

## ARTIGO DE REVISÃO

## A infecção do HPV como fator de risco para o carcinoma de células escamosas de esôfago e seu prognóstico

### *HPV infection as a risk factor of esophagus squamous cell carcinoma and its prognosis*

Ana Carolina Ferrari Nassar<sup>1</sup>, Débora de Oliveira Garcia<sup>1</sup>, Júlia Royd Costa Salvio<sup>1</sup>, Nathalie Gabrielle Gomes Lessa Altieri<sup>1</sup>, Letícia Pacolla Izique<sup>1</sup>, Carolina Ispert<sup>1</sup>,  
Gilberto Mendes Menderico JR<sup>2</sup>

Nassar ACF, Garcia DO, Salvio JRC, Altieri NGFL, Izique LP, Ispert C, Menderico Jr GM. A infecção do HPV como fator de risco para o carcinoma de células escamosas de esôfago e seu prognóstico / HPV infection as a risk factor of esophagus squamous cell carcinoma and its prognosis. Rev Med (São Paulo). 2021 mar.-abr.;100(2):144-51.

**RESUMO:** O câncer de esôfago é o 8º mais comum no mundo, com uma taxa de sobrevida em torno de 20% em cinco anos. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células escamosas, o qual apresenta variações geográficas e étnicas. Os fatores de riscos para tal patologia não são bem definidos. Um dos principais é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), que apresenta quadros frequentes, porém transitórios, podendo regredir espontaneamente. Os subtipos que apresentam maior risco de malignidade são o 16 e 18. Dessa forma, uma revisão sistemática da literatura foi realizada a partir da base de dados de referência, como Medline, The Cochrane Library, Embase, Lilacs. Foram aplicados os critérios de exclusão e inclusão e assim obteve o resultado e assim 25 artigos incluídos nessa revisão e 39 excluídos. O estudo demonstrou presença do HPV no CEC de esôfago em 648 (24,4%) das 2647 amostras de tecidos neoplásicos, detectados através de diferentes técnicas. O que foi observado, todavia, é que essa grande prevalência muito se relaciona à região geográfica estudada. Por fim, foi considerado que de fato existe uma relação entre o HPV e o CEC de esôfago, como analisado na grande maioria dos estudos, porém ainda não se pode chegar a uma conclusão efetiva acerca da sua interferência no prognóstico do paciente.

**Descritores:** Infecção por HPV; Infecção por Papilomavírus humano; Câncer de esôfago; Neoplasia de esôfago; Prognóstico.

**ABSTRACT:** Esophageal cancer is the 8th most common cancer in the world, with a survival rate of around 20% in five years. The most common histological type is squamous cell carcinoma, which presents geographical and ethnic variations. The risk factors for this pathology are not well defined. One of the main ones is infection by the Human Papilloma Virus (HPV), which presents frequent but transient conditions, which may regress spontaneously. The subtypes with the highest risk of malignancy are 16 and 18. Thus, a systematic review of the literature was performed based on the reference data, such as Medline, The Cochrane Library, Embase and Lilacs. Articles in languages other than English, Portuguese and Spanish; articles where the full recovery was not possible; those that had missing or insufficient data for evaluation the variables under study; those that focused on the pediatric population, animals and/or cell lines; presence of HPV in extra-esophageal locations; benign lesions or malignant neoplasms other than squamous cell carcinoma (SCC); and case reports or case series were excluded. The study analyzed 64 abstracts of articles, 25 of which were included in this review and 39 excluded. The study demonstrated the presence of HPV in the esophageal SCC in 648 (24.4%) of the 2647 neoplastic tissue samples, detected by different techniques. We observed, however, that this great prevalence is very related to the geographic region studied. Finally, it was considered that in fact there is a relationship between HPV and esophageal SCC, as analyzed in the vast majority of studies, but it is not yet possible to reach an effective conclusion about its interference in the patient's prognosis.

**Keywords:** HPV infections; Human Papillomavirus infection; Esophagus cancer; Esophageal neoplasm; Prognostic.

Instituição de realização do trabalho: Centro Universitário Lusíada

1. Acadêmica do Centro Universitário Lusíada, Santos, SP. ORCID: Nassar ACF - 0000-0002-8109-1885; Garcia DO - 0000-0001-8257-2325; Salvio JRC - 0000-0001-8470-2920; Altieri NGFL - 0000-0003-4888-3204; Izique LP - 0000-0003-1894-9129; Ispert C - 0000-0002-1372-0387. Email: ana.ferrari.nassar@gmail.com, garciadebora17@gmail.com, juliaroyd@hotmail.com, iziqueleticia@gmail.com,  
2. Professor da Disciplina de Clínica Cirúrgica do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusíada, Santos, SP. ORCID: 000-0001-7281-4044. gmmenderico@gmail.com.

