavidade oral. Porém, os sítios mais frequentemente envolvidos pelo COCE são o lábio inferior (Austrália e Canadá), língua (Europa e Américas) e mucosa jugal (principalmente nos países asiáticos onde existe o hábito em grande parte da população de mascar o tabaco) (Warnakulasuriya, 2009). Na orofaringe as regiões mais envolvidas são o palato mole, úvula, base da língua e tonsilas palatinas (Haegglom *et al.*, 2017).

Devido a privilegiada localização anatômica da cavidade oral, que permite fácil acesso para uma adequada inspeção visual e tátil por parte dos médicos dentistas, as lesões potencialmente malignas e as malignas podem ser identificadas com biópsia e exame histopatológico. Quanto mais precoce for o diagnóstico do cancro oral, maior a probabilidade de menor morbidade e melhor prognóstico. A avaliação dos gânglios linfáticos das regiões submentonianas, submandibulares e cervicais também é importante durante o exame clínico do paciente (Johnson *et al.*, 2005; Sankaranarayanan *et al.*, 2013; Rodrigues *et al.*, 2014).



Figura 1. Lesão ulcerada, endurecida, de bordos elevados na superfície lateral direita da língua (Clínica de Medicina Oral – Odontoclínica Central da Marinha – Rio de Janeiro – Brasil).

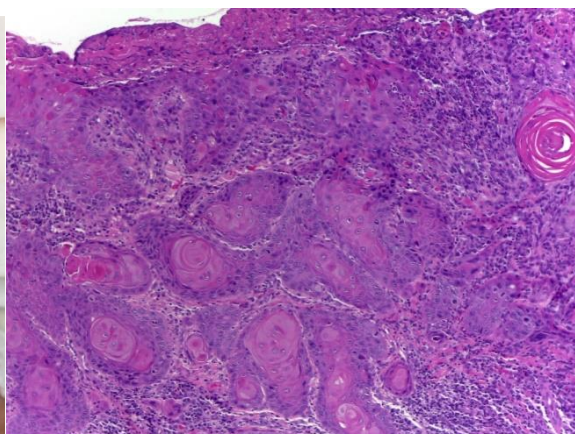


Figura 2. Histopatológico do caso ao lado de CCE com ilhas de células neoplásicas invadindo o tecido conjuntivo e pérolas de queratina (H.E. 100x) (Laboratório de Patologia Oral - FOUERJ).

Uma das características do COCE é a diferenciação escamosa com formação variável de pérolas de queratina, com rompimento da membrana basal do epitélio e invasão do tecido conjuntivo subjacente (Figura 2). Pode haver invasão dos vasos linfáticos, sanguíneos e tecido perineural. Dependendo do grau de diferenciação das células tumorais, os COCE podem ser classificados em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados. Quanto mais bem diferenciado é um tumor mais semelhante ao tecido de origem ele é, logo os tumores pouco diferenciados tendem a apresentar células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas e mínima queratinização. No entanto, a maioria dos COCE são moderadamente diferenciados, e a gradação histológica tem valor limitado no prognóstico quando comparado com o padrão de invasão (Johnson *et al.*, 2005).

Quanto ao tratamento a cirurgia é a terapêutica de escolha para o CCE da cavidade oral. A ressecção permite avaliar o estadiamento do carcinoma, as margens cirúrgicas, a invasão tumoral e as características histopatológicas, que irão ajudar no posterior esquema terapêutico do paciente. A radioterapia pós-operatória associada ou não a quimioterapia geralmente é usada em tumores locorregionais avançados. Esse grupo de pacientes incluem aqueles com comprometimento ganglionar (N+), margens cirúrgicas positivas, invasão perineural, invasão linfovascular e disseminação extra-capsular. Além disso, outros fatores deverão ser levados em consideração no planejamento terapêutico do paciente para avaliar os riscos de possíveis complicações, tais como a idade do paciente, comorbidades associadas, estilo de vida (tabagismo e etilismo), ressecabilidade cirúrgica do tumor e esperança de vida do paciente (Montero e Patel, 2015).

