

CARLOS EDUARDO SILVA SANTOS

CANCRO ORAL

**INFLUÊNCIA DO HPV NO DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA ORAL
DAS CÉLULAS ESCAMOSAS**

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

CARLOS EDUARDO SILVA SANTOS

CANCRO ORAL

**INFLUÊNCIA DO HPV NO DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA ORAL
DAS CÉLULAS ESCAMOSAS**

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

CARLOS EDUARDO SILVA SANTOS

CANCRO ORAL

**INFLUÊNCIA DO HPV NO DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA ORAL
DAS CÉLULAS ESCAMOSAS**

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

RESUMO: Os tumores malignos da cabeça e pescoço representam o sexto tipo mais prevalente no mundo, sendo o cancro oral o que surge com maior frequência e que ocorre, em 90% dos casos, sob a forma histológica de carcinoma das células escamosas. As elevadas taxas de mortalidade e morbidade que são atribuídas ao cancro oral prendem-se pela detecção tardia da patologia e pelas recorrências que surgem mesmo após excisão total que, por sua vez, são explicadas pela “cancerização em campo”, extensão esta onde se encontram células com alterações genéticas sugestivas e que justificam uma origem multifocal.

Apesar de álcool e tabaco serem factores de risco dominantes comprovados, aproximadamente 10-20% de indivíduos acometidos não possuem este historial tóxico e representam uma faixa etária mais jovem; as evidências epidemiológicas, similaridade com as lesões do cancro ano-genital e o potencial oncogénico, nomeadamente dos subtipos 16 e 18, suscitaram o interesse em investigar o Vírus do Papiloma Humano – viabilizado através de conduta sexual – como factor de risco independente ou modulador do processo de carcinogénese. As pesquisas têm gerado controvérsia sobre a importância da detecção e papel efectivo deste agente no desenvolvimento do carcinoma das células escamosas, apontando como argumentos as grandes variações de ADN viral detectado nas lesões (1-100%) e a dificuldade em especificar se os locais anatómicos afectados eram apenas orais, da orofaringe ou outros. Os dentistas têm um papel preponderante na detecção das lesões orais e, como tal, é importante aprofundar as investigações no âmbito desta temática.

Palavras-chave: cancro oral; carcinoma das células escamosas; cancerização em campo; Vírus do Papiloma Humano; dentistas.

ABSTRACT: Head and neck malignant tumors represent the 6th most prevalent type worldwide, being oral cancer the most frequent one, appearing, in 90% of cases, under the histological form of squamous cell carcinoma. The high mortality and morbidity rates due to oral cancer are explained by the late detection of the pathology and recurrences that rise even after total excision, which in turn is explained by the “cancerization field”, an extension where is possible to find cells with suggestive genetic alterations and that

justifies a multifocal origin. Despite alcohol and tobacco arise as dominant and proven risk factors, approximately 10-20% of the affected individuals not only don't present this toxic history but also fit in a younger age group; the epidemiological evidence, the similarity with anogenital cancer lesions and the oncogenic capability, namely 16 and 18 subtypes, brought up the concern on investigating the Human Papillomavirus – transmitted by sexual conduct – as an independent risk factor or a modulator of the carcinogenesis process, notably in oropharynx cancer. Researches have been creating dissonant opinions about the significance of detection and effective role of this virus on the development of squamous cell carcinoma, presenting as arguments the wide range of viral DNA detected in lesions (1-100%) and the lack of specification shown by studies whether the affected locations were solely oral, oropharyngeal or others. Dentists have a leading role on the screening of oral lesions and, therefore, it becomes clear the importance of deepening the investigations on this field suppressing possible confounding factors.

Key-words: oral cancer; squamous cell carcinoma; cancerization field; Human Papilloma Virus; lesions; dentists.

AGRADECIMENTOS

Caminhar pelo desconhecido, à partida, não é fácil. Encontramos obstáculos, momentos de desmotivação, dias em que estamos cansados ou sem paciência. Ter a contribuição de pessoas fantásticas foi fundamental para que o meu caminho fosse marcado por momentos inesquecíveis, de esforço e dedicação, mas também de amizade e companheirismo.

