



RESPOSTA IMUNOLÓGICA EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO: UMA REVISÃO LITERÁRIA

IMMUNE RESPONSE IN HEAD AND NECK TUMORS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION: A LITERARY REVIEW

Autores

Gabriel Nascimento C. Rodrigues¹
 Igor Henrique Silva Soares¹
 Marco Antônio de Melo¹
 Pedro Tiago Felice Vilela¹
 Saulo Caldas Teixeira¹
 Douglas Reis Abdalla^{1,2}

Resumo

Introdução: Tumores de cabeça e pescoço acometem estruturas ósseas craniais, cavidade oral, orofaringe e trato aéreo-respiratório superior, sendo relacionado a infecções por HPV, tabagismo, etilismo e a outros fatores. A abordagem terapêutica para câncer de orofaringe são diversas podendo ser associações de quimioterapia, radioterapia e cirurgias ou usadas de modo individual. **Objetivo:** Analisar os principais achados da literatura em relação a resposta imune tumoral frente a neoplasias de cabeça e pescoço relacionados com a infecção pelo HPV. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa, a qual analisou artigos científicos publicados entre os anos de 2010 a 2020 na plataforma PubMed, utilizando os descritores: câncer de cabeça e pescoço, HPV, sistema imune e resposta imune. Após as análises, foram selecionados 16 artigos que preencheram os critérios estabelecidos. **Resultados:** a resposta imune tumoral frente às neoplasias de cabeça e pescoço com infecção pelo HPV mostrou ter maior infiltração de células CD8+, linfócitos infiltrantes de tumor e esta resposta é mediada parcialmente por oncoproteínas do HPV. Ademais, foi constatada a produção de citocinas pró-inflamatórias nos tumores HPV+. Nos estudos analisados, os autores discordaram sobre a expressão de PD-L1 em tumores de cabeça e pescoço relacionados a HPV. A expressão de CTLA-4 exerce função imunossupressora, sendo encontrado em maior quantidade nos tumores HPV-. **Considerações Finais:** Baseado nos artigos revisados, concluiu-se que a resposta imune frente aos cânceres de cabeça e pescoço relacionados a infecção pelo HPV não é unânime, uma vez que houve discordância entre os resultados. Assim, necessita-se de mais estudos sobre o tema.

PALAVRAS CHAVE: Papilloma Vírus Humano; câncer de cabeça e pescoço; resposta imune; Imunologia

Filiação

¹- Curso de Medicina, Universidade de Uberaba, Uberaba – Minas Gerais, Brasil

²- Cursos de Saúde, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba – Minas Gerais, Brasil

Autor Correspondente

Douglas Reis Abdalla
 Av. Tônico dos Santos 333, São Cristovão,
 Uberaba/MG
 E-mail: drabdalla@factus.edu.br

Abstract

Introduction: Head and neck tumors affect cranial bone structures, oral cavity, oropharynx and upper respiratory tract, being related to HPV infections, smoking, alcoholism and other factors. The therapeutic approach for oropharynx cancer is diverse and can be associated with chemotherapy, radiotherapy and surgeries or used individually. **Objective:** To analyze the main findings in the literature regarding the tumor immune response to head and neck neoplasms related to HPV infection. **Methods:** An integrative review was performed, which analyzed scientific articles published between 2010 and 2020 on the Pubmed platform, using the descriptors: head and neck cancer, HPV, immune system and immune response. After the analyses, 16 articles that met the established criteria were selected. **Results:** the tumor immune response to head and neck neoplasms with HPV infection was shown to have greater infiltration of CD8+ cells, tumor infiltrating lymphocytes and this response is partially mediated by HPV oncoproteins. In addition, the production of pro-inflammatory cytokines in HPV+ tumors was verified. In the studies analyzed, the authors disagreed on the expression of PD-L1 in head and neck tumors related to HPV. The expression of CTLA-4 exerts immunosuppressive function, being found in greater amount in HPV-tumors. **Final Considerations:** Based on the reviewed articles, it was concluded that the immune response to head and neck cancers related to HPV infection is not unanimous, since there was disagreement between the results. Thus, more studies on the subject are needed.

KEY WORDS: Human Papilloma Virus; head and neck cancer; immune response; Immunology.

INTRODUÇÃO

Os tumores de cabeça e pescoço se referem às neoplasias que acometem várias regiões anatômicas que incluem estruturas ósseas craniais, cavidade oral, orofaringe e todo o restante do trato aéreo-digestivo superior¹⁻⁴. Os carcinomas orais e orofaríngeos são os mais frequentes e representam 80% de todos os casos dessas neoplasias⁵. Além disso, o carcinoma de células escamosas é o subtipo histológico mais comum, sendo responsável por 90% dos processos cancerígenos de cabeça e pescoço^{3,5,6}.