O estadiamento clínico no momento do diagnóstico da doença além de orientar o tratamento do COCE é um importante fator de prognóstico para a sobrevida, sendo o pior fator de prognóstico a presença de metástases nos gânglios linfáticos (Montero e Patel, 2015; Rodrigues *et al.*, 2014). De acordo com os dados referentes ao período entre 2009-2015 do Surveillance, Epidemiology, and End Results Program do National Cancer Institute, à taxa estimada de sobrevida relativa em 5 anos para o COCE considerando-se todas as idades, raças e estádios clínicos, apresentou melhor prognóstico para o lábio, seguido da orofaringe e cavidade oral. Na orofaringe os pacientes com CCE HPV positivos apresentam um melhor prognóstico em relação aos CCE HPV negativos, inclusive com a possibilidade de serem submetidos a um tratamento menos agressivo e debilitante (Garnaes *et al.*, 2016).

2 – Carcinoma oral de células escamosas em indivíduos infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

Antes da introdução da cART) por volta dos anos 1990, a maioria dos indivíduos infetados pelo VIH evoluía para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) numa idade mais precoce e morriam antes de desenvolverem um CCE da cavidade oral. Por outro lado, quando este aparecia tinha um comportamento mais agressivo e apresentava-se em estádios mais avançado com pior sobrevida (Epstein, 2007; Butt *et al.*, 2008, Ceccarelli *et al.*, 2018). Porém, com a introdução da cART, observou-se nos últimos 20 anos um aumento na expectativa de vida e de comorbilidades em indivíduos infetados pelo VIH, especialmente lesões orais associadas ao HPV (Ceccarelli *et al.*, 2018).

2.1 – Epidemiologia

Dados globais sobre a incidência e mortalidade do CCE oral em indivíduos imunossuprimidos, como nos pacientes infetados pelo VIH, não são tão completos e disponíveis como os observados para o cancro oral, limitando-se a estudos epidemiológicos regionais e relatos de casos clínicos (Kim *et al.*, 2009; Sirera *et al.*, 2012; Beachler *et al.*, 2014; Ceccarelli *et al.*, 2018; Tota *et al.*, 2018).

Alguns estudos têm demonstrado que em comparação com indivíduos não infetados pelo VIH, os indivíduos infetados, possuem um risco maior de desenvolver CCE relacionados ao HPV (orofaringe: base da língua, tonsilas e parede lateral da orofaringe) e não-

relacionados ao HPV (cavidade oral). Quanto aos outros dados demográficos, o COCE em indivíduos infetados pelo VIH é mais comum no gênero masculino, sobretudo em homossexuais, em idade a partir dos 50 anos e fumadores (Beachler *et al.*, 2014; Tota *et al.*, 2018).

2.2 – Fatores de Risco

Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do COCE em pacientes infetados pelo VIH são o fumo do tabaco, consumo de bebidas alcoólicas, infecção pelo HPV (principalmente o HPV-16), imunodeficiência, carga vírica e alterações genéticas (Chaiyachati *et al.*, 2008; Silverberg *et al.*, 2009; Beachler *et al.*, 2014; Chew *et al.*, 2017; Picard *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Alguns autores sugerem que o VIH pode atuar como promotor no desenvolvimento do COCE, devido à disrupção da mucosa oral. Algumas proteínas do VIH como a proteína *tat* induzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias IL-12, IL-6, IL-8 e TNF- α por macrófagos e células dendríticas intraepiteliais que danificam a barreira mucosa. Por outro lado, essa mesma proteína *tat* é capaz de ativar a replicação do HPV em queratinócitos infetados (Syrjanen *et al.*, 2011; Tugizov *et al.*, 2011).

A patogênese dos COCE relacionada com o HPV de alto risco envolve duas proteínas codificadas pelo vírus: a proteína E-6 que promove a degradação da proteína p53, produto do gene supressor tumoral TP53; e a proteína E-7 que promove a degradação da proteína pRb, produto do gene supressor tumoral RB. Essas oncoproteínas desregulam principalmente a apoptose, ciclo celular e reparação do DNA (Epstein, 2007; Rivera, 2015).

Outro fator de risco implicado no desenvolvimento de COCE nos pacientes infetados pelo VIH é o uso de cART. Entre os pacientes infetados pelo VIH, os que fazem uso de cART tem diagnóstico de CCECP em idade mais avançada. Além disso, o intervalo de tempo entre o diagnóstico de infecção pelo VIH e o diagnóstico de CCECP é maior nos pacientes que fazem uso de cART (Chew *et al.*, 2017; Picard *et al.*, 2017).

Vários estudos têm mostrado uma maior incidência de CCECP em pacientes com uma baixa contagem de células T CD4+ antes do diagnóstico de CCECP, tanto os relacionados ao HPV como os não relacionados (Beachler *et al.*, 2014; Chew *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Chew e colaboradores observaram que uma contagem recente de CD4 < 200 céls/ μ L e uma contagem nadir CD4 < 200 céls/ μ L estava associada com um risco aumentado para o CCEOF.