Não só em termos académicos, mas também pessoais, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Carlos Palmeira, pelo seu incansável interesse e vontade em ajudar-me, pela disponibilidade sempre presente, pelos recursos que me disponibilizou e, acima de tudo, pelos conhecimentos e conselhos transmitidos.

Ao Dr. Hugo Sousa pela gentil cedência do seu tempo e conhecimento durante a investigação, proporcionando-me acesso ao seu ambiente de trabalho em laboratório e a técnicas que, de outra forma, não teria acesso. Ao Dr. Fortunato Vieira pela ajuda e disponibilidade. Um agradecimento a outros profissionais do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto, nomeadamente aos serviços de Epidemiologia, Anatmo-Patologia e Virologia.

Aos meus Pais, pelo apoio sempre presente e pelos sacrifícios que fizeram para que eu chegasse tão longe e à minha irmã, Ana Sofia, pelas palhaçadas lá em casa.

À minha namorada Inês “Passinhos” cuja presença e apoio foram fundamentais ao longo de toda esta cruzada e que sempre me encorajou a prosseguir com os meus sonhos e ambições sem nunca me deixar ir abaixo, mesmos nos momentos mais difíceis, fazendo sempre todos os possíveis para que cumprisse os meus objetivos. Obrigado Inês, por me ajudares a ser melhor.

A todos os meus amigos, em especial ao David, Tiago e Patrícia, que ao longo de todo o meu percurso académico me foram ajudando e apoiando em todos os aspectos e cuja presença na minha vida era indispensável.

À minha binómia, Sílvia, que ao longo de 2 anos me aturou na clínica e passou a ser não apenas uma colega, mas uma amiga com quem posso contar, pela ajuda e pela força que me deu nos momentos de maior tensão e pela boa disposição sempre mantida, apesar do sono. Estás perdoada pelos atrasos!

ÍNDICE

I. Introdução	1
1. Cancro oral: bases do processo de cancerização, epidemiologia e factores de risco.....	1
i. Carcinoma oral das células escamosas.....	6
ii. Motivação e Objectivos.....	8
iii. Métodos e instrumentos de pesquisa.....	10
II. Desenvolvimento	11
1. Carcinoma das células escamosas e HPV.....	11
i. HPV.....	13
a) Estrutura do vírus e sua classificação.....	13
b) Ciclo de vida do HPV, mecanismo de infeção e transformação maligna celular.....	18
c) Métodos laboratoriais de detecção e respectivas limitações.....	21
d) Manifestações histológicas da infecção por HPV e prognóstico do CCE HPV- positivo.....	25
e) Implicações clínicas da infecção por HPV.....	30
ii. Inconsistências na associação do HPV ao CCE.....	30
III. CONCLUSÃO	32
IV. BIBLIOGRAFIA	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de incidência de cancro oral por 100 000 registados por grupo etário em 2001 e 2006, em Portugal.....	7
Figura 2. Organização do genoma do HPV.....	15
Figura 3. Região LCR ou não codificante do HPV.....	15
Figura 4. Ciclo do HPV e diferenciação epitelial.....	19
Figura 5. Camada de epitélio escamoso demonstrando coilocitose.....	25
Figura 6. Frequência de detecção do HPV em diferentes regiões da mucosa oral.....	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Taxa de incidência do cancro oral (por 100 000 habitantes) por género e localização, em Portugal, no ano 2001 e 2006.....	6
Tabela 2. Tipos de HPV e classificação actual de acordo com capacidade de indução de malignidade.....	14
Tabela 3. Diferenças entre o cancro orofaríngeo HPV-Positivo e HPV-Negativo.....	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN – ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO

ARN – ÁCIDO RIBONUCLEICO

CCE – CARCINOMA ORAL DAS CÉLULAS ESCAMOSAS

EGFR – EPIDERMAL GROWTH FACTOR

HIS – HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

HPV – *HUMANPAPILLOMA VIRUS*

IHQ - IMUNOHISTOQUÍMICA

IPO – INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA FRANCISCO GENTIL DO PORTO, EPE

IST – INFEÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISÍVEIS

LCR – *LONG CONTROL REGION*

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

ORF – *OPENING READING FRAMES*

PCR – *POLYMERASE CHAIN REACTION*

pRb – *RETINOBLASTOM PROTEIN*

RFLP – *RESTRICTION FRAGMENT LENGHT POLYMORPHISM*