**Endereço para correspondência:** Nathalie Gabrielle Gomes Lessa Altieri. Rua bolívar 74, apto 74 – Boqueirão. Santos, SP. Email: nathalie\_gabi.g@hotmail.com.

## INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é a oitava causa mais comum de câncer e a sexta mais comum de morte devido ao câncer<sup>1</sup>. No Brasil, excluindo o câncer de pele não-melanoma, é o sexto mais incidente entre os homens e décimo terceiro entre as mulheres<sup>2</sup>. Seu prognóstico é ruim, com uma taxa de sobrevida em torno de 20% em cinco anos.

O tipo histológico mais frequente no mundo ainda é o carcinoma de células escamosas, com variações geográficas e étnicas, seguido pelo adenocarcinoma<sup>1</sup>. Os fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas de esôfago não são bem definidos, estando o uso de álcool e tabaco responsabilizados como os principais fatores etiológicos. A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) tem sido relatado como um fator de risco para esta neoplasia<sup>1</sup>.

Os HPVs são vírus capazes de infectar a pele ou as mucosas. A infecção é muito frequente, mas transitória, regredindo espontaneamente na maioria das vezes. Na minoria dos casos, a infecção pode persistir e desenvolver lesões precursoras que, se não forem identificadas e tratadas, podem progredir para o câncer, principalmente no colo do útero, mas também na vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca, sendo os subtipos 16 e 18 responsáveis por 80% dos casos da malignidade<sup>1</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo de estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura visando estabelecer a correlação entre o carcinoma de células escamosas do esôfago e a infecção pelo HPV, como seu fator de risco e avaliar o seu prognóstico em relação as lesões não ligadas ao vírus.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Aspectos éticos

O presente trabalho não foi submetido ao Conselho de Ética da Instituição envolvida por se tratar de uma revisão sistemática, apresentando apenas artigos já publicados.

### Estratégia de busca, critérios de inclusão e exclusão

Três autores realizaram buscas nos seguintes bancos eletrônicos: Medline, The Cochrane Library, Embase, Lilacs (Latin American and Caribbean Health Sciences).

A busca envolveu artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicadas até o ano de 2018, com ampla estratégia de busca para evitar vieses de publicação. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave “squamous-cell carcinoma”, “esophagus cancer”, “human papillomavirus”, “HPV”, “carcinoma de células escamosas” e “câncer de esôfago”.

Foram excluídos artigos em outros idiomas que não os supracitados, ou que a recuperação integral não era possível. Também foram excluídos aqueles que não continham dados, ou dados insuficientes para avaliação das variáveis em estudo. Artigos que tivessem como foco a população pediátrica, animais, linhagens celulares, presença de HPV em localizações extra-esofágicas, lesões benignas ou neoplasias malignas que não o carcinoma de células escamosas (CEC), relatos de caso ou série de casos. Artigos de revisão sistemática foram utilizados para discussão dos resultados, não sendo utilizados como parte destes.

### Extração dos dados

Os dados foram extraídos por dois autores independentes. Para isso foi utilizado um formulário de registro de dados para tal finalidade, com inclusão de: tipo de estudo, país de origem, tempo de obtenção da amostra, número de pacientes com CEC de esôfago, números de pacientes dos grupos controles, hábitos nocivos (tabagismo e etilismo), tecnologia utilizada no estudo para detecção do HPV (reação em cadeia de polimerase - PCR, hibridização *in situ* e/ou imuno-histoquímica - IHQ), número de pacientes acometidos pelo HPV, identificação do tipo de HPV (HPV16 e/ou HPV18) e sobrevida em 5 anos.

### Análise dos dados

Inicialmente, para facilitar a análise, os artigos foram organizados nos seguintes grupos: (1) infecção oral ou orofaríngea pelo HPV em pacientes com CEC de esôfago; (2) CEC de esôfago e correlação com HPV; (3) Hábitos nocivos e pacientes com CEC de esôfago / HPV positivo; (4) Sobrevida global em 5 anos dos pacientes com CEC de esôfago HPV positivo e HPV negativo.