E quanto mais tempo o indivíduo apresenta essa baixa contagem, maior o risco de desenvolver um CCE, principalmente os relacionados ao HPV (Picard *et al.*, 2017). Bechler e colaboradores sugerem que essa baixa contagem de células T CD4+, mesmo cerca de 300 céls./ μ L, aumenta o risco de progressão do CCECP, devido, em parte, à infecção oral pelo HPV (Beachler *et al.*, 2014).

Picard e colaboradores observaram no seu estudo sobre CCECP em pessoas vivendo com VIH na França, que da mesma forma que na população geral, a proporção de casos de CCE da orofaringe relacionados ao HPV aumentou de 35% para 58% no período de 2004 a 2014 (Picard *et al.*, 2018). Outro estudo avaliou 94 casos de CCECP em indivíduos infetados pelo VIH, sendo 38 da cavidade oral, 31 da orofaringe, 17 da laringe e 5 da hipofaringe (D'Souza *et al.*, 2015). Das 46 amostras de CCECP disponíveis para análise da presença do HPV, 30% foram positivas. Na orofaringe, 64% foram positivas para o HPV. Os autores também observaram que o uso do tabaco era comum nessa população estudada, considerando então que o CCECP em indivíduos infetados pelo VIH tenha como fatores de risco o tabaco, álcool e HPV.

2.3 – Características clínicas

Da mesma forma que nos indivíduos imunocompetentes, o COCE nos indivíduos infetados pelo VIH apresenta-se clinicamente com uma lesão ulcerada, endurecida com bordos elevados que não cicatriza. As lesões da orofaringe podem se apresentar com sintomas de dor de garganta e as da cavidade oral como lesões exofíticas, alvéolo que não cicatriza após exodontia e aumentos de volume tanto de sítios anatómicos da cavidade oral quanto dos gânglios linfáticos (Chaiyachati *et al.*, 2008; Sirera *et al.*, 2012; Del Puente *et al.*, 2017).

Nos indivíduos portadores de VIH que desenvolvem CCECP os sítios anatómicos mais envolvidos são a orofaringe (tonsila palatina, base da língua e paredes lateral e posterior da orofaringe) e cavidade oral (língua, pavimento bucal, mucosa jugal e rebordos alveolares maxilares e mandibulares) (Butt *et al.*, 2008; Picard *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Da mesma forma que nos indivíduos imunocompetentes o CCE em indivíduos infetados pelo VIH tende a se apresentar em Estádios Clínicos mais avançados (Butt, Chindia, Frana, 2012; Grew *et al.*, 2014). Além disso, tem sido relatado que durante a era cART, houve uma diminuição nos casos de cancros da orofaringe e cavidade oral e aumento nos casos de cancro da laringe e hipofaringe (Picard *et al.*, 2017).

2.4 – Características histopatológicas

De modo similar aos casos de COCE encontrados em pacientes imunocompetentes, os trabalhos oriundos de casos de CCE da cavidade oral, orofaringe (HPV negativos) e gânglios linfáticos metastáticos têm encontrado quadros histopatológicos de CCE bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados (Butt, *et al.*, 2007; Sirera *et al.*, 2012; Del Puente *et al.*, 2017).

No entanto, um estudo avaliou as características histológicas de 40 casos de CCE de cabeça e pescoço em indivíduos infetados pelo VHI, e encontraram as seguintes classificações: 35 casos de CCE queratinizados, 4 casos de CCE basalóides e 1 caso de CCE verrucoso. Os autores também observaram que 39/40 casos apresentavam células gigantes tumorais multinucleadas, enquanto no grupo controle composto de 102 casos de CCE de cabeça e pescoço em indivíduos não-infetados pelo VHI, apenas foram encontrados 27 casos com células gigantes tumorais multinucleadas. No que respeita à diferença presente entre o grupo infetado pelo VHI e o grupo controle não infetado, os autores não puderam chegar a nenhuma conclusão relativamente a essa discrepância histopatológica (McLemore *et al.*, 2010).