Para 2020 a 2022, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é a ocorrência de cerca de 625 mil novos casos de câncer no Brasil para cada um desses anos; sendo que o número de novos casos inclina-se a aumentar a cada ano⁷. Segundo Casati e cols (2012)⁸; o câncer de cabeça e pescoço é um termo amplo que simboliza cânceres localizados na cavidade oral, laringe, faringe e seios nasais. Dentre as neoplasias malignas, o carcinoma espinho-celular é o subtipo histológico mais frequente, presente em até 90% dos casos. No Brasil, com a exclusão de câncer de pele não melanoma; o carcinoma de cavidade oral ocupa a quinta posição em incidência em homens, resultando em 5% do total (11.200 novos casos)⁹. Por sua vez, o carcinoma de laringe ocupa a nona posição nos homens; representando 2,9% do total (6470 novos casos)⁹.

O desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço está relacionado a vários fatores como localização geográfica, dieta, higiene bucal, exposição a agentes carcinogênicos, infecções por HPV, carência nutricional, exposição a luz ultravioleta, irritação crônica do revestimento da boca e fundo genético. Ademais, o etilismo e tabagismo apresentam fator aditivo e são os principais fatores associados ao desenvolvimento das lesões neoplásicas do carcinoma de cabeça e pescoço¹⁰⁻¹².

Segundo Campana e Goiato (2013)¹³, o método mais fundamentado para o diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço é a da biópsia cirúrgica, na qual, o patologista analisa a estrutura da amostra. Para Krüger et al. (2017)¹⁴, em cenários de confirmação neoplásica, deve ser realizado o estadiamento do tumor por meio de exames de imagens e complementares; para avaliar as perspectivas de prognóstico e tratamento.

A abordagem para os cânceres de orofaringe são diversos, mas se resumem em radioterapia, cirurgia e quimioterapia, podendo estar associadas ou não. As combinações mais comuns podem ser a cirurgia radical com a radioterapia que, desses tratamentos, mostra uma grande eficácia, embora possua uma perda funcional significativa a longo prazo¹⁵, além do fato de possuir uma recidiva local em 27% dos casos, 31% apresentaram metástase a distância¹⁶ e 60 % dos pacientes apresentam uma reabilitação precária¹⁷. Ademais a associação da radioterapia e a quimioterapia mostra-se como uma alternativa de grande eficiência além de ter uma maior preservação dos órgãos¹⁸, de acordo com Budach et al (2006)¹⁹, essa combinação possui um aumento de 12 meses na sobrevida do paciente quando comprado a tratamentos exclusivos de radioterapia, mas, por outro lado, esse tratamento leva a uma grande toxicidade que é resolvida somente com o fim dessa abordagem²⁰. As abordagens exclusivas de cirurgia²¹ causam um grande comprometimento nas funções respiratórias, de deglutição e comunicação²⁰, e também a radioterapia exclusiva podem causar xerostomia, odinofagia, perda ponderal e a necessidade do uso de vias alternativas de alimentação²². Mesmo diante disso, as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ainda considera a radioterapia, associada ou não a quimioterapia e a cirurgia como a primeira linha de escolha para o tratamento do carcinoma de orofaringe²³. De acordo com Krüger et al (2017)¹⁴ a morbidade relacionada a cada tratamento é um fator importante a se considerar na escolha desse, visto isso, busca-se novas formas de

abordagem a fim de ter uma melhor resposta do paciente, um menor comprometimento das funções orgânicas e, como consequência, uma melhor qualidade de vida.

No câncer de cabeça e pescoço HPV positivo o tratamento ainda são os mesmo que os outros carcinomas de orofaringe, entretanto, aquele possui um perfil epidemiológico diferente desse uma vez que, nos relacionado a HPV, acometem pessoas mais jovens e com melhor prognóstico, com isso, novas formas de tratamento têm sido estudadas a fim de minimizar as morbidades e garantir uma melhor qualidade de vida²⁴, como a substituição de cisplatina por cetuximab na quimioterapia, a qual tem se mostrado com uma menor toxicidade e com resultado oncológico semelhante, como também a diminuição das doses na radioterapia em pacientes que possuem uma boa resposta a quimioterapia²⁵ e no tratamento cirúrgico tem-se utilizado abordagens transorais minimamente invasivas e a cirurgia robótica transoral^{26,27}. Além disso, pesquisas indicam que a imunoterapia, como a classe dos inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs)– anti-CTLA4 e anti-PD-1 – são alternativas muito eficientes no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço HPV positivos, uma vez que promovem a reativação das respostas imunológicas contra o tumor²⁸⁻³⁰.

Desta forma, o presente estudo objetivou analisar os principais achados da literatura em relação a resposta imune tumoral frente a neoplasias de cabeça e pescoço relacionados com a infecção pelo HPV.

MÉTODOS

No presente estudo foi realizado uma revisão integrativa, constituindo uma pesquisa que utiliza evidências para desenvolver conhecimento e síntese sobre um estudo. O objetivo é produzir uma visão geral acerca de teorias, problemas de saúde, conceitos profundos relevantes a partir de estudos pré-existentes, possibilitando ideias de intervenção^{31,32}.