Utilizamos o programa Microsoft Excel (Microsoft Corp.<sup>(v)</sup>, Redmond, WA) para a tabulação dos dados e cálculos da média ponderada, frequência e intervalo de confiança de 95% (IC95). O programa SPSS<sup>(v)</sup> versão 17.0 (SPSS<sup>(v)</sup> Inc.; Illinois, EUA) para regressões logísticas foi usado com o objetivo de avaliar o risco de infecção pelo HPV em cada grupo, com cálculo das *odds ratios* (OR) e dos ICs 95%. Em todas essas análises, a probabilidade da ocorrência de um erro  $\alpha$  ou do tipo I foi considerada como inferior a 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O estudo analisou 64 resumos de artigos, sendo excluídos os artigos que versavam sobre somente sobre biologia molecular do HPV; sem relação com o assunto (28); neoplasias benignas ou somente a infecção do HPV no esôfago (15); não especificavam o tipo de neoplasia maligna ou estavam incluídas neoplasias malignas de outras

topografias associadas ao HPV; impossibilitando o cálculo das variáveis em questão (12) e revisões sistemáticas (13); conforme ilustrado no fluxograma da Figura 1.

Com base nestes critérios, 25 artigos foram incluídos na revisão, com resultados obtidos conforme as Tabelas 1, 2, 3 e 4 e nas Figuras 2 e 3.

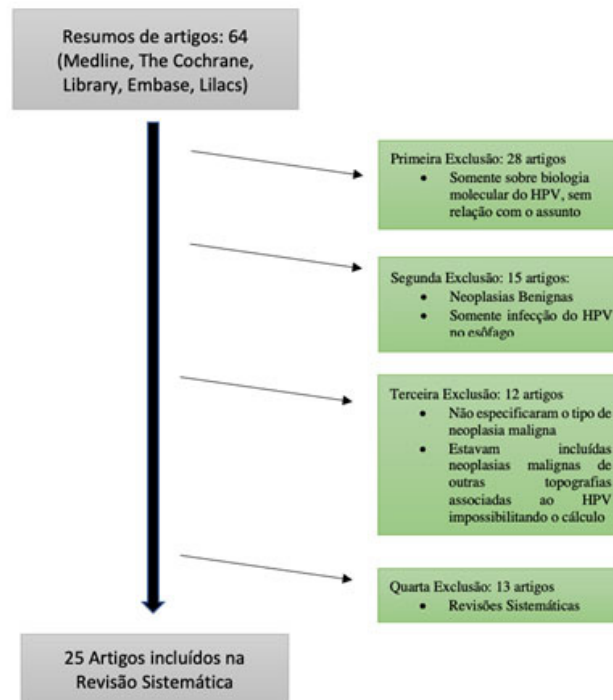


Figura 1. Fluxograma de artigos

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes e amostras dos estudos incluídos na revisão

| Artigo                              | País      | Idade média  | Homens/ mulheres | Tabagismo (n/HPV+) | Álcool (n/HPV+) |
|-------------------------------------|-----------|--------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Cao 2014 <sup>4</sup>               | China     | 60 (42-78)   | 84/21            | 63/14              | 52/15           |
| Dreilich 2006 <sup>5</sup>          | Suécia    | > 65         | 71/29            | 67/10              | 50/6            |
| Fuhirata 1993 <sup>6</sup>          | Japão     | 60-70        | 62/9             | 0                  | 0               |
| Kumar 2015 <sup>7</sup>             | Índia     | >45          | 67/34            | 53/11              |                 |
| Souto-Damin 2016 <sup>8</sup>       | Brasil    | 58,4 (45-85) | 105/50           | 0                  | 0               |
| Wang 2015 <sup>9</sup>              | China     | 49,9 (40-66) | 147/3            | 144/27             | 147/26          |
| Mehyar 2015 <sup>10</sup>           | China     | 0            | 0                | 0                  | 0               |
| Turkay 2016 <sup>11</sup>           | Turquia   | >70          | 18/15            | 0                  | 0               |
| Soheli F 2016 <sup>12</sup>         | Irã       | 62,63        | 70/33            | 0                  | 0               |
| Prokash 2017 <sup>13</sup>          | Índia     | 60 (42-70)   | 9/9              | 10/5               | 5/2             |
| Costa 2017 <sup>14</sup>            | Brasil    | 60,9 (41-92) | 100/23           | 99/10              | 97/10           |
| Bahrnassy 2005 <sup>15</sup>        | Egito     | 61,3 (40-72) | 34/16            | 0                  | 0               |
| Zhang 2017 <sup>16</sup>            | China     | 62 (44-76)   | 155/37           | 62/40              | 59/38           |
| Gefner 2010 <sup>17</sup>           | Malawi    | 60           | 27/13            | 0                  | 0               |
| Haeri 2013 <sup>18</sup>            | Irã       | 59,6 (30-83) | 16/14            | 0                  | 0               |
| Fahradi 2005 <sup>19</sup>          | Irã       | 54 (25-75)   | 38/38            | 0                  | 0               |
| Antonsson 2010 <sup>20</sup>        | Austrália | 65,2         | 140/127          | 188/75             | 94/41           |
| Guo 2012 <sup>21</sup>              | China     | 51-60        | 712/488          | 519/0              | 203/0           |
| Benamouzig 1992 <sup>22</sup>       | França    | 0            | 0                | 0                  | 0               |
| Talamini 2000 <sup>23</sup>         | Itália    | >57          | 41/4             | 36/29              | 41/29           |
| Haohua 2014 <sup>24</sup>           | China     | 63           | 144/33           | 0                  | 0               |
| Hayedeh 2013 <sup>25</sup>          | Irã       | 62 (41-82)   | 14/16            | 0                  | 0               |
| Herbster 2012 <sup>26</sup>         | Brasil    | 60,31        | 184/52           | 211/24             | 199/18          |
| Andrzej 2012 <sup>27</sup>          | Polônia   | 59           | 49/7             | 0                  | 0               |
| Herrera-Goepfert 2009 <sup>28</sup> | México    | 61 (27-85)   | 47/13            | 28/6               | 36/9            |

