

# Valor preditivo positivo para malignidade e identificação de EBV e HPV em biópsias de cabeça e pescoço - Série de 365 casos

## Positive predictive value for malignancy in biopsies in head and neck in the outpatient clinic - Series of 365 cases

Mafalda Correia de Oliveira • Rita Fernandes • Pedro Correia-Rodrigues • Tiago Fuzeta Eça • Paulo Pereira • Ana Rita Santos

### RESUMO

**Objetivos:** Determinar o valor preditivo positivo (VPP) para malignidade e distribuição dos tumores da cabeça e pescoço diagnosticados por biópsias realizadas na consulta externa de um hospital terciário. Identificar a presença do vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus do papiloma humano (HPV) nos tumores da naso e orofaringe, respetivamente.

**Material e Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, transversal dos resultados da anatomia patológica das 365 biópsias realizadas na consulta externa de Otorrinolaringologia por suspeita clínica e/ou imagiológica de neoplasia num período de 2 anos (2018-2019). Foi calculado o valor preditivo positivo para malignidade para cada uma das áreas anatómicas. **Resultados:** Foram identificados 111 diagnósticos histológicos malignos (VPP 30,4%), 81% dos quais carcinoma pavimento-celular (CPC). Os estudos imuno-histoquímicos foram positivos para EBV em 75% dos CPC não-queratinizantes da nasofaringe e positivos para p16 (HPV) em 9,7% dos CPC da orofaringe.

**Mafalda Correia de Oliveira**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Rita Fernandes**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Pedro Correia-Rodrigues**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Tiago Fuzeta Eça**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Paulo Pereira**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Ana Rita Santos**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

**Leonel Luís**

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal

### Correspondência:

Mafalda Correia de Oliveira  
catarina.rato@hotmail.com

Artigo recebido 14 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 21 de Julho de 2020.

**Conclusões:** O diagnóstico mais comum nos resultados histológicos malignos foi de CPC. Verificou-se uma baixa incidência de HPV nos tumores da orofaringe.

**Palavras-chave:** Tumores da cabeça e pescoço, biópsia, HPV, p16, EBV

### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the positive predictive value (PPV) for malignancy and distribution of head and neck cancer diagnosed by biopsy in the outpatient clinic of a tertiary hospital. To identify the presence of Epstein-Barr virus (EBV) and human papilloma virus (HPV) in nasopharyngeal and oropharyngeal carcinoma, respectively.

**Materials and Methods:** Observational, retrospective, transversal study of the pathologic anatomy results of 365 biopsies performed on the Otorhinolaryngology outpatient clinic for clinical/imagological suspected malignancy in a 2 year period (2018-2019). The PPV for malignancy was calculated for each anatomical region.

**Results:** We identified 111 malignant results (PPV 30,4%), of which 81% were squamous cell carcinoma (SCC). Immunohistochemistry stained positive for EBV in 75% of non-keratinizing SCC of the nasopharynx and for p16 (HPV) in 9,7% of the SCC of the oropharynx.

**Conclusion:** The most common diagnosis in the malignant results was SCC. There was a low HPV incidence in oropharynx SCC.

**Keywords:** Head and neck cancer, biopsy, HPV, p16, EBV

### INTRODUÇÃO

Os tumores da cabeça e pescoço incluem uma variedade de neoplasias num vasto território anatómico. O tipo histopatológico mais comum é o carcinoma pavimento-celular (CPC) da mucosa da via aerodigestiva superior<sup>1</sup>. Este ocorre mais frequentemente no sexo masculino e acima dos 50 anos, sendo o tabaco e o álcool os principais fatores de risco<sup>1</sup>. Atualmente a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é um fator etiológico independente cada vez mais relevante na orofaringe,