Para a seleção dos artigos, foram dirigidas 6 etapas metodológicas, sendo elas: 1. Construção da questão norteadora ou hipótese da pesquisa, isto é, identificou-se o problema, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras chave; 2. Organização dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem utilizados para composição da amostra; 3. leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos para pré-seleção; 4. leitura analítica dos artigos a fim de reunir, analisar e categorizar as informações; 5. interpretação dos resultados. 6. síntese seguida da apresentação dos resultados identificados, que permeiam a questão norteadora³³.

Portanto, neste estudo decidiu-se por realizar uma busca sobre os conceitos: câncer de cabeça e pescoço, HPV, sistema imune e resposta imune. A partir dessas palavras, definiu-se a questão norteadora: Quais os principais achados da literatura em relação a resposta imune tumoral frente a neoplasias de cabeça e pescoço relacionados com a infecção pelo HPV?

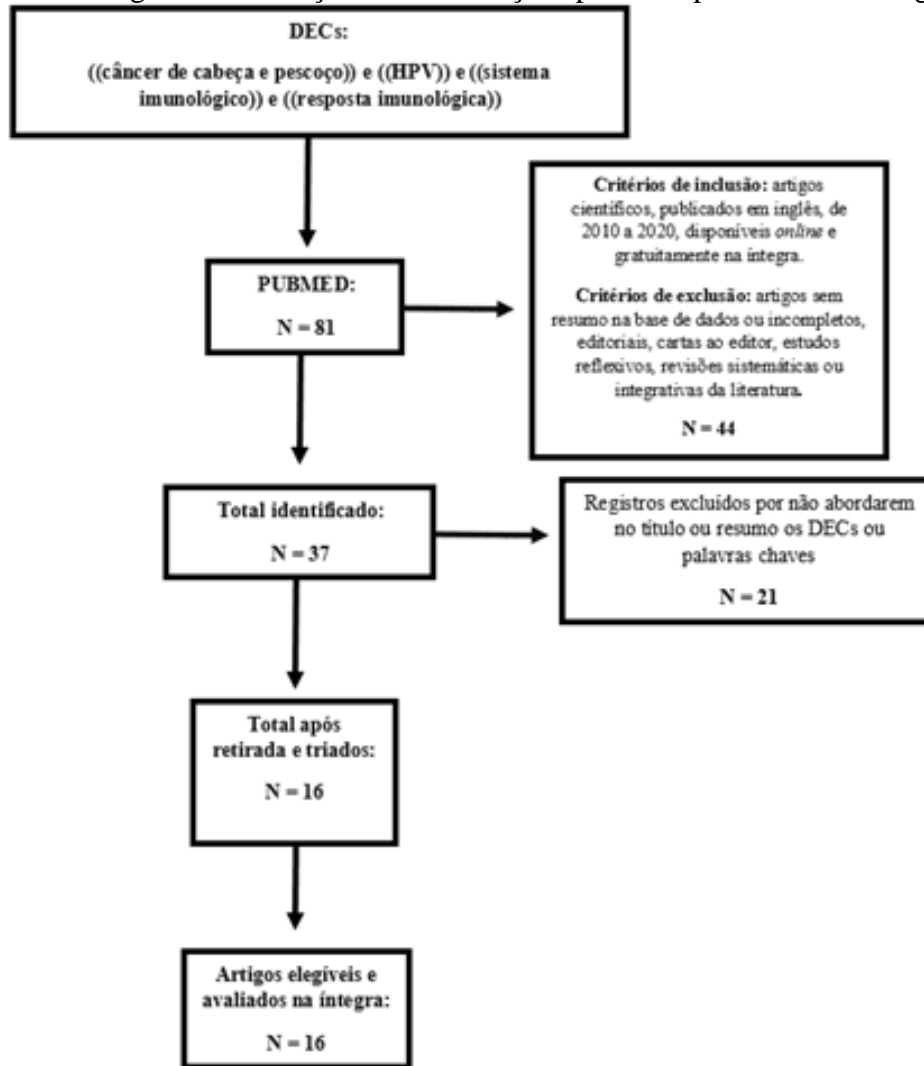
Depois de elaborar a questão a ser pesquisada, foi realizado um levantamento bibliográfico na plataforma PubMed. A pesquisa ocorreu entre setembro e outubro de 2020. A escolha dos textos foi realizada utilizando os filtros disponíveis na plataforma de busca. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre os anos de 2010 a 2020, publicados no idioma Inglês e disponíveis online e gratuitamente na totalidade. Foram excluídos os artigos: Editoriais, carta ao editor, sem resumo na base de dados ou incompletos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura e estudos reflexivos.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 81 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta por 73 publicações, foram analisados os resumos de 37 registros, para verificar se atenderiam os critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta

revisão, assim excluiu-se 21 registros e somente 16 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados conforme o fluxograma de seleção (figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de Seleção das Publicações para compor a revisão integrativa.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2010-2020) foram encontradas e analisadas 16 publicações. Em 2011, 2012 e 2013 foram publicados 1 artigos (6,25%) em cada ano, respectivamente. Nos anos de 2016, 2018 e 2020 consta 2 publicações em cada ano (12,5%). Já nos anos de 2017 e 2019 foram publicados 4 (25%) e 3 (18,75%) artigos, respectivamente.