**Tabela 2.** Prevalência do HPV nas amostras de carcinoma de células escamosas do esôfago dos estudos incluídos na revisão

| Artigo                              | Tempo de Estudo (Anos) | N (CEC)     | Casos HPV positivos / (%)           |
|-------------------------------------|------------------------|-------------|-------------------------------------|
| Cao 2014 <sup>4</sup>               | 02                     | 105         | 29 (27,6)                           |
| Dreilich 2006 <sup>5</sup>          | 10                     | 100         | 16 (16)                             |
| Fuhirata 1993 <sup>6</sup>          | 11                     | 71          | 24(33,8)                            |
| Kumar 2015 <sup>7</sup>             | 04                     | 101         | 22 (22)                             |
| Souto-Damin 2006 <sup>8</sup>       | 07                     | 165         | 26 (15,7)                           |
| Wang 2015 <sup>9</sup>              | 03                     | 150         | 27 (18)                             |
| Mehyar 2015 <sup>10</sup>           | 02                     | 198         | 158 (79,7)                          |
| Turkay 2016 <sup>11</sup>           | 13                     | 33          | 3 (9,09)                            |
| Soheili F 2016 <sup>12</sup>        | 06                     | 103         | 11 (10,7)                           |
| Prakash 2017 <sup>13</sup>          | 01                     | 18          | 09 (50)                             |
| Costa 2017 <sup>14</sup>            | 01                     | 87          | 12(13,8)                            |
| Bahrnassy 2005 <sup>15</sup>        | 02                     | 50          | 27 (54)                             |
| Zhang 2017 <sup>16</sup>            | 03                     | 192         | 67 (34,9)                           |
| Geßner 2010 <sup>17</sup>           | /                      | 40          | 6 (15)                              |
| Haeri 2013 <sup>18</sup>            | 02                     | 130         | 0 (0)                               |
| Fahradi 2005 <sup>19</sup>          | 05                     | 38          | 14 (36,8)                           |
| Antonsson 2010 <sup>20</sup>        | 03                     | 222         | 8 (3,5)                             |
| Guo 2012 <sup>21</sup>              | 01                     | 300         | 99 (33)                             |
| Benamouzig 1992 <sup>22</sup>       | /                      | 12          | 5 (41,6)                            |
| Talamini 2000 <sup>23</sup>         | 08                     | 45          | 2 (4,4)                             |
| Haohua 2014 <sup>24</sup>           | 12                     | 177         | 6 (3,3)                             |
| Hayedeh 2013 <sup>25</sup>          | 02                     | 30          | 0 (0)                               |
| Herbster 2012 <sup>26</sup>         | 09                     | 264         | 34 (13)                             |
| Andrzej 2012 <sup>27</sup>          | 03                     | 56          | 28 (50)                             |
| Herrera-Goepfert 2009 <sup>28</sup> | 08                     | 60          | 15 (25)                             |
| <b>Total</b>                        |                        | <b>2647</b> | <b>648 (24,4; IC95 16,6 - 32,3)</b> |

**Tabela 3.** Sobrevida em 5 anos de pacientes com CEC de esôfago segundo estudos incluídos na revisão

| Artigo                       | Sobrevida em 5 anos (HPV +/- %)                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Cao 2014 <sup>4</sup>        | 65,5 / 43,4                                                     |
| Dreilich 2006 <sup>5</sup>   | 11,0 / 11,0                                                     |
| Fuhirata 1993 <sup>6</sup>   | 9,2 / 22,8                                                      |
| Kumar 2015 <sup>7</sup>      | 72,2 / 49,3                                                     |
| Antonsson 2010 <sup>20</sup> | 75 / 36                                                         |
| Herbster 2012 <sup>26</sup>  | 0 / 0                                                           |
| Wang 2015 <sup>9</sup>       | 48 / 21                                                         |
| Sobrevida em 5 anos          | HPV+ 35,9% (IC95: 19,9 - 51,9)<br>HPV- 21,9% (IC95: 8,7 - 35,1) |