2.5- Tratamento e Prognóstico

Á semelhança com os pacientes não infetados pelo VIH, o tratamento para o CCECP de pacientes infetados pelo VIH baseia-se no estágio clínico da doença. Nesses pacientes a quando do diagnóstico do cancro, o estágio clínico é avançado, e como tal a ressecção cirúrgica do tumor se possível é a terapêutica mais indicada. A radioterapia associada à quimioterapia como tratamento definitivo é indicada para os casos de pacientes com CCECP nos estádios avançados da doença e como tratamento adjuvante para margens cirúrgicas positivas e disseminação extracapsular do tumor, independentemente do facto do paciente ser VIH positivo (Grew *et al.* 2014).

Grew e colaboradores, encontraram em pacientes VIH positivos com CCECP tratados com quimioradioterapia definitiva ou adjuvante num acompanhamento médio de 2 anos, uma taxa de sobrevida global de 67% e controlo local de 87%. Além disso, o tratamento foi bem tolerado, com limitadas toxicidades agudas e complicações.

O resultado do tratamento do CCECP relacionado ao HPV em pacientes infetados pelo VIH é controverso. Numa revisão de literatura sobre a relação entre o cancro de cabeça e pescoço e infecção pelo VIH, Ceccarelli e colaboradores (2018) encontraram que apesar do CCECP acometer indivíduos mais jovens, os relacionados com o HPV ocorriam em pessoas mais velhas e em estágio clínico mais avançado, com piores resultados. Por outro lado, também relataram que os pacientes tratados para o CCECP relacionados com o HPV parecem ter uma maior taxa de sobrevida independente do fato de ser infetado pelo VIH. Também tem sido observado que casos com baixa contagem de células T CD4+ no momento do diagnóstico de CCECP apresentam pior sobrevida (D'Souza *et al.*, 2015).

Em relação ao HPV, uma maior sobrevida foi observada nos pacientes com tumores da orofaringe HPV-positivos (5,2 anos) em comparação com os HPV-negativos (3,1 anos) apesar de não ser estatisticamente significativa. Além disso, os casos HPV-positivos apresentavam uma contagem maior de células T CD4+ do que os HPV-negativos (688 céls/ μ L contra 266 céls/ μ L). E os casos de CCE da orofaringe em pacientes infetados pelo VIH apresentaram-se em estágio mais avançado e com pior sobrevida em comparação com casos de CCE da orofaringe da população geral (D'Souza *et al.*, 2015). Outro estudo avaliando a radioterapia como tratamento único ou associado a quimioterapia para tratamento de 73 casos de CCECP em indivíduos infetados com VIH também encontrou pior sobrevida em comparação com CCECP em pacientes imunocompetentes. Os autores observaram que após um tempo médio de acompanhamento de 4 anos a sobrevida global dos pacientes infetados pelo VIH era de 55% (Mourad *et al.*, 2013). De modo semelhante, Grew e colaboradores avaliando resultados após radioterapia e/ou quimioterapia para 24 casos de cancro da cabeça e pescoço, encontraram uma sobrevida global em 5 anos de 59%. Entretanto, os autores concluíram que esse resultado era excelente comparado com controles históricos, uma vez que dos 24 casos, 21 estavam em estágio avançado da doença (Grew *et al.*, 2014). No entanto, dados do National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program sobre a sobrevida relativa em 5 anos para pessoas diagnosticadas com cancro da cavidade oral e orofaringe no período 2009-2015 foi de 65,3%. Dessa forma, Mourad e colaboradores, sugeriram a necessidade de se mudar o regime terapêutico para o CCECP para pacientes infetados pelo VIH em comparação com pacientes imunocompetentes (Mourad *et al.*, 2013).

IV – DISCUSSÃO

O CCE é a terceira neoplasia maligna de cabeça e pescoço não definidora de SIDA mais comum entre os pacientes infetados pelo VIH, depois do Sarcoma de Kaposi e Linfomas não-Hodgkin (McLemore *et al.*, 2010). A maioria dos casos de CCECP HPV-positivo em indivíduos infetados pelo VIH ocorre na parede lateral da orofaringe, tonsilas palatinas e base da língua e os HPV-negativo ocorrem na cavidade oral e laringe. Além disso, afeta indivíduos mais velhos, homens e fumadores (Chew *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Tota e colaboradores encontraram que em indivíduos infetados pelo VIH, o risco de CCE de língua era ligeiramente mais elevado do que outros sítios da cavidade oral e orofaringe, comparativamente a população geral. Também observaram que o risco para o CCE de língua era muito maior nos homossexuais em comparação com os outros grupos infetados pelo VIH, já que 50% dos casos de CCE de língua ocorreram em homossexuais em comparação com 32% de casos noutros sítios da cavidade oral e 23% de casos na orofaringe (Tota *et al.*, 2018). Beachler e colaboradores também observaram que a incidência dos CCECP HPV-positivos e HPV-negativos em indivíduos infetados pelo VIH era maior do que na população geral, mas não estavam associados ao género e orientação sexual (Beachler *et al.*, 2014). Finalmente, Butt e colaboradores avaliando lesões da cavidade oral em 200 pacientes infetados pelo VIH, encontraram 16 casos de CCE com idade média de 31,7 anos ao contrário do observado na literatura de uma tendência para este ocorrer em idade mais avançada. No entanto, nesse estudo não relataram o uso da cART por parte dos pacientes infetados pelo VIH e nem a contagem de células T CD4+, o que poderia influenciar a incidência do COCE nesses pacientes (Butt *et al.*, 2012).