De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados os tipos de estudo eram pesquisa pré-clínicas utilizando e linhagens celulares de tumores HPV dependentes.

As publicações resultaram de diferentes revistas sendo: Oncotarget; Laryngoscope; Immunity; Pathological Society of Great Britain and Ireland; Immunobiology; Cancer Immunol Immunother; Oral Oncology; International Journal of Cancer; Appl Immunohistochem Mol Morphol; Investiguen of Ophthalmology & Visual Science; Oncoimmunology; Cancer Immunology, Immunotherapy; JCI Insight, Oncogene.

Analisando os locais de estudo 6 artigos foram realizados nos Estados Unidos (37,5%), 4 artigos desenvolvidos no Reino Unido (25%), 2 realizados na Alemanha (12,5%) e em cada um desses países, sendo eles Austrália, República Tcheca, Holanda e Hungria foram publicados um artigo, respectivamente (6,25%).

COMPORTAMENTO DAS CÉLULAS IMUNES EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO RELACIONADOS COM INFECÇÃO PELO HPV

O estudo de Heusinkveld et al (2011)³⁴ verificou que as células T apresentaram ação específica contra oncoproteínas (E6 e E7) do HPV 16, em tumores de cabeça e pescoço (7 em 11 pacientes no grupo HPV+), sendo essa ação também observada em paciente com tumor de cabeça e pescoço HPV-, porém em uma menor frequência (7 em 28 no grupo HPV-). Esses dados evidenciaram que a resposta imune adaptativa é, em parte, mediada por influência de oncoproteínas virais do HPV. Outro aspecto reportado pelos autores é que as células T sistêmicas e as células T de resposta local no tumor, apresentam padrões de respostas diferentes.

Segundo os resultados apresentados por Al- Taei et al (2013)³⁵ e Hong et al (2016)³⁶, a quantidade dos TILs (Linfócitos infiltrantes de tumores) não se mostraram diferença significativa entre os grupos tumores HPV+ e HPV-. Entretanto, Lechner et al (2017)³⁷, em seu estudo sobre a caracterização de subconjuntos de TILs e moléculas de checkpoint imunológico (CTLA-4, PD-1 e PD-L1) em carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço

identificou-se que os tumores positivos para o HPV mostraram um maior número de TILs CD8+ e menores expressões de moléculas pró tumorais³⁸. Todavia os tumores negativos para HPV apresentavam maiores expressões para as moléculas pró tumorais e maior infiltração de TILs regulatórios (CD4+CD25+CD127+).

Corroborando com estes achados, os estudos de Oguejiofor et al (2017)³⁹ e Gameiro et al. (2018)⁴⁰, também verificaram uma maior infiltração de linfócitos TCD8 em câncer orofaríngeos HPV+ em relação aos tumores HPV-. Estes tumores HPV+ apresentam uma maior capacidade imunogênica específica, com associação aos linfócitos Th1, que diferencia os tumores HPV+ dos tumores negativos para HPV. De acordo com Nagarajan et al (2019)⁴¹, que estudou o carcinoma escamoso de conjuntiva associado ao HPV, dentre os resultados encontrados, os autores evidenciam que os tumores HPV+ tinham uma expressão global de células T CD8+ maior que o grupo HPV-.

Posto isso, Cillo et al (2020)⁴², por meio da avaliação dos perfis transcricionais de 131.224 pacientes com HNSCC HPV+ e HPV- e de doadores saudáveis sendo evidenciado, que as células imunológicas dentro de HNSCC HPV+ e HPV- exibiram um espectro de assinaturas transcricionais com uma relativa diferença das células T CD4+ e células B, já as células T CD8+ e células T CD4+ apresentaram uma relativa semelhança. Entretanto, a porcentagem média de células T CD4+CD25+Foxp3+ não apresentaram diferença significativa entre as médias de células entre os grupos HPV+ e HPV-.

No que tange a infiltração de macrófagos associados aos tumores (TAM) de cabeça e pescoço, Oguejiofor et al (2017)³⁹, observaram uma maior quantidade de macrófagos marcados com CD68 nos casos de tumores HPV+. Já no estudo de Mandal et al. (2016)⁴³, mostrou que o grupo de tumores HPV+ apresentam os mais altos níveis de infiltração de células NK, quando comparados com o grupo HPV-, ainda fizeram a sugestão de que a imunoterapia com abordagens nos pontos de controle das células NK podem ter uma aplicabilidade única no câncer de cabeça e pescoço HPV+.

SÍNTESE DE CITOCINAS EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO RELACIONADOS COM INFECÇÃO PELO HPV

No que diz respeito à síntese de citocinas relacionadas aos tumores de cabeça e pescoço com infecção pelo HPV, em estudo conduzido por Heusinkveld et al (2011)³⁴, mostrou que os TILs, dos tumores de 19 pacientes apresentaram um comportamento balanceado entre a produção de citocinas do perfil Th1 (TNF- α e IFN- γ) e Th2 (IL-4 e IL-5). Neste sentido, no estudo de Baruah et al (2012)⁴⁴, apurou que os níveis das citocinas IL-7, IL-15 e IL-21, foi maior no grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço HPV+.