**Tabela 4.** O HPV como fator de risco para o CEC de esôfago dos estudos incluídos na revisão

| Artigo                        | HPV + | HPV - | CEC | Controle |
|-------------------------------|-------|-------|-----|----------|
| Geßner 2010 <sup>17</sup>     | 7     | 47    | 40  | 15       |
| Haeri 2013 <sup>18</sup>      | 0     | 0     | 30  | 30       |
| Fahradi 2005 <sup>19</sup>    | 19    | 59    | 40  | 38       |
| Antonsson 2010 <sup>20</sup>  | 8     | 269   | 222 | 55       |
| Guo 2012 <sup>21</sup>        | 154   | 1046  | 300 | 900      |
| Benamouzig 1992 <sup>22</sup> | 6     | 17    | 15  | 8        |
| Total (p≤0,05)                | 226   | 1558  | 702 | 1081     |

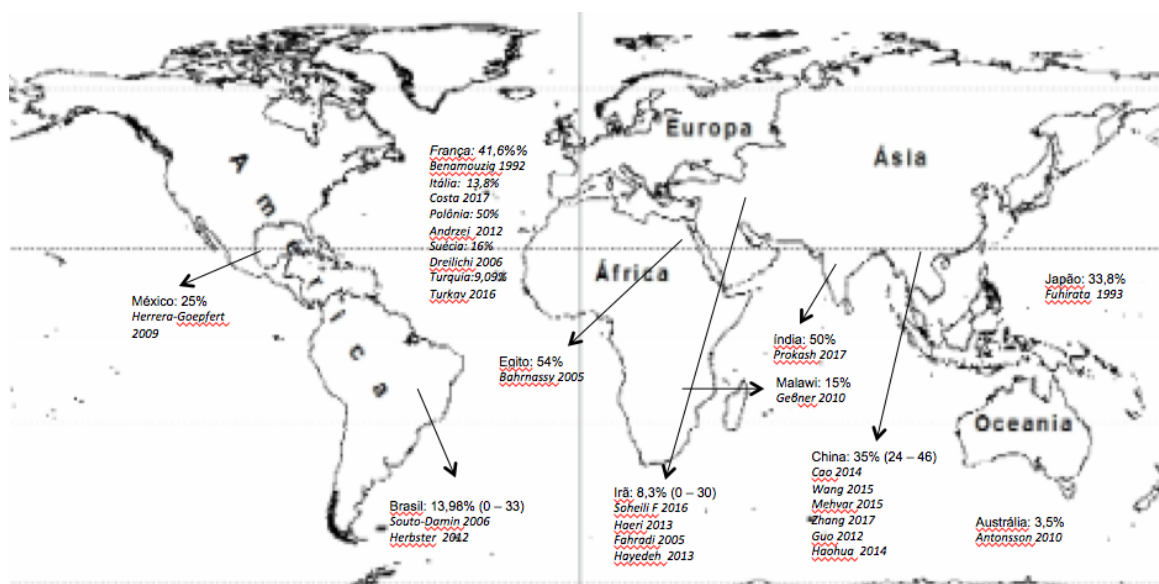


Figura 2. Artigos conforme aos países de publicação

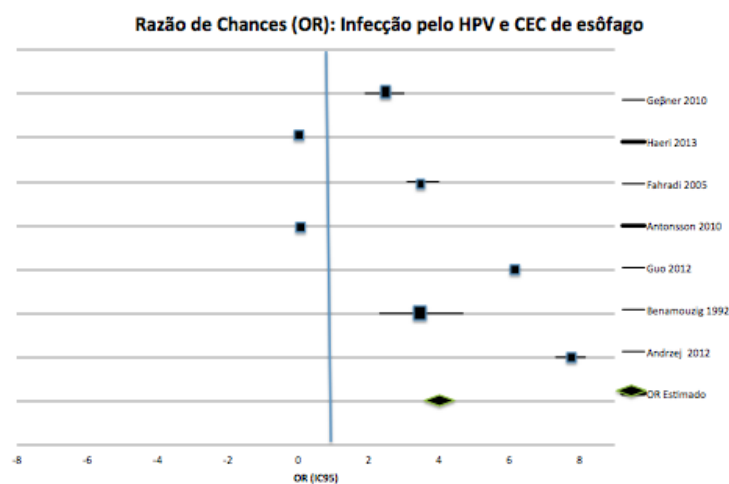


Figura 3. Forest-Plot OR

## DISCUSSÃO

O carcinoma de esôfago pode surgir já como lesão francamente maligna ou surgir como progressão de lesões pré-malignas. O tumor se inicia na camada de revestimento interno do órgão (mucosa), penetrando a submucosa, camada muscular e adventícia, podendo infiltrar órgãos adjacentes, como a traquéia ou a aorta.