Vários estudos têm avaliado a imunossupressão como fator de risco para o CCECP em indivíduos infetados pelo VIH pela contagem de células T CD4+ (Silverberg *et al.*, 2009; Beachler *et al.*, 2014; Chew *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Esses estudos têm mostrado que indivíduos infetados pelo VIH com baixas contagens de células T CD4+ momentos antes do diagnóstico de cancro estão associados com maior risco de CCECP. E o risco é maior quando a contagem é < 200 céls/ μ L (Chew *et al.*, 2017). Esse risco no entanto está aumentado tanto para os CCECP relacionados ao HPV quanto os não-relacionados ao HPV, e mesmo em pacientes com contagens de 300 céls/ μ L, dando suporte à evidência de que a imunossupressão

prolongada pode impactar o processo de carcinogénese do CCECP por meio de uma redução da vigilância imunológica das células malignas (Beachler *et al.*, 2014).

A introdução da cART nos indivíduos infetados pelo VIH, principalmente naqueles com contagens de células CD4+ < 200 céls/ μ L, teve grande impacto na redução do risco do Sarcoma de Kaposi e linfomas não-Hodgkin. No entanto, a redução de outros tipos de cancros não tem sido observada, havendo por outro lado um risco mais elevado para alguns tipos de cancros não-definidores de SIDA (Clifford *et al.*, 2005). De facto, vários estudos têm mostrado não haver uma ação protetora da cART nos pacientes infetados pelo VIH contra o desenvolvimento do CCECP, tanto os HPV-positivos quanto os HPV-negativos. Geralmente esses pacientes apresentam imunossupressão no período próximo ao diagnóstico de cancro (Beachler *et al.*, 2014; Picard *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Uma vez que a esperança de vida dos pacientes infetados pelo VIH na era pós-cART tem aumentado, a coinfeção pelo VIH e HPV nessa população torna-os de maior risco para o CCE da orofaringe. Isso provavelmente ocorre porque a cART apenas proporciona uma recuperação parcial da imunidade aumentando o risco para certos tipos de cancro, particularmente aqueles causados por coinfeções latentes, de longos períodos de infeção persistente e dependentes de uma "clearance" completa, como é o caso dos cancros causados pelo HPV (Clifford *et al.*, 2005; Chew *et al.*, 2017; Tota *et al.*, 2018). Ao mesmo tempo, é necessário maior investigação para avaliar o impacto que o fornecimento precoce da cART causaria na incidência do CCECP nos pacientes com contagens elevadas de células T CD4+, uma vez que essa prática tem se tornado mais frequente em países desenvolvidos (Chaiyachati *et al.*, 2008; Beachler *et al.*, 2014). De facto, Serrano-Villar e colaboradores, avaliando indivíduos infetados com VIH observaram que apesar do paciente estar sob cART com consequente elevação da contagem de células T CD4+ acima de 500 céls/mm³, a relação de células T CD4+/CD8+ encontrava-se abaixo do normal, com várias alterações imunológicas, tais como aumento da ativação imune inata e adaptativa, um fenótipo imunossenesciente e maior risco de morbidade/mortalidade. Porém indivíduos que iniciaram a terapia antirretroviral no período de seis meses após a infeção pelo VIH apresentaram maior aumento na relação CD4+/CD8+ (Serrano-Villar *et al.*, 2014).