verificando-se um aumento da incidência deste tumor na população mais jovem<sup>1</sup>. A avaliação inicial do doente baseia-se na história clínica, observação direta, nasofaringolaringoscopia e palpação cervical. Os exames imagiológicos avaliam a extensão da lesão, envolvimento loco-regional e metástases à distância, mas é a biópsia que estabelece o diagnóstico definitivo de neoplasia. Lesões acessíveis durante a observação podem ser sujeitas a biópsia sob anestesia local no gabinete de consulta. Biópsias de lesões com elevado risco hemorrágico ou de laringospasmo devem ser feitas sob bloqueio loco-regional ou anestesia geral no bloco operatório.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os processos clínicos e resultados da anatomia patológica de 315 doentes submetidos a biópsia na consulta externa de Otorrinolaringologia por suspeita clínica e/ou imagiológica de neoplasia, sem anestesia ou sob anestesia local, durante um período de 2 anos (Janeiro 2018 a Dezembro 2019). Foram revistos os resultados de 365 biópsias. De entre os dados recolhidos registaram-se as variáveis sexo, idade, área anatómica, descrição da lesão/motivo da lesão ser sujeita a biópsia, diagnóstico histopatológico e malignidade/benignidade. A divisão dos resultados foi feita inicialmente por área anatómica – face, ouvido, órbita, nasossinusal, nasofaringe, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e traqueia. Posteriormente dividiu-se entre resultados malignos e benignos. A displasia severa foi considerada maligna. Os resultados malignos foram ainda divididos por subtipo histológico e localização. Calculou-se o valor preditivo positivo (VPP) para a totalidade dos resultados malignos e em cada área anatómica (n malignos / n benignos + malignos), expresso em percentagem. A diferença entre grupos foi avaliada em SPSS 22.0, calculada com chi-quadrado para um nível de significância de 0.05. Identificou-se paralelamente o número de casos positivos para o vírus Epstein-Barr (EBV) nos CPC na nasofaringe e positivos para HPV nos CPC na orofaringe por imuno-histoquímica.

## RESULTADOS

Foram realizadas 365 biópsias a 315 doentes, 194 do sexo masculino (61,6%), com idades entre os 16 e 96 anos (média 57,9). As áreas submetidas a biópsia foram, por ordem decrescente de frequência, a orofaringe (26,8%), nasossinusal (26%), cavidade oral (19,5%), nasofaringe (15,1%), laringe (4,2%), ouvido (3,3%), hipofaringe (2,7%), traqueia (1,4%), face (0,5%) e órbita (0,3%).

O VPP para malignidade nas biópsias da orofaringe foi de 38,2%, sendo o diagnóstico mais comum o de CPC (79,5%) e a localização mais comum a amígdala palatina. Houve 3 casos de CPC positivos para HPV (9,7%), todos na amígdala palatina, em 2 homens de 50 anos e 1 mulher de 87 anos. O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de assimetria amigdalina, captação na tomografia por

emissão de positrões (PET)/tomografia computadorizada (TC) contrastada, hipertrofia da base da língua, lesão ulcero-vegetante, lesão papilomatosa ou protocolo de neoplasia primária oculta.

**TABELA 1**

Resultados das biópsias da orofaringe

Diagnóstico histológico e localização	n=98
<b>Benigno</b>	<b>59 (57,8%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>39 (38,2%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	31 (79,5%)
Amígdala palatina	20
Base da língua	5
Palato mole	6
<b>Linfoma difuso de grandes células B</b>	4 (10,3%)
Amígdala palatina	2
Base da língua	2
<b>Linfoma folicular</b>	2 (5,1%)
Amígdala palatina	1
Base língua	1
<b>Carcinoma mucoepidermóide</b>	1 (2,6%)
Palato mole	1
<b>Metástase adenocarcinoma pulmão</b>	1 (2,6%)
Amígdala palatina	1

O VPP para malignidade nas biópsias da região nasossinusal foi de 6,3%, sendo o diagnóstico mais comum o de carcinoma neuro-endócrino pouco diferenciado (33,3%) e a localização mais comum a fossa nasal. O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de lesão polipoide unilateral, lesão papilomatosa, lesão sólida, lesão localizada ao septo, quisto ou úlcera.