Sua etiologia está associada ao tipo histológico da doença, sendo o carcinoma de células escamosas ainda o mais comum e fortemente relacionado ao tabagismo e ao etilismo, e o adenocarcinoma, associado ao esôfago de Barrett e a obesidade. Dentre outros fatores descritos consumo de alimentos e água ricos em nitratos e nitrosaminas, baixa ingestão de frutas e verduras, micotoxinas, consumo

de bebida em alta temperatura, tilose palmo-plantar, síndrome de Plummer-Vinson, acalásia, estenoses cáusticas e fatores genéticos.

O HPV tem sido implicado como um fator de risco para o carcinoma de células escamosas dos esôfagos desde 1982, pelo trabalho de Syrjänen et al.<sup>29</sup>, descrevendo a progressão da lesão de condiloma plano para o carcinoma invasor. Dentre os 100 tipos de HPV, o 16 e o 18 são os de maiores índices de predisposição oncogênica. Eles são atraídos para as células epiteliais escamosas de superfícies úmidas, entre elas a mucosa do trato genital e aerodigestivo, além da pele, e podem permanecer durante todo seu ciclo de vida, incluindo a replicação<sup>28</sup>.

O estudo de Patham et al.<sup>30</sup> em 2017 analisou a presença de papiloma esofágico e do HPV através de PCR,

em pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta em 13 anos, sendo encontrados 60 casos de papiloma neste período, e destes, 19 tecidos parafinizados remanescentes da biópsia incisional da lesão realizada no procedimento, foram submetidos a pesquisa do DNA do vírus. 9 apresentavam PCR positivo para o HPV 16. (47,4%)<sup>27</sup>.

Nosso estudo mostrou a presença do HPV no CEC de esôfago em 648 (24,4%) nas 2647 amostras (Tabela 2) de tecidos neoplásicos, detectados através de diferentes técnicas. Essa prevalência tem uma grande variação conforme a localização, com maiores incidências apresentadas em estudos chineses, em que a prevalência do vírus em casos de CEC de esôfago foi em torno de 35%. A metanálise de Ludmir et al.<sup>31</sup> de 2015, demonstrou a mesma diferença geográfica, em especial quando os pacientes envolvidos eram da Ásia, em que a porcentagem de HPV no CEC de esôfago chegava a 38%, em contraponto a estudos envolvendo pacientes da América do Norte, em que o estudo com maior prevalência era de 16,6%<sup>21</sup>. A revisão sistemática realizada por Zhang et al.<sup>32</sup> em 2014, analisou 26 estudos com um total 3026 pacientes com CEC de esôfago provenientes de todas as regiões da China, com avaliação da presença do HPV 16 nos tecidos neoplásicos. Foi demonstrada uma prevalência de 39,7%, com maior predomínio na região sul do país, que apresentou uma prevalência de 47,8%, apesar de apresentar o menor número de casos estudados que em outras regiões<sup>21</sup>.

A metanálise de Guo et al.<sup>33</sup> de 2015, também realizada na China, pesquisou a presença do HPV 18 nos pacientes com CEC de esôfago, envolvendo 2556 pacientes, mostrando que esse subtipo estava presente em 4,1% das lesões<sup>33</sup>.

Em contrapartida, a revisão sistemática de Li et al.<sup>34</sup> de 2013, analisou o remanescente histológico de 8990 casos de CEC de esôfago, submetidos a PCR, sendo constatada a prevalência de 22,2% de DNA do vírus, com predomínio do HPV 16<sup>34</sup>. A importância da alta prevalência da infecção pelo HPV na China encontra-se na grande população do país, associado ao fluxo de emigração e trânsito de seus cidadãos pelo mundo após sua expansão econômica.

Os artigos avaliados em nosso estudo sugerem a forte associação do HPV com a neoplasia maligna esofágica em questão, frente a prevalência do vírus nos estudos e o OR calculado 7 artigos de caso-controle presentes foi de 3,93 (IC:95, 3,83 – 4,02). Deve ser lembrado, que conforme demonstrado na Tabela 1, pacientes infectados pelo HPV também apresentam história hábitos tabágicos e etílicos, o que pode ser um fator de confusão para estabelecê-lo como fator de risco. A revisão sistemática de Li et al.<sup>34</sup> teve como resultado de seu OR 3.32 (IC:95, 2.26–4.87) em 17 artigos avaliados. A metanálise de Syrjänen<sup>29</sup> de 2013, envolvendo 39 estudos para verificar a diferença entre os métodos de detecção do vírus, demonstrou que a presença do vírus não pode ser realmente associada como etiologia da lesão<sup>29</sup>.