Vários trabalhos têm mostrado não haver relação entre a contagem da carga vírica e o diagnóstico/desenvolvimento de COCE (Chaiyachati *et al.*, 2008; Silverberg *et al.*, 2009; Beachler *et al.*, 2014; Chew *et al.*, 2017; Del Puente *et al.*, 2017). Beachler e colaboradores não encontraram relação entre a carga vírica e o risco relativo para o CCE da cavidade oral e

orofaringe (Beachler *et al.*, 2014). Da mesma forma, Chew e colaboradores observaram que pacientes infetados pelo VIH com 80%-100% do tempo de carga viral indetectável não apresentavam menor risco para o CCE da orofaringe (Chew *et al.*, 2017).

Tem sido sugerido que o principal fator de risco subjacente ao COCE em indivíduos infetados pelo VIH não é a imunossupressão (Tota *et al.*, 2018). Para os CCE da cavidade oral, os principais fatores de risco nesse grupo de indivíduos apontam para o tabaco e álcool, já que a prevalência desses hábitos é elevada nessa população. Já o CCE da orofaringe tem como causa principal o HPV e indivíduos infetados pelo VIH são mais susceptíveis a infecção pelo HPV do que a população em geral (Sirera *et al.*, 2012; D'Souza *et al.*, 2015; Picard *et al.*, 2018; Tota *et al.*, 2018). Mediante estes estudos, acredita-se que o aumento na incidência do CCE da orofaringe seja devido a uma maior exposição oral ao HPV decorrente de uma mudança nos hábitos sexuais, tais como idade precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, atividade sexual antes do casamento e sexo oral. Pensa-se que a razão pela qual a orofaringe, e mais especificamente a base da língua e tonsilas palatinas são mais vulneráveis à infecção pelo HPV deve-se a histologia distinta de outros sítios da cavidade oral e orofaringe. A mucosa da base da língua e tonsilas invagina formando criptas revestidas por epitélio reticulado e lâmina basal descontínua com o tecido linfóide subjacente originando uma superfície indistinta. Como tal alguns autores observaram que o CCE que se desenvolve nas tonsilas e base da língua tem origem no epitélio do interior das criptas enquanto o CCE de outros sítios da cavidade oral e orofaringe se originam do epitélio da superfície (Chaturved *et al.*, 2012; Haegglom *et al.*, 2017).

Alguns autores relatam que o COCE em indivíduos infetados pelo VIH pode ter um comportamento mais agressivo, se apresentar em estágio clínico mais avançado e com pior sobrevida do que pacientes não infetados pelo VIH (Singh *et al.*, 1996; Epstein, 2007; Butt *et al.*, 2008; Grew *et al.*, 2014). Singh e colaboradores avaliando CCECP em pacientes infetados pelo VIH, encontraram taxas de sobrevida em 1 e 2 anos de 57% e 32% respectivamente, enquanto em pacientes não-infetados as taxas de sobrevida foram de 74% e 59% respectivamente. Além disso, os pacientes infetados pelo VIH apresentaram lesões em estágios clínicos mais avançados em comparação com os casos de pacientes não-infetados. Por fim, os autores consideraram que o fator mais importante para prever a sobrevida dos pacientes infetados pelo VIH com CCECP era a contagem de células T CD4+ (Singh *et al.*, 1996). Mais recentemente, outro estudo avaliou a epidemiologia do CCECP em pacientes infetados pelo VIH e observou diferença na sobrevida em relação ao sítio anatómico, com

melhor prognóstico para a orofaringe, seguida da cavidade oral e laringe/hipofaringe. A sobrevida foi pior entre aqueles com contagens de células T CD4+ < 200 céls/μL (1,3 anos) em comparação com > 200 céls/μL (6 anos) e também para os fumadores (D'Souza *et al.*, 2015). De modo similar ao que se observa nos pacientes com CCE da orofaringe imunocompetentes, os pacientes infetados pelo VIH com CCE da orofaringe HPV-positivos também apresentam um melhor prognóstico do que os CCE da orofaringe HPV-negativos. Porém o motivo para tal diferença ainda está por ser esclarecido. Uma hipótese é que as células tumorais dos CCE da orofaringe infetadas pelo HPV sejam mais imunogênicas que as HPV-negativas, e desta forma capazes de desencadear uma resposta imunológica mais efetiva por parte dos linfócitos T CD8+ infiltrados no microambiente tumoral através da apresentação de antígenos víricos por meio do Antígeno Leucocitário Humano-1 (HLA-1), contribuindo para uma melhor sobrevida destes pacientes com estes tipos de tumores.

