

## **Câncer de laringe com HPV positivo: um estudo de caso**

Laryngeal cancer with positive HPV: a case study

Cáncer de laringe con VPH positivo: estudio de un caso

Recebido: 04/05/2022 | Revisado: 13/05/2022 | Aceito: 17/05/2022 | Publicado: 22/05/2022

**Luisa Abreu Zorzanelli**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2131-7093>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [luisa.zorzanelli@gmail.com](mailto:luisa.zorzanelli@gmail.com)

**Fernanda Kesselring Tso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-8018>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [fernandaktso@gmail.com](mailto:fernandaktso@gmail.com)

**Tatiana Megale de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1921>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [tatimegale232@gmail.com](mailto:tatimegale232@gmail.com)

**Patricia Napoli Belfort Mattos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3267-7935>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [drapatricianapoli@gmail.com](mailto:drapatricianapoli@gmail.com)

**Fernanda Marino Lafraia**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8504-1455>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [fernandalafraia@gmail.com](mailto:fernandalafraia@gmail.com)

**Juliana Pagotto Trevizo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-048X>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [julianatrevizo@gmail.com](mailto:julianatrevizo@gmail.com)

**Neila Maria de Góis Speck**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-5393>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [nezespeck@uol.com.br](mailto:nezespeck@uol.com.br)

### **Resumo**

Na atualidade a prevalência de neoplasia maligna da cavidade oral, em especial o carcinoma de células escamosas, tem sido mais observada. No Brasil, o câncer de boca representa a quinta neoplasia maligna mais predominante entre os homens e a sétima entre as mulheres. Além dos fatores etiológicos como o tabaco e o álcool, nos últimos anos, o Papilomavírus humano também tem sido associado ao desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Portanto, o objetivo desse estudo foi apresentar um relato de caso de diagnóstico de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado invasivo com HPV positivo orofaríngeo, em paciente do sexo feminino. O caso em questão demonstra a necessidade de melhor rastreio do câncer de cavidade oral, principalmente, na população imunodeprimida.

**Palavras-chave:** Carcinoma; Células escamosas; Câncer da laringe; Papilomavírus humano; Ensino em saúde.

### **Abstract**

Currently, the prevalence of malignant neoplasm of the oral cavity, especially squamous cell carcinoma, has been more observed. In Brazil, oral cancer represents the fifth most prevalent malignant neoplasm among men and the seventh among women. In addition to etiological factors such as tobacco and alcohol, in recent years, human papillomavirus has also been associated with the development of head and neck cancer. Therefore, the aim of this study was to present a case report of a diagnosis of invasive poorly differentiated squamous cell carcinoma with HPV-positive oropharynx in a female patient. The case in question demonstrates the need for better screening for cancer of the oral cavity, especially in the immunocompromised population.

**Keywords:** Carcinoma; Squamous cells; Laryngeal cancer; Human papillomavirus; Health teaching.

### **Resumen**

En la actualidad, se ha observado más la prevalencia de neoplasias malignas de la cavidad oral, especialmente el carcinoma de células escamosas. En Brasil, el cáncer oral representa la quinta neoplasia maligna más prevalente entre los hombres y la séptima entre las mujeres. Además de factores etiológicos como el tabaco y el alcohol, en los últimos años el virus del papiloma humano también se ha asociado con el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello. Por lo tanto,

el objetivo de este estudio fue presentar un caso clínico con diagnóstico de carcinoma epidermoide poco diferenciado invasivo con orofaringe VPH positivo en una paciente de sexo femenino. El caso en cuestión demuestra la necesidad de un mejor cribado del cáncer de cavidade oral, especialmente en la población inmunodeprimida.

**Palabras clave:** Carcinoma; Células escamosas; Cáncer de laringe; Virus del papiloma humano; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

No Brasil, o câncer de boca representa a quinta neoplasia maligna mais prevalente entre os homens e a sétima entre as mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se 15190 novos casos de câncer de lábio e cavidade oral para cada ano do triênio de 2020 a 2022 (INCJAGS, 2020).

Ao desenvolvimento dos carcinomas de células escamosas orais, são considerados como fatores etiológicos o tabaco e o álcool, sendo o fumo o principal deles (Do Nascimento et al., 2020; INCJAGS, 2020; Mota et al., 2021; Sobral, Almeida & Fontes, 2014). Contudo, nos últimos anos o Papilomavírus humano (HPV) também tem sido associado ao desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço (Braakhuis et al., 2009).