**TABELA 2**

Resultados das biópsias da região nasossinusal

Diagnóstico histológico e localização	n=95
<b>Benigno</b>	<b>89 (93,7%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>6 (6,3%)</b>
<b>Carcinoma neuro-endócrino pouco diferenciado</b>	2 (33,3%)
Fossa nasal	2
<b>Estesioneuroblastoma</b>	1 (16,7%)
Fossa nasal	1
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	1 (16,7%)
Fossa nasal	1
<b>Neoplasia de células plasmocitárias</b>	1 (16,7%)
Seio maxilar	1
<b>Linfoma de grandes células B</b>	1 (16,7%)
Fossa nasal	1

O VPP para malignidade nas biópsias da cavidade oral foi de 38%, sendo o diagnóstico mais comum o de CPC (92,6%) e a localização mais comum a língua móvel.

O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de lesão papilomatosa ou ulcero-vegetante.

**TABELA 3**

Resultados das biópsias da *cavidade oral*

Diagnóstico histológico e localização	n=71
<b>Benigno</b>	<b>44 (62%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>27 (38%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	25 (92,6%)
Língua móvel	11
Pavimento bucal	8
Trígono retromolar	4
Vestíbulo oral	1
Palato duro	1
<b>Carcinoma adenoide quístico</b>	1 (3,7%)
Língua móvel	1
<b>Osteossarcoma</b>	1 (3,7%)
Vestíbulo oral	1

O VPP para malignidade nas biópsias da nasofaringe foi de (21,8%), sendo o diagnóstico mais comum o de CPC (66,7%) e a localização mais comum a parede posterior da nasofaringe. Todos estes CPC eram do tipo não-queratinizante, e 6 foram positivos para EBV (75%). O motivo para a realização de biópsia casos com resultado benigno foi a presença de hipertrofia dos adenóides ou captação na PET.

**TABELA 4**

Resultados da biópsias *nasofaringe*

Diagnóstico histológico e localização	n=55
<b>Benigno</b>	<b>43 (78,2%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>12 (21,8%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	8 (66,7%)
Parede posterior da nasofaringe	8
<b>Linfoma de grandes células B</b>	4 (33,3%)
Parede posterior da nasofaringe	4

O VPP para malignidade nas biópsias da laringe foi de 56,3%, sendo o diagnóstico mais comum o de CPC (92,6%) e a localização mais comum a epiglote. O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de lesão papilomatosa ou ulcero-vegetante.

**TABELA 5**

Resultados das biópsias da *laringe*

Diagnóstico histológico e localização	n=16
<b>Benigno</b>	<b>7 (43,7%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>9 (56,3%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	9 (100%)
Epiglote	4
Prega ariepiglótica	3
Aritenóide	2

O VPP para malignidade nas biópsias de ouvido foi de 33,3%, sendo o diagnóstico mais comum o de CPC (50%) e carcinoma baso-celular (50%) e a localização mais comum o pavilhão auricular. O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de lesão papilomatosa ou ulcero-vegetante.

**TABELA 6**

Resultados das biópsias do *ouvido*

Diagnóstico histológico e localização	n=12
<b>Benigno</b>	<b>8 (66,7%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>4 (33,3%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	2 (50%)
Pavilhão auricular	1
Canal auditivo externo	1
<b>Carcinoma baso-celular</b>	2 (50%)
Pavilhão auricular	2

O VPP para malignidade nas biópsias da hipofaringe foi de 90%, sendo o único diagnóstico o de CPC (100%) e a localização mais comum o seio piriforme. O motivo para a realização de biópsia no caso com resultado benigno foi a presença de lesão ulcero-vegetante.

**TABELA 7**

Resultados das biópsias da *hipofaringe*

Diagnóstico histológico e localização	n=10
<b>Benigno</b>	<b>1 (10%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>9 (90%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	9 (100%)
Seio piriforme	4
Parede posterior da hipofaringe	3
Parede lateral da hipofaringe	2

O VPP para malignidade nas biópsias da traqueia, todas em doentes traqueostomizados, foi de 40%, sendo o único diagnóstico o de CPC (100%) e a localização peri-traqueostoma. O motivo para a realização de biópsia nos casos com resultado benigno foi a presença de lesão granulomatosa.