Segundo Gameiro et al. (2018)⁴⁰, relataram que células TCD8+, de pacientes com HNSCC HPV+ expressaram níveis significativamente mais altos de IFN- γ , granzyme A, granzyme B e perforin em comparação com tumores HPV-.

No sentido de estimular o sistema imunológico, Hladíková et al (2018)⁴⁵, avaliaram que após o bloqueio das vias de PD-1 e TIM-3 ocorreu um aumento da produção de IFN- γ pelos TILs de CD8+.

EXPRESSÃO DE MOLÉCULAS CO-ESTIMULATÓRIAS OU CO-INIBITÓRIAS EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO RELACIONADOS COM INFECÇÃO PELO HPV

Estudos mostraram que os tumores de cabeça e pescoço HPV+ apresentavam uma maior expressão PD-L1+ quando comparados ao grupo HPV-^{35, 36, 46}. Oposto a estes estudos, Oguejiofor et al (2017)³⁹ e Poropatich, et al (2017)⁴⁷, mostram os tumores HPV- expressaram maior porcentagem de PD-L1 do que os casos HPV+.

A expressão do PD-L1 foi diretamente proporcional a capacidade de infiltração dos linfócitos presentes nos tumores^{46, 48}. Essa observação reforça a ideia que os tumores HPV+ apresentam melhores prognósticos, entretanto os autores concordam que não é um fator prognóstico independente e significativo, sofrendo variações devido à idade, sexo e localização do tumor. Hong et al (2016)³⁶ ainda reforça que houve uma forte interação entre o status de HPV e o status de PD-L1 com o pior resultado visto em pacientes com câncer HPV-/PD-L1-, porém não recomendam seu uso como marcador de terapia de anti-PD-1/PD-L1 por não se tratar de um biomarcador com valor preditivo irreprovável.

A expressão de molécula PD-1 não se restringiu aos linfócitos T, visto que em estudo conduzido por Mandal et al. (2016)⁴³, mostraram que o receptor PD-1 também pode ser encontrado em células NK ativadas e a combinação do anti-PD-1 com os outros receptores inibitórios pode facilitar sinergicamente uma atividade citolítica aprimorada da célula NK.

Em se tratando de tumores de conjuntiva associados ao HPV, no estudo de Nagarajan et al (2019)⁴¹, foi observado que o PD-L1 era mais expresso nos grupo de tumores invasivos e maiores do que quando comparado a tumores in situ ou de estratificação menor. Porém, não foi observado, associação direta entre a infecção do HPV e a expressão do PD-L1.

Baruah et al (2012)⁴⁴ concorda que o CTLA-4 expresso pelas células TCD4+, exerce uma função imunossupressora ao inibir as células T enquanto os receptores OX40, ICOS, 4-1BB são responsáveis por estimular a ativação de células T.

Carrero et al (2019)⁴⁹ mostrou que o CTLA4 é amplamente expresso em vários subtipos de câncer podendo ser visado em futuras novas terapias. Mandal et al. (2016)⁴³ mostrou que a partir do bloqueio do CTLA-4 em células Tregs pode adormecer a função imunossupressora das células em tumores de cabeça e pescoço. Por fim, Poropatich et al. (2017)⁴⁷ evidenciaram que em pacientes com HNSCC HPV- tinham proporções significativamente maiores de células T CD8+ expressando CTLA-4 no tecido tumoral e no sangue periférico do que pacientes HPV+.

Gameiro et al. (2018)⁴⁰, evidenciou que HNSCC HPV+ têm níveis semelhantes de moléculas de múltiplos pontos de controle imunológico (LAG-3, TIM-3 e PD-1), sugerindo que imunoterápicos combinados que visam mais de uma dessas moléculas inibitórias podem ser eficazes na superação da resistência à imunidade anti-tumoral em tumores HNSCC HPV+.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise dos artigos, foi observado que a maior infiltração de células T e produção de citocinas inflamatórias nos casos de neoplasias HPV+ corroboraram para um melhor prognóstico. Contudo, a expressão do CTLA-4 esteve associada a uma pior sobrevida devido a sua atividade imunossupressora. Em síntese, a resposta imune tumoral frente aos tumores de cabeça e pescoço relacionados infecção pelo HPV foi divergente, pois existem discordâncias entre os resultados apresentados. Logo, são necessários mais estudos sobre o tema, já que não há confirmação sobre qual é a melhor condução terapêutica para tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço com status HPV conhecido.

Tabela 1: Sumarização dos estudos selecionados e seus principais resultados.