O Papilomavírus humano (HPV) se constitui em um vírus de DNA pertencente à família *Papovaviridae*, com capacidade de gerar lesões de pele ou mucosa, as quais apresentam um crescimento limitado que, em geral, regridem com espontaneidade, sendo o seu processo de transmissão através de relações sexuais (Koss & Gompel, 2006).

Na atualidade, a relação do HPV com neoplasias da cavidade oral, em especial o carcinoma de células escamosas, tem sido mais observada. Neste contexto, várias são as linhas de evidência que associam o crescimento do câncer de orofaringe aos cânceres relacionados ao HPV que se originam na base da língua e na região tonsilar (Vokes et al., 2015).

Considerando os dados de prevalência do número de casos de neoplasias da cavidade oral, em especial o carcinoma de células escamosas, o objetivo desse estudo foi apresentar um relato de caso de diagnóstico de carcinoma de células escamosas pouco diferenciado invasivo com HPV positivo orofaringe, em paciente do sexo feminino.

## 2. Metodologia

Foi utilizado, para elaboração deste relato, o prontuário da paciente. Também foi realizada uma revisão de literatura, voltada principalmente para o tema em questão. O devido termo de consentimento para publicação e participação foi fornecido e assinado pela autora. A aprovação ética foi obtida do comitê de ética local sob o número do CAAE 53347121300005505.

## 3. Relato de Caso

O caso em questão relata sobre “A.G.C.F” (identificação suprimida por questões éticas), sexo feminino, 58 anos, branca, solteira, aposentada, natural e procedente de Mogi das Cruzes – SP. A paciente em questão realizava acompanhamento com reumatologia de serviço externo por Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) há 15 anos. Estava em uso de prednisona, espironolactona, rosuvastatina, anlodipino, furosemida, alprazolam e cloroquina. Como antecedente cirúrgico, relata histerectomia subtotal em 2006 por Endometriose associada a Sangramento Uterino Anormal (SUA). A paciente refere menarca aos 10 anos, sexarca aos 20 anos e prática sexual via vaginal, oral e anal, com cerca de 20 parceiros desde o início da atividade sexual. Ademais, possuía menopausa cirúrgica aos 46 anos sem uso de terapia hormonal. Além disso, não apresentava histórico familiar de câncer ginecológico e de outras doenças e negava tabagismo, etilismo e outros vícios.

Devido a doença de base e imunossupressão, realizava seguimento de rotina ginecológica no ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) desde 2014.

Em agosto de 2015 houve achado citológico de Lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG). Devido aos achados colposcópicos, a saber: epitélio aceto branco tênue em fórnice vaginal direito e área acetobranca em terço inferior de pequeno

lábio direito e em fúrcula, foram realizadas biópsias em vagina e fúrcula vulvar, as quais resultaram em Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA) 1 e Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) 2. Na época, a paciente foi submetida a tratamento com Laser de CO<sub>2</sub> nas áreas acometidas. A citologia de controle seguinte, realizada em janeiro de 2016, apresentou achados citopatológicos compatíveis com Células escamosas atípicas de resultado indeterminado (ASC-US) e a biópsia de parede vaginal lateral direita realizada na mesma data, sugeriu NIVA 1. Neste momento, foi optado por realizar Laser de CO<sub>2</sub> em parede vaginal lateral direita e manter controle citológico semestral conforme recomendação do Ministério da Saúde vigente.

No início de 2019, a paciente iniciou o uso de Azatioprina por indicação do reumatologista, e em meados de 2019 evoluiu com queixa de dispneia, odinofagia, rouquidão e quadros gripais crônicos, com importante acometimento de sua imunidade. Na época, durante o exame físico foi observado lesão granulomatosa em orofaringe de aspecto atípico. Por isso, em meados de 2019 foi avaliada em um serviço de otorrinolaringologia, sendo realizado nasofibrolaringoscopia, com achado de infiltrado periamigdaliano direto e infiltrado laríngeo granuloso. Neste momento, foi encaminhada ao serviço de cirurgia de cabeça e pescoço para investigação de lesão infiltrativa em orofaringe e laringe.

Durante o seguimento da paciente foram solicitados exames laboratoriais, incluindo pesquisa de Blastomicose Sul Americana e Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR) em três amostras, além de funções tireoidiana, renal e hepática e sorologia para HIV, todos sem anormalidades. Em setembro de 2019 foi realizada biópsia de laringe com anatomopatológico sugerindo displasia de alto grau. Em uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA) realizada em novembro de 2019, foi encontrada lesão de aspecto infiltrativo no esôfago proximal, junto ao cricofaríngeo. Na mesma data foi realizada nova biópsia da lesão em base da língua, com diagnóstico de carcinoma escamoso pouco diferenciado. Em estudo imuno-histoquímico solicitado complementar foi visto que os achados eram compatíveis com carcinoma de células escamosas pouco diferenciado invasivo, com p16 forte e difuso e p63 positivo, indicando etiopatogenia do vírus HPV de alto risco.