**TABELA 8**

Resultados das biópsias da *traqueia*

Diagnóstico histológico e localização	n=5
<b>Benigno</b>	<b>3 (60%)</b>
<b>Maligno</b>	<b>2 (40%)</b>
<b>Carcinoma pavimento-celular</b>	2 (100%)
Peri-traqueostoma	2

O VPP para malignidade nas biópsias da face foi de 100%, sendo o único diagnóstico o de CPC e localização a região geniana.

**TABELA 9**

Resultados das biópsias da *face*

Diagnóstico histológico e localização	n=2
Benigno	0 (0%)
Maligno	2 (100%)
Carcinoma pavimento-celular Região geniana	2 (100%) 2

O VPP para malignidade na biópsia da órbita foi de 100%, sendo o diagnóstico de CPC e localização na carúncula lacrimal direita.

**TABELA 10**

Resultados das biópsias da *órbita*

Diagnóstico histológico e localização	n=1
Benigno	0 (0%)
Maligno	1 (100%)
Carcinoma pavimento-celular Carúncula lacrimal	1 (100%) 1

No total foram identificados 111 resultados histológicos malignos (VPP 30,4%), 90 deles CPC (81%), em 101 doentes, 74 do sexo masculino (73,3%), com idades entre os 18-91 anos (média 63,6). A suspeita de malignidade confirmou-se em 100% dos casos de órbita e face, 90% da hipofaringe, 56,3% da laringe, 40% da traqueia, 38,2% da orofaringe, 38% da cavidade oral, 33,3% do ouvido, 21,8% da nasofaringe e 6,3% da região nasossinusal. O excedente de número de biópsias comparativamente ao número de doentes (10) deve-se a casos de recidiva ou persistência tumoral. A diferença entre grupos não teve significado estatístico ( $p=0,22$ ).

Os estudos imunohistoquímicos foram positivos para EBV em 75% dos CPC não-queratinizantes da nasofaringe e positivos para HPV em 9,7% dos CPC da orofaringe.

## DISCUSSÃO

Os tumores da cabeça e pescoço incluem uma variedade histopatológica de neoplasias de alta complexidade dada a heterogeneidade de órgãos e fisiopatologia nesta área, e o grupo, como um todo, associa-se a diferentes epidemiologias, etiologias e tratamentos. Representam, em todo o mundo, a 6ª neoplasia mais comum, correspondendo a 6% de todos os casos e sendo responsáveis por 1-2% das mortes a estes atribuíveis<sup>2</sup>. Um diagnóstico precoce beneficia tanto a sobrevivida como a cura<sup>2</sup>. A realização da biópsia na consulta externa sob anestesia local, quando a acessibilidade da lesão e ausência de risco hemorrágico elevado ou de laringospasmo o permitem, possibilita um diagnóstico histológico mais célere, redução do risco anestésico, um maior conforto para o doente e um menor custo e uso de

recursos para o hospital<sup>3</sup>. A decisão de realizar a biópsia depende da suspeita clínica que o otorrinolaringologista construiu baseado na anamnese, exame objetivo e/ou exames imagiológicos. No entanto, há lesões em determinadas regiões anatómicas em que apesar da avaliação sugerir que o diagnóstico mais provável seja benigno, se avança com a realização de biópsia para exclusão de malignidade. São exemplos de tal os pólipos unilaterais das fossas nasais, a hipertrofia dos adenóides em adultos e as lesões papilomatosas da cavidade oral e orofaringe. Consideramos ser este o principal fator que justifica um VPP para malignidade mais baixo nestes territórios e, eventualmente, a ausência de significado estatístico que encontramos para a diferença entre grupos. Defendemos no entanto esta atitude proactiva, que vai de acordo com o papel do otorrinolaringologista na identificação precoce de lesões malignas, com um risco mínimo para o doente na intervenção, cujo diagnóstico tardio poderia ter impacto negativo no prognóstico.