Vários trabalhos recentes têm abordado as características imunológicas do COCE tanto os relacionados com o HPV como os não relacionados em pacientes imunocompetentes. Um estudo de revisão da literatura sobre células imunes e o prognóstico de CCE da orofaringe associados com o HPV, encontraram que um elevado número de células T CD8+ citotóxicas infiltradas no tumor, mas não no sangue periférico, estavam associadas com um melhor prognóstico, enquanto uma elevada relação de células T CD4+/CD8+ e alta intensidade do HLA-1 muito provavelmente estavam associados com pior prognóstico (Saber *et al.*, 2016). De modo similar, um trabalho de investigação sobre o microambiente tumoral no CCE da orofaringe encontrou melhor prognóstico para os casos HPV-positivos quando no microambiente tumoral havia elevado número de células T infiltradas no tumor, marcadamente células Th17 e baixo número de células não-T IL-17+. Ao mesmo tempo, também observaram que nos CCE da orofaringe HPV-negativos células T helper e T reguladoras infiltradas no tumor estavam presentes em menor quantidade (Punt *et al.*, 2016). Nos pacientes infetados pelo VIH, o equilíbrio na relação entre as células T CD4+/CD8+ pode estar alterado, afetando a capacidade do sistema imunológico para eliminar e controlar células tumorais, facilitar a evasão destas do sistema imune e dificultar o reconhecimento de antígenos tumorais.

V – CONCLUSÃO

Um exame clínico com inspeção visual e tátil sistematizada dos gânglios linfáticos da região de cabeça e pescoço e estruturas anatómicas da cavidade oral e orofaringe deve ser realizado rotineiramente nestes pacientes.

Pacientes infetados pelo VIH/SIDA, fumadores, consumidores de bebidas alcoólicas e contagem de células T CD4+ < 200 céls/ μ L têm maior risco para desenvolver COCE do que indivíduos imunocompetentes, principalmente na orofaringe. Estes pacientes também possuem um pior prognóstico em comparação com os pacientes portadores de COCE não infetados pelo VIH.

O início “precoce” da cART em pacientes infetados pelo VIH poderá melhorar a capacidade imunológica destes pacientes, principalmente a relação CD4+/CD8+, contribuindo para uma melhor resposta imune a infecções latentes como as provocadas pelo HPV, com impacto positivo na prevenção do CCE da orofaringe, relacionados ao HPV.

Da mesma forma que os pacientes imunocompetentes, pacientes infetados pelo VIH com COCE HPV-positivos parecem ter um melhor prognóstico do que os HPV-negativos.

Não foi observado nesta revisão publicações que investigassem células imunológicas no microambiente tumoral do COCE em pacientes infetados pelo VIH, o que poderá influenciar o desenvolvimento do carcinoma e a reposta terapêutica ao mesmo.

VI – BIBLIOGRAFIA

- Beachler, D. C. *et al.* (2014). Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated head and neck squamous cell carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncology*, 50(12), pp. 1169-1176.
- Bray, F. *et al.* (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp. 394-424.
- Butt, F. M. A. *et al.* (2008). Pattern of head and neck malignant neoplasm in HIV-infected patients in Kenya. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 37(9), pp. 907-911.
- Butt, F. M. A., Chindia, M. L. e Rana, F. (2012). Oral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus positive patients: clinicopathological audit. *The Journal of Laryngology & Oncology*, 126(3), pp. 276-278.
- Ceccarelli, M. *et al.* (2018). Head and neck squamous cell carcinoma and its correlation with human papillomavirus in people living with HIV: a systematic review. *Oncotarget*, 9(24), pp. 17171-17180.
- Chaiyachati, K. *et al.* (2008). HIV-Infected patients with anal carcinoma who subsequently developed oral squamous cell carcinoma: Report of 2 cases. *Journal of the International Association of AIDS Care*, 7(6), pp. 306-310.
- Chaturvedi, A. K. (2012). Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head and Neck Pathology*, 6(1), pp. 16-24.
- Chew, E. Y. *et al.* (2017). Risk factors for oropharynx cancer in a cohort of HIV-infected veterans. *Oral Oncology*, 68(2), pp. 60-66.
- Clifford, G. M. *et al.* (2005). Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), pp. 425-432.
- Del Puente, F. (2017). Exophytic lesion of the tongue in a patient with undetectable HIV-RNA in the past 3 years. *AIDS Research and Human Retrovirus*, 33(1), pp. 19-20.
- D'Souza, G. *et al.* (2015). Epidemiology of head and neck squamous cell cancer among HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 65(5), pp. 603-610.