A paciente manteve investigação complementar, sendo realizado Tomografia Computadorizada (TC) de pescoço em dezembro de 2019, a qual evidenciou lesão expansiva e infiltrativa na laringe supraglótica bilateralmente, de aspecto vegetante, obliterando a gordura paraglótica, sem sinais de invasão extra laríngea, mas com invasão de hipofaringe, das pregas ari-epiglóticas, da epiglote e da prega glosso epiglótica, bem como invasão para o pilar amigdaliano direito. Além disso, foram observadas também diminutas laringoceles internas bilateralmente e linfonodo com necrose central sem evidências de extravasamento capsular na cadeia IIA direita de cerca de 13mm somado ao aumento do número e dimensões dos linfonodos nas cadeias IIA e IIB do lado esquerdo.

Atualmente, a paciente segue em acompanhamento no serviço de Cirurgia de cabeça e pescoço onde aguarda porto cath para iniciar quimioterapia, e no serviço de PTGI para controle das lesões do trato genital inferior que se encontram em remissão.

#### 4. Discussão

O carcinoma de células escamosas bucal se constitui no tipo histológico de maior incidência e apresenta etiologia multifatorial. Dentre as suas causas se encontram fatores intrínsecos associados a mutações moleculares e celulares, e fatores extrínsecos como o tabagismo, etilismo e, atualmente, também é relacionado à infecção pelo vírus do HPV (Chen et al., 2006).

O HPV tem sido considerado como fator de risco para o aparecimento de carcinomas oral e da orofaringe devido à elevação do número de lesões em indivíduos que não se encontram entre os grupos que possuem fatores carcinogênicos bem estabelecidos para o desenvolvimento de neoplasias, como o tabagismo e o etilismo (Chen et al., 2006).

O caso relatado neste estudo se enquadra nessa estatística, visto que o diagnóstico de carcinoma de células escamosas foi feito em uma paciente do sexo feminino, a qual negava tabagismo, etilismo e outros vícios. Neste contexto, estudos apontam a relação causal entre a infecção oral pelo HPV e o desenvolvimento de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço

entre jovens não fumantes e imunodeprimidos (Antonsson et al., 2014).

Com efeito, a associação entre as lesões bucais malignas e em especial, as que acometem a orofaringe, e o HPV tem por base os casos comprovados da doença entre homens jovens que não possuem o hábito de fumar ou ingerir bebidas alcoólicas em excesso, mas que praticam sexo oral desprotegido (Montenegro et al., 2014). De acordo com as estatísticas, os indivíduos que mais apresentam câncer de boca em geral, são do sexo masculino, com mais de 40 anos, tabagistas e etilistas (INCJAGS, 2020; Sobral, Almeida & Fontes, 2014; Hennessey et al., 2009).

Cabe recordar, que o relato apresentado expõe que a paciente, ao longo de 58 anos de vida, teve em média 20 parceiros em prática sexual por via vaginal, oral e anal, que associado ao estado de imunossupressão pode justificar o desenvolvimento do câncer de laringe com HPV positivo.

Há bastante tempo, o HPV como fator etiológico do câncer de boca vem sendo discutido na literatura (Sobral, Almeida & Fontes, 2014; Reyes et al., 2015; Inglehart et al., 2016; Ribeiro et al., 2017). Foi inicialmente abordada por Syrjänen e demais autores, em 1983. A partir daí, diversos estudos na literatura descrevem a prevalência do HPV em tecidos da cavidade oral, em uma variação de 0 a 100% em lesões com potencial maligno, refletindo as intrínsecas variações nos métodos de detecção utilizados e nas diferentes populações (De Sá & Colombo, 2018; Dos Santos Júnior et al., 2021; Simonato & Miyahara, 2007; Soares & Pereira, 2018).

## 5. Conclusão

O caso em questão demonstra a necessidade de melhor rastreamento do câncer de cavidade oral, principalmente, na população imunodeprimida. Neste contexto, não há ainda exame de rastreamento ideal e por isso, há a necessidade de atenção a mínimas queixas referidas pela paciente, como rouquidão e odinofagia. Diante destes e outros sintomas locais, deve-se redobrar a atenção quanto a possibilidade do câncer de boca e orofaringe e se necessário encaminhar a paciente para melhor investigação com especialista na área. Além disso, é importante durante a consulta ginecológica, orientar a paciente quanto às medidas de proteção durante o ato sexual e aos riscos da exposição ao vírus do HPV, bem como estimular a vacinação, atualmente indicada para imunodeprimidos até os 45 anos.