A metanálise de Guo et al.<sup>35</sup> de 2016, envolveu 1184 casos de CEC de esôfago, analisando o risco de morte em paciente HPV positivos e negativos, demonstrando que a presença do vírus (risco relativo 0.73, IC95: 0.44–1.21) não tem interferência no prognóstico da neoplasia.<sup>35</sup> Os artigos em que a análise de sobrevida global em 5 anos (Tabela 3) estava presente, não houve diferença entre os pacientes infectados pelo vírus e os não infectados.

## CONCLUSÃO

Os estudos avaliados pela revisão sistemática e pela metanálise que há associação entre o HPV e o câncer de esôfago, em especial em determinadas áreas geográficas, sem este ter maiores influências no prognóstico do paciente. Mais estudos, em essencial, estudos de coorte prospectivo devem ser realizados para detalhar seu papel na oncogênese do CEC do esôfago e assim, estabelecê-lo definitivamente como um fator de risco e assim, edificar estratégias de prevenção.

Os estudos avaliados pela revisão sistemática demonstram que a associação entre o HPV e o câncer de esôfago, em especial em determinadas áreas geográficas, sem maiores influências no prognóstico do paciente. Mais estudos, em essencial, estudos de coorte prospectivo devem ser realizados para detalhar seu papel na oncogênese do CEC do esôfago.

**Participação dos autores:** *Gilberto Mendes Menderico Júnior*: Prof. Dr. – orientador e supervisor do projeto. *Nathalie Gabrielle Gomes Lessa Altieri*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de todo planejamento, concepção, revisão intelectual crítica, análise de dados e confecção do manuscrito até a aprovação final para publicação. *Leticia Pacolla Izique*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de todo planejamento, concepção, revisão intelectual crítica e confecção do manuscrito até a aprovação final para publicação. *Ana Carolina Ferrari Nassar*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de toda análise e interpretação de dados, redação do artigo e responsabilidade pela aprovação final para publicação. *Júlia Royd Costa Salvio*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de toda análise e interpretação de dados, redação do artigo e responsabilidade pela aprovação final para publicação. *Débora de Oliveira Garcia*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de toda análise e interpretação de dados, redação do artigo e responsabilidade pela aprovação final para publicação. *Carolina Isper*: Acadêmica do curso de graduação em Medicina, participou de toda análise e interpretação de dados, redação do artigo e responsabilidade pela aprovação final para publicação.