Referência	Tipo de Tumor	Principais Resultados
M. Heusinkveld et al. (2011)	Carcinoma de Células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) HPV+ e HPV-.	↑ ação de células T contra oncoproteínas E6 e E7 no grupo HPV+ ↔ Porcentagem média de células CD4 + CD25+ Foxp3 + T cells nos grupos
BARUAH, P et al (2012)	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNC) HPV+ e HPV-	↓receptores OX40 e 4-1BB nas células T CD4 (+) ↑ PD-1 células T CD8 (+) de
Al- Taei, Saly et al (2013)	Carcinoma de células escamosas/câncer orofaríngeo (OPC) HPV+ e HPV-	↑PD-L1 (83,3%). Distribuição de TILs > 25% em relação aos HPV-. Homens estavam mais propensos a desenvolver um evento e a morrer. PD-L1 não foi um fator prognóstico
Mandal et al. (2016)	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (HNSCC) HPV+ e HPV-	↑ da infiltração de células CD8+ e NK em tumores HPV+ apresentando melhor prognóstico Imunossupressão dos tumores através da via PD-1/PD-L1 como também o CTLA-4, TIM-3, LAG-3.
Hong et al (2016)	Câncer de tonsila (com status HPV+)	↑ expressão de PD-L1 em tumores HPV+ Em comparação a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), não houve divergência entre os tumores HPV+ e HPV- -Presença de TIL tumores HPV+ e HPV- HPV+ possuíam padrão de distribuição de TIL > 25% ↑ melhor sobrevida global nos tumores HPV+/PD-L1+
Poropatich, Kate et al. (2017)	Carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço de papilomavírus humano (HPV) positivo e HPV negativo	↑ Expressão de CLA-4, TIM-3 e PD-1 em pacientes HPV - ↑ Expressão de PD-1 ↑ o tumor em HPV+ ↑ Imunogenicidade em HPV+ comparado a HPV-
Lechner, Axel et al. (2017)	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço HPV + e HPV -	Infiltração de células T altamente variável (CD45RA- / CCR7-). ↓ As células T naive (CD45RA + / CCR7+) ↑ As células T regulatórias (CD4 + / CD25 + / CD127low e CD4 + / CD39 +) ↑ CTLA-4, PD-1 e PD-L1 ↑ TIL em tumores HPV+.
Ede Birtalan, MD et al. (2017)	Carcinoma de Celulas escamosas de orofaringe, hipofaringe e laringe.	↓ PD-L1 em tumores HPV- ↑ PD-L2 reflete em uma expressao ↓ PD-1 em HPV- ↑ infiltração dos TIL , relaciona-se ↑ de PD-L1 e CTLA-4
Oguejiofor et al (2017)	Carcinomas de células escamosas da orofaringe HPV+ e HPV-	↑ densidade de CD8+ em tumores HPV+ ↑ quantidade de macrófagos CD68 nos tumores HPV+ ↑ porcentagem de PD-L1 em tumores HPV- ↑ densidades estromais de células CD68/PD-L1+ em tumores HPV- ↓ quantidade de CD8+ em tumores HPV- ↑ densidade de CD8+/PD-1+ e CD68/PD-L1+ estromais em tumores HPV-
K., Hladíková et al. (2018)	Carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPC) HPV+ e HPV-	TIL's para HPV16 presentes em 73,1% dos OPC HPV+. Os TILs CD8 + produziram IFN γ Expressarão predominantemente PD-1, mas não Tim-3. ↑ produção de IFN γ após um bloqueio das vias PD-1 e Tim-3 ↓ suprarregulação de Tim-3 após o bloqueio de PD-1.

Tabela 1: Continuação.

Referência	Tipo de Tumor	Principais Resultados
Gameiro et al. (2018)	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (HNSCC) HPV+ e HPV-	<p>↑ CD8+ e CD4+ infiltração de células T em comparação com HPV- HNSCC.</p> <p>↑ de IFN-γ, granzyme A, granzyme B e perforin em comparação com HPV -.</p> <p>↑ CD39 e LAG3, PD1, TIGIT, e TIM3 em comparação com HPV- HNSCC</p>
Nagarajan et al. (2019)	Carcinoma escamoso de células da conjuntiva.	<p>↑ PD-L1 CCS invasivos</p> <p>↓ PD-L1, CD8 e CD3 em Imunossuprimidos</p> <p>↔ Entre infecção pelo HPV e PD-L1</p> <p>↑ CD8 em HPV+</p> <p>↑ da extensão extraconjuntival em HPV+</p>
Carrero et al. (2019)	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (HNSCC) HPV+ e HPV-	<p>↑ T CD8 e células B explica o melhor prognóstico em HPV + HNSCC</p> <p>↑ PD-1 em células imunológicas HPV + em comparação com HPV-</p> <p>↑ ROR2 nos subtipos de HPV +</p>
Badr et al. (2019)	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (HNSCC) HPV+ e HPV-	<p>↑ células T em HPV+, garantindo melhor prognóstico</p> <p>↑ Linfócitos intraepiteliais em cânceres HPV, garantindo melhor prognóstico</p> <p>↑ PD-L1 associado a presença de células T indicou um pior prognóstico em HPV+.</p>
Faraji et al (2020)	Câncer de tonsila palatina e de base de língua	<p>↑ densidade de TIL tem relação a um risco 79% menor de recorrências</p>
Cillo, Anthony R et al. (2020)	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP) HPV + e HPV -	<p>As células T CD4+ e as células B são relativamente divergentes e as células T CD8 + e as células T CD4 + são relativamente semelhantes, isso ocorre pois em HPV+ há ↑ e precoce ativação de células imunes adaptativas e inatas.</p> <p>↑ Sobrevida ao analisar uma assinatura de expressão gênica associado a Linfócitos TCD4+.</p> <p>↓ Sobrevida ao enriquecer células Tregs CD137.</p>