Epstein, J. B. (2007). Oral Malignancies Associated with HIV. *Journal of Canadian Dental Association*, 73(10), pp. 953-956.

Garnaes, E. *et al.* (2016). Double positivity for HPV DNA/p16 in tonsillar and base of tongue cancer improves prognostication: Insights from a large population-based study. *International Journal of Cancer*, 139(11), pp. 2598-2605.

Grew, D. J. *et al.* (2014). Toxicity and disease-related outcomes after radiotherapy for the head and neck cancer in human immunodeficiency virus-positive patients. *Frontiers in Oncology*, 4(316), pp. 1-6.

Haegglblom, L. *et al.* (2017). Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Research*, 12(4), pp. 1-11.

Johnson, N. *et al.* (2005). Squamous cell carcinoma. *In*: Barnes, L. Eveson, J.W., Reichart, P., e Sidransky, D. (Eds.) *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press Lion, pp. 118-121.

Kim, T. B. *et al.* (2009). Primary squamous cell carcinoma of stensen's duct in a patient with HIV: the role of magnetic resonance imaging and fine-needle aspiration. *Head & Neck*, 31(2), pp. 278-282.

McLemore, M. S. *et al.* (2010). Head and Neck Squamous Cell Carcinomas in HIV-Positive Patients: A Preliminary Investigation of Viral Associations. *Head and Neck Pathology*, 4(2), pp. 97-105.

Mirghani, H. *et al.* (2015). Do high-risk papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncology*, 51(3), pp. 229-36

Montero, P. H. e Patel, S.G. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), pp. 491-508.

Mourad, W. F. *et al.* (2013). Long-term outcome of seropositive HIV patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with radiation therapy and chemotherapy. *Anticancer Research*, 33(12), pp. 5511-5516.

National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Em linha]. Disponível em <<http://seer.cancer.gov/explorer/>>. [Consultado em 02/07/2019].

Picard, A. *et al.* (2017). Head and neck squamous cell carcinoma in people living with HIV in France. *Médecine et maladies infectieuses*, 48(8), pp. 503-508.

Punt, S. *et al.* (2016). A beneficial tumor microenvironment in oropharyngeal squamous cell carcinoma is characterized by a high T cell and low IL-17+ cell frequency. *Cancer immunology, immunotherapy*, 65(4), pp. 393-403.

Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), pp. 11884-11894.

Rodrigues, P. C. *et al.*, (2014). Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 43(7), pp. 795-801.

Saber, C. N. *et al.* (2016). Immune cells and prognosis in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: Review of the literature. *Oral Oncology*, 58(7), pp. 8-13.

Sankaranarayanan, R. *et al.* (2013). Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncology*, 49(4), pp. 314-21.

Santos-Silva, A. R. *et al.* (2014), Tongue saquamous cell carcinoma in young nonsmoking and nondrinking patients: 3 clinical cases of orthodontic interest. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 145(1), pp. 103-7.

Scully, C. e Bagan, J. V. (2009). Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Diseases*, 15(6), pp. 388-399.

Scully, C. e Felix, D.H. (2006) Oral Medicine — Update for the dental practitioner. Oral cancer. *British Dental Journal*, 200(1), pp. 13-17.

Serrano-Villar, S. *et al.* (2014). HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLOS Pathogens*, 10(5), pp. 1-15.

Silverberg, M. J. *et al.* (2009). HIV infection and the risk of cancer with and without a known infectious cause. *AIDS*, 23(17), pp. 2337-2345.

Singh, B. *et al.* (1996). Upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma-The Human Immunodeficiency Virus connection. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 122(6), pp. 639-643.

Sirera, G. *et al.* (2012). A surprising evolution from oral human papillomavirus 16 infection to lymph node metastasis of tonsillar squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient. *AIDS*, 26(8), pp. 1044-1045.

Syrjänen, S. (2011). Human papillomavirus infection and its association with HIV. *Advances in Dental Research*, 23(1), pp. 84-89.

Tota, E. J. *et al.* (2018). Risk of Oral Tongue Cancer Among Immunocompromised Transplant Recipients and Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in the United States. *Cancer*, 124(12), pp. 2515-2522.

Tugizov, S. M. *et al.* (2011). Mechanisms of viral infections associated with HIV: Workshop 2B. *Advances in Dental Research*, 23(1), pp. 130-136.

Warnakulasuriya, S. (2009). Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *British Dental Journal*, 207(10), pp. 471-475.