Os nossos resultados estão em conformidade o descrito na literatura<sup>1</sup>, sendo o tipo histopatológico mais comum o CPC, tendo sido este o diagnóstico em 81% dos casos, que se verificaram também numa população maioritariamente do sexo masculino (73,3%) e acima dos 50 anos (média 63,6 anos). Este predomínio histopatológico verificou-se em todas as áreas exceto na região nasossinusal, que pode ser explicado pelo nosso baixo número de casos ( $n=6$ ). A elevada prevalência de tabagismo e consumo de álcool em Portugal, principais fatores etiológicos para este tumor, poderá justificar esta concordância, no entanto, os hábitos dos doentes não foram contabilizados neste estudo.

A associação do EBV ao CPC não-queratinizante da nasofaringe é clara, estando o vírus presente na maioria das células destes tumores<sup>4</sup>. A pesquisa é feita pela detecção por imuno-histoquímica do antigénio nuclear do Epstein-Barr (EBNA). Os nossos valores para este vírus (75%) vão de encontro à literatura<sup>4</sup>.

O rápido aumento da incidência de CPC da orofaringe associado ao HPV documentado em muitos países desenvolvidos nas últimas décadas tem obrigado ao reajuste no diagnóstico e tratamento deste tumor<sup>5</sup>. Esta nova entidade surge em doentes mais jovens, saudáveis e com menos hábitos alcoólicos e tabágicos que os CPC HPV negativos, tendo uma resposta mais favorável ao tratamento. O marcador mais comumente usado e estabelecido para detetar a transformação celular induzida pelo HPV é a deteção de expressão de p16 por imuno-histoquímica<sup>5</sup>. Na literatura estão reportadas proporções de CPC da orofaringe positivos para HPV de 31,1-59,3% nos países desenvolvidos<sup>6,7</sup>. No nosso estudo esta proporção foi de 9,7%. É provável que isto seja o reflexo da variação de múltiplos fatores como os comportamentos sexuais, nomeadamente orogenitais, e da taxa de infeção genital por HPV na nossa população, no entanto, estes dados não foram recolhidos.

## CONCLUSÃO

Um alto grau de suspeição clínica e a acessibilidade a estas áreas anatómicas na consulta externa permite a realização de biópsias com a maior brevidade, de forma a estabelecer um diagnóstico e plano terapêutico célere. Contrariamente à literatura publicada, verificou-se uma baixa incidência de HPV nos tumores da orofaringe neste estudo.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Referências Bibliográficas

- 1 – Pablo H. Montero, Snehal G. Patel, Ian Ganly. Aetiology of Head and Neck Cancer. In: Watkinson, J.C. and Clarke, R. W. (Eds) Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery; 2018:pp17-26.
- 2 – Cristana Lo Nigro, Nerina Denaro, Anna Merlotti, Marco Merlano. Head and neck cancer: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Cancer Manag Res.* 2017; 9:363-371. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571817/>
- 3 – David J. Wellestein, Joey L. de Witt, Henrieke W. Schutte, Jimmie Honings, et al. Safety of flexible endoscopic biopsy of the pharynx and larynx under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(9):3471-3476. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639059>
- 4 – Lawrence S. Young, Christopher W. Dawson. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer.* 2014 Dec; 33(12):581-590. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308653/>
- 5 – Terry M. Jones, Mererid Evans. Oropharyngeal Tumours. In: Watkinson, J.C. and Clarke, R. W. (Eds) Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery; 2018:pp207-235.
- 6 - Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(9):1968-1975. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108990/>
- 7 - Schache AG, Powell NG, Cuschieri KS, Robinson M, et al. HPV-related oropharynx cancer in the United Kingdom: an evolution in the understanding of disease etiology. *Cancer Res* 2016; 76: 6598-606. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569214>