REFERÊNCIAS

- 1- Pai SI, Westra WH. Patologia molecular do câncer de cabeça e pescoço: implicações para o diagnóstico, prognóstico e tratamento. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4: 49-70.
- 2- Associação Câncer Boca e Garganta. Tipos de Câncer: Tudo sobre o câncer de cabeça e pescoço 2018.
- 3- Chaves ALF, Oliveira TB, Santos M, Soares JMA, Kowalski LP. Diretrizes de Câncer de Cabeça e Pescoço da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2017.
- 4- Chaves ALF, Santos M, Quintanilha MA, Barreira CESR. Diretrizes oncológicas 2: Câncer de Cabeça e Pescoço. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica, 2019. Cap. 4 pag. 53-70.
- 5- Petito Guilherme, Carneiro Megmar Aparecida dos Santos, Santos Sílvia Helena de Rabello, Silva Antonio Marcio Teodoro Cordeiro, Alencar Rita de Cassia, Gontijo Antonio Paulo et al. Papilomavírus humano (HPV) em carcinomas de cavidade oral e orofaringe na região central do Brasil. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2017; 83(1): 38-44.
- 6- Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2013; 79(2):239-247.
- 7- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- 8- Casati, Murilo Furtado Mendonça et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, v. 41, n. 4, p. 186-91, 2012.
- 9- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
- 10-- Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2013; 79(2):239-247.
- 11- Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(2):123-41.
- 12- Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):381-395.
- 13- Campana, Igor Gusmão; GOIATO, Marcelo Coelho. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. *Revista Odontológica de Araçatuba*, p. 20-31, 2013.
- 14- Krüger, C. P., Poletto, E., Souza, G. A. C. D., Azevedo, R. S. D., & Steffen, N. Neoplasias de orofaringe. *Acta méd.* 2017, 7-7.
- 15- Da Silva, Giselle. Estudo da disfagia em pacientes com tumores de orofaringe avançados tratados com protocolo de preservação de órgãos baseado em radio e quimioterapia concomitantes. In: Da Silva, Giselle. Estudo da disfagia em pacientes com tumores de orofaringe avançados tratados com protocolo de preservação de órgãos baseado em radio e quimioterapia concomitantes. Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho. 2014. Dissertação (Pós-graduação/Oncologia) - Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, 2014. p. 98.
- 16- Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(19):3964-71.
- 17- Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, Sanfilippo NJ, Lee JH, Goldfeder S, et al. Advanced oropharyngeal carcinoma treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am J Otolaryngol.* 2001; 22(5):329-35.
- 18- Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(19):3964-71.
- 19- Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *BMC Cancer.* 2006; 31; 6:28.
- 20- Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer.* 2002; 94(4):1131-41.
- 21- Kowalski LP. Câncer de Cabeça e Pescoço. In: Carrara-de Angelis E, Furia CLB, Mourão LF, Kowalski LP. A atuação da fonoaudiologia no câncer de cabeça e pescoço. São Paulo: Lovise; 2000. p. 23.
- 22- Novaes PERS. Radioterapia em neoplasias de cabeça e pescoço. In: Carrara-de Angelis E, Furia CLB, Mourão LF, Kowalski, LP. A atuação da fonoaudiologia no câncer de cabeça e pescoço. São Paulo: Lovise; 2000. p. 33-41.
- 23- Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al Head and Neck Cancers — Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA CANCER J CLIN* 2017; 67:122–137
- 24- Eidt Andressa, et al. Neoplasia de orofaringe e sua relação com o HPV. *Acta medica.* 2018; vol. 39(2).
- 25- Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *CT Radiation Oncology* 2018; 8: 4–11
- 26- Smith RV, Schiff BA, Garg M, Haigentz M. The Impact of Transoral Robotic Surgery on the Overall Treatment of Oropharyngeal Cancer Patients. *Laryngoscope* 2015; 125: S1-S15.
- 27- Kelly K, Johnson-Obaseki S, Lumingo J, Corsten M. Oncologic, functional and surgical outcomes of primary Transoral Robotic Surgery for early squamous cell cancer of the