Como sugestão para trabalhos futuros, acredita-se que métodos de rastreamento para lesões HPV induzidas na orofaringe possam surgir, com intuito de reduzir a incidência desses tipos de neoplasia.

## Referências

- Antonsson, A., Cornford, M., Perry, S., Davis, M., Dunne, M. P., & Whiteman, D. C. (2014). Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PloS one*, 9(3), e91761.
- Braakhuis, B. J., Brakenhoff, R. H., Meijer, C. J., Snijders, P. J., & Leemans, C. R. (2009). Human papilloma virus in head and neck cancer: the need for a standardised assay to assess the full clinical importance. *European Journal of Cancer*, 45(17), 2935-2939.
- Chen, J. S., Pardo, F. S., Wang-Rodriguez, J., Chu, T. S., Lopez, J. P., Aguilera, J., & Ongkeko, W. M. (2006). EGFR regulates the side population in head and neck squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*, 116(3), 401-406.
- De Sá, J. M., & Colombo, T. E. (2018). Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) em mulheres dos municípios de São José do Rio Preto e Olímpia de janeiro de 2015 até janeiro de 2016. *Journal of the Health Sciences Institute*, 36(2), 99-104.
- Do Nascimento Abreu, G. K., de Abreu, D. D. C., Leite, A. L., & Moreira, J. A. (2020). Análise dos fatores influentes no surgimento de câncer de faringe na população mundial. *Research, Society and Development*, 9(11), e57991110257-e57991110257.
- Dos Santos Júnior, J. R. L., Romão, D. A., Nunes, V. A., dos Santos Pedrosa Filho, C. M., França, T. M., & da Conceição Abreu, S. I. (2021). Manifestação do hpv na cavidade oral: uma revisão integrativa. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, 7(1), 23-23.
- Hennessey, P. T., Westra, W. H., & Califano, J. A. (2009). Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *Journal of dental research*, 88(4), 300-306.
- Inglehart, R. C., Taberna, M., Pickard, R. K. L., Hoff, M., Fakhry, C., Ozer, E., ... & Gillison, M. L. (2016). HPV knowledge gaps and information seeking by oral cancer patients. *Oral Oncology*, 63, 23-29.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [INCA] (2020, julho 30). Relatório sobre o cenário assistencial e epidemiológico do câncer de lábio e cavidade oral no Brasil. [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/relatorio\\_cancer\\_de\\_boca\\_2020\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/relatorio_cancer_de_boca_2020_0.pdf).

Koss, L. G., & Gompel, C. (2006). Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. In *Introdução a citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas* (pp. 75-79).

Montenegro, L. D. A. S., Veloso, H. H. P., & de Almeida, P. Â. S. M. (2014). Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 23(67).

Mota, L. P., de Almeida Carvalho, M. R. M., de Carvalho Neto, A. L., Ferreira, F. A. D. A., Poty, J. A. C., Pompeu, J. G. F., ... & de Vasconcelos Cruz, I. (2021). Neoplasia de cabeça e pescoço: Principais causas e tratamentos. *Research, Society and Development*, 10(5), e55810515113-e55810515113.

Reyes, M., Rojas-Alcayaga, G., Pennacchiotti, G., Carrillo, D., Muñoz, J. P., Peña, N., & Aguayo, F. (2015). Human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas from Chilean patients. *Experimental and Molecular Pathology*, 99(1), 95-99.

Ribeiro, M. G. M., Marcolino, L. D., Ramos, B. R. D. A., Miranda, E. A., Trento, C. L., Jain, S., & Dolabella, S. S. (2017). High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the Ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. *Journal of Applied Oral Science*, 25, 69-74.

Simonato, L. E., & Miyahara, G. I. (2007). O papel do papilomavírus humano na carcinogênese bucal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53(4), 471-476.

Soares, A. C. R., & Pereira, C. M. (2018). Associação do HPV e o Câncer Bucal. *Revista Ciências e Odontologia*, 2(2), 22-27.

Sobral, A. P. V., Almeida, H. C. R. D., & Fontes, J. P. D. S. (2014). Correlação do Papilomavírus Humano com o Carcinoma epidermoide Bucal: revisão sistemática. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, 14(2), 95-102.

Vokes, E. E., Agrawal, N., & Seiwert, T. Y. (2015). HPV-associated head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(12), djv344.