## REFERÊNCIAS

1. Tiftikçi A, Kutsal E, Altıok E, et al. Analyzing esophageal squamous cell papillomas for the presence of human papilloma virus. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28:176-8. doi: 10.5152/tjg.2017.16636.
2. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de esôfago [atualização 22 out. 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-esofago>.
3. Tustumi F, Kimura CMS, Takeda RH, et al. Fatores prognósticos e análise de sobrevida no carcinoma esofágico. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):138-41. doi: 10.1590/0102-6720201600030003.
4. Cao F, Han H, Zhang F, Wang B, et al. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in northern China. *Scientific World J*. 2014;2014:804738. doi: 10.1155/2014/804738.
5. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D, Gustavsson I, et al. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer* 2006, 6:94. doi: 10.1186/1471-2407-6-94.
6. Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus genomes (type-16, -18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. *IJC* 1993, 2910540211. doi: 10.1002/ijc.2910540211.
7. Kumar R1, Ghosh SK, Verma AK, et al. p16 expression as a surrogate marker for HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma can predict response to neo-adjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(16):7161-5. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.16.7161.
8. Souto Damin AP, Guedes Frazzon AP, de Carvalho Damin D, et al. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the esophagus by auto-nested PCR. *Dis Esophagus*. 2006;19(2):64-8. doi: 10.1111/j.1442-2050.2006.00541.x.
9. Wang WL, Wang YC, Lee CT, et al. The impact of human papillomavirus infection on the survival and treatment response of patients with esophageal cancers. *J Dig Dis*. 2015;16(5):256-63. doi: 10.1111/1751-2980.12236.
10. Mehryar M, Li SY, et al. Prevalence of human papillomavirus in esophageal carcinoma in Tangshan, China. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):2905-2911. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.2905.
11. Türkay DÖ, Vural Ç, et al. Detection of human papillomavirus in esophageal and gastroesophageal junction tumors: A retrospective study by real-time polymerase chain reaction in an institutional experience from Turkey and review of literature. *Pathol Res Pract*. 2016;212(2):77-82. doi: 10.1016/j.prp.2015.10.007.
12. Soheili F, Heidary N, Rahbar M, et al. Human papillomavirus and its clinical relevance in oesophageal squamous cell carcinoma in a Kurdish population in the west of Iran. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Apr;48(4):270-273. doi: 10.3109/23744235.2015.1109134.
13. Prakash Saxena P U, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Singh A, Sharan K. Detection of human papilloma virus in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus planned for definitive chemo-radiotherapy, and a study of their clinical characteristics. *J Can Res Ther* 2016;12:871-5. doi: 10.4103/0973-1482.168971.
14. Costa AM, Tavares Guerreiro Fregnani JH, et al. HPV infection and p53 and p16 expression in esophageal cancer: are they prognostic factors? *Infect Agents Cancer*. 2017;12:54. doi: 10.1186/s13027-017-0163-4.
15. Bahnassy AA, Zekri AR, Abdallah S, El-Shehaby AM, Sherif GM. Human papillomavirus infection in Egyptian esophageal carcinoma: correlation with p53, p21, mdm2, C-erbB2 and impact on survival. *Pathol Int*. 2005;55(2):53-62. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01804.x.
16. Zhang D, Zhang W, Liu E, et al. Human papillomavirus infection increases the chemoradiation response of esophageal squamous cell carcinoma based on P53 mutation. *Radiother Oncol*. 2017;124(1):155-60. doi: 10.1016/j.radonc.2017.06.008.
17. Geßner AL, Borkowetz A, Baier M, et al. Detection of HPV16 in Esophageal Cancer in a High-Incidence Region of Malawi. *Int J Mol Sci*. 2010;19(2):557. doi: 10.3390/ijms19020557.
18. Haeri H, Mardani O, Asadi-Amoli F, et al. Human papilloma virus and esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Med Iran*. 2014;52(3):197-200.
19. Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, et al. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high-risk population. *World J Gastroenterol*. 2005;11(8):1200-3. doi: 10.3748/wjg.v11.i8.1200.
20. Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2080-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0033.
21. Guo F, Liu Y, Wang X, et al. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(5):780-5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1206.
22. Benamouzig R, Pigot F, Quiroga G, et al. Human papillomavirus infection in esophageal squamous-cell carcinoma in western countries. *Int J Cancer*. 1992;50(4):549-52. doi: 10.1002/ijc.2910500409.
23. Talamini G, Capelli P, Zamboni G, et al. Alcohol, smoking and papillomavirus infection as risk factors for esophageal squamous-cell papilloma and esophageal squamous-cell carcinoma in Italy. *Int J Cancer*. 2000;86(6):874-8. doi: 10.1002/ijc.2910500409.
24. Haohua Teng, Xiaojing Li, Xiuping Liu, et al. The absence of human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in East China *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4184-93.
25. Hayedeh Haeri, Mardani O, Asadi-Amoli F, et al. Human

- papilloma virus and esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Med Iran.* 2014;52(3):197-200.
26. Herbster S, Ferraro CT, Koff NK, et al. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett.* 2012; 29; 326(1):52-8. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.018.
27. Dąbrowski A., Kwaśniewski W., Skoczylas T, et al. Incidence of human papilloma virus in esophageal squamous cell carcinoma in patients from the Lublin region. *World J Gastroenterol.* 2012;18(40):5739-44. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5739.
28. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, et al. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol.* 2009;15(25):3142-7. doi: 10.3748/wjg.15.3142.
29. Syrjänen K, Pyrhönen S, Aukee S, et al. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982;5:291-6.
30. Pantham G, Ganesan S, Einstadter D. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. *Dis Esophagus.* 2017;1;30(1):1-5. doi: 10.1111/dote.12475.
31. Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, et al. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(3):287-95. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001.
32. Zhang SK, Guo LW, Chen Q, et al. Prevalence of human papillomavirus 16 in esophageal cancer among the Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. APJCP.* 2014;15(23):10143-9. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10143.
33. Guo LW, Zhang SK, Liu SZ, et al. Human papilloma-virus type-18 prevalence in oesophageal cancer in the Chinese population: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2016;144(3):469-77. doi: 10.1017/S0950268815001703.
34. Li X, Gao C, Yang Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and esophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):270-81. doi: 10.1111/apt.12574.
35. Guo L, Liu S, Zhang S, et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(46):e5318. doi: 10.1097/MD.0000000000005318.

Recebido: 11.07.2020

Aceito: 09.03.2021