- oropharynx: A systematic review. *Oral Oncology* 2014; 50: 696–703
- 28- Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 10;33(29):3293-304.
- 29- Feng Mingye, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2019 October; 19(10):568–586.
- 30- Darwin et al. *Experimental & Molecular Medicine.* 2018; 50:165.
- 31- Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. Systematic review: a resource that allows the incorporation of evidence into nursing practice. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2004;17(4):758-764.
- 32- Whittemore R; Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.*
- 33- De Sousa LD, Lunardi Filho WD, Lunardi VL, Santos SS, Dos Santos CP. The nursing scientific production about the clinic: an integrative review. *Rev Esc Enferm. USP. (SP)* 2011; 45 (2): 494-500.
- 34- Heusinkveld M, Goedemans R, Briet RJ, Gelderblom H, Nortier JW, Gorter A, Smit VT, Langeveld AP, Jansen JC, van der Burg SH. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2012; 15; 131 (2):74-85.
- 35- Al-Taei S, Banner R, Powell N, Evans M, Palaniappan N, Tabi Z, Man S. Decreased HPV-specific T cell responses and accumulation of immunosuppressive influences in oropharyngeal cancer patients following radical therapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62 (12):1821-30.
- 36- Hong AM, Vilain RE, Romanes S, Yang J, Smith E, Jones D, Scolyer RA, Lee CS, Zhang M, Rose B. PD-L1 expression in tonsillar cancer is associated with human papillomavirus positivity and improved survival: implications for anti-PD1 clinical trials. *Oncotarget,* 2016; 7: 77010–77020.
- 37- Lechner A, Schlößer H, Rothschild SI, Thelen M, Reuter S, Zentis P, Shimabukuro-Vornhagen A, Theurich S, Wennhold K, Garcia-Marquez M, Tharun L, Quaas A, Schauss A, Isensee J, Hucho T, Huebbers C, von Bergwelt-Baildon M, Beutner D. Characterization of tumor-associated T-lymphocyte subsets and immune checkpoint molecules in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8 (27):44418-44433.
- 38- Faraji F, Fung N, Zaidi M, Gourin C C, Eisele D. W., Rooper L M, Fakhry C. Tumor-infiltrating lymphocyte quantification stratifies early-stage human papillomavirus oropharynx cancer prognosis. *The Laryngoscope,* 2020; 130: 930–938.
- 39- Oguejiofor K, Galletta-Williams H, Dovedi SJ, Roberts DL, Stern PL, West CM. Distinct patterns of infiltrating CD8+ T cells in HPV+ and CD68 macrophages in HPV- oropharyngeal squamous cell carcinomas are associated with better clinical outcome but PD-L1 expression is not prognostic. *Oncotarget,* 2017; 8: 14416–14427.
- 40- Gameiro SF, Ghasemi F, Barrett JW, Koropatnick J, Nichols AC, Mymryk JS, Maleki Vareki S. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV- counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2018; 7(10):e1498439.
- 41- Nagarajan P, El-Hadad C, Gruschkus SK, Ning J, Hudgens CW, Sagiv O, Gross N, Tetzlaff MT, Esmali B. PD-L1/PD1 Expression, Composition of Tumor-Associated Immune Infiltrate, and HPV Status in Conjunctival Squamous Cell Carcinoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(6):2388-2398.
- 42- Cillo AR, Kürten CHL, Tabib T, Qi Z, Onkar S, Wang T, Liu A, Duvvuri U, Kim S, Soose RJ, Oesterreich S, Chen W, Lafyatis R, Bruno TC, Ferris RL, Vignali DAA. Immune Landscape of Viral- and Carcinogen-Driven Head and Neck Cancer. *Immunity.* 2020; 52(1):183-199.
- 43- Mandal R, Şenbabaoğlu Y, Desrichard A, Havel JJ, Dalin MG, Riaz N, Lee KW, Ganly I, Hakimi AA, Chan TA, Morris LG. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight.* 2016; 1(17):e89829.
- 44- Baruah P, Lee M, Odutoye T, Williamson P, Hyde N, Kaski JC, Dumitriu IE. Decreased levels of alternative co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterise T cells from head and neck cancer patients. *Immunobiology.* 2012; 217(7):669-75.
- 45- Hladíková K, Partlová S, Koucký V, Bouček J, Fonteneau JF, Záborský M, Tachezy R, Grega M, Špíšek R, Fialová A. Dysfunction of HPV16-specific CD8+ T cells derived from oropharyngeal tumors is related to the expression of Tim-3 but not PD-1. *Oral Oncol.* 2018; 82:75-82.
- 46- Birtalan E, Danos K, Gurbi B, Brauswetter D, Halasz J, Kalocsane Piurko V, Acs B, Antal B, Mihalyi R, Pato A, Fent Z, Polony G, Timar J, Tamas L. Expression of PD-L1 on Immune Cells Shows Better Prognosis in Laryngeal, Oropharyngeal, and Hypopharyngeal Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018; 26(7):e79-e85.
- 47- Poropatich K, Fontanarosa J, Swaminathan S, Dittmann D, Chen S, Samant S, Zhang B. Comprehensive T-cell immunophenotyping and next-generation sequencing of human papillomavirus (HPV)-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 2017; 243(3):354-365.
- 48- Badr M, Jöhrens K, Allgäuer M, Boxberg M, Weichert W, Tinhofer I, Denkert C, Schirmacher P, Stenzinger A, Budczies J. Morphomolecular analysis of the immune tumor microenvironment in human head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 Sep;68(9):1443-1454. doi: 10.1007/s00262-019-02378-w. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444607
- 49- Carrero, I., Liu, HC., Sikora, A.G. et al. Histoepigenetic analysis of HPV- and tobacco-associated head and neck cancer identifies both subtype-specific and common therapeutic targets despite divergent microenvironments. *Oncogene* 38. 2019; 3551–3568.