

Raiany Santos Carvalho

**Tendência da prevalência de carcinoma de células escamosas de
orofaringe induzidos por HPV (avaliado pela expressão da proteína p16)
em pacientes tratados no Hospital de Câncer de Barretos**

Dissertação de mestrado a ser apresentada ao programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII –Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área do conhecimento: Oncologia

Orientador: Dr^a Ana Carolina de Carvalho

Coorientador: Dr. Ricardo Ribeiro Gama

Barretos – SP

Fevereiro, 2020

Raiany Santos Carvalho

**Tendência da prevalência de carcinoma de células escamosas de
orofaringe induzidos por HPV (avaliado pela expressão da proteína p16)
em pacientes tratados no Hospital de Câncer de Barretos**

Dissertação de mestrado a ser apresentada ao programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII –Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área do conhecimento: Oncologia

Orientador: Dr^a Ana Carolina de Carvalho

Coorientador: Dr. Ricardo Ribeiro Gama

Barretos – SP

Fevereiro, 2020

C331t Carvalho, Raiany Santos.

Tendência da prevalência de carcinoma de células escamosas de orofaringe induzidos por HPV (avaliado pela expressão da proteína p16) em pacientes tratados no Hospital de Câncer de Barretos. / Raiany Santos Carvalho. - Barretos, SP - 2020.

91 f. : il.

Orientadora: Ana Carolina de Carvalho.

Coorientador: Ricardo Ribeiro Gama.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2020.

1. Neoplasias. 2. Orofaringe. 3. HPV. 4. Carcinoma escamocelular. 5. Prevalência. 6. Tendência. I. Autor. II. Carvalho, Ana Carolina de. III. Gama, Ricardo Ribeiro. IV. Título.

CDD 616.994

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Raiany Santos Carvalho

Tendência da prevalência de carcinoma de células escamosas de orofaringe induzidos por HPV (avaliado pela expressão da proteína p16) em pacientes tratados no Hospital de Câncer de Barretos.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Amor de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 06/03/2020

Banca Examinadora:

Dr. Vinicius de Lima Vazquez

Fundação Pio XII - Hospital de Amor de Barretos.

Dra. Maria Paula Curado

Fundação Antônio Prudente, Centro Internacional de Pesquisa e Ensino.

Dra. Ana Carolina de Carvalho Peters

Orientadora

Dr. Ricardo dos Reis

Presidente da Banca

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio do Conselho Nacional de desenvolvimento científico e tecnológico (CNPQ) através de Auxílio à Pesquisa – Regular (processo número 445053/2014-3). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão do CNPQ.

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

*Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até aqui. Aos meus **pais** Rogério e Maria Elizabeth (In memorian), aos meus **pais** Fernando e Silvana por todo apoio, amor e carinho. Ao meu marido Ronny por estar sempre a meu lado. Eu amo vocês.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela sabedoria dada e por ter me sustentado até aqui, a ti toda a glória.

Como posso expressar a alegria que sinto por você ter me dado a oportunidade de ser sua orientanda? Dizer que você é simplesmente sensacional e incrível, que é uma das pessoas mais inteligentes e capazes que eu conheço? Dizer o quanto me orgulho por ter sido orientada por alguém que prefere ser chamada de Carolzinha? Sem dúvida tudo isso é verdade, mas certamente prefiro dizer que simplesmente não tenho uma orientadora, mas uma amiga. Qual a maior lição que aprendi com você? São virgulas e não pontos Rai! Mas agora já entendi, são virgulas pois não terá ponto final jamais. Obrigada!

Agradeço a minha amiga e irmãzinha científica Laís por todo companheirismo e carinho que teve comigo durante essa jornada. Se foi difícil essa jornada? Certamente com você foi mais fácil, te levarei comigo sempre minha amiga.

Ao Prof. Dr. André Carvalho Lopes, por compartilhar comigo um pouco da sua imensa sabedoria e mesmo de longe ter disponibilidade de acompanhar todo meu trabalho, a você minha eterna gratidão.

Ao meu querido coorientador Dr. Ricardo Ribeiro Gama, por toda sua amizade e colaboração em meu trabalho, só tenho a te agradecer.

Aos meus grandes amigos Dr. Renato Capuzzo, Dra. Fernanda Marsico e Dr. Rafael Cardos Pires por todas as sábias discussões e sua grande contribuição em meu trabalho.

Às alunas de Iniciação científica, Isabela, Jessica e Maria Thereza, por todo empenho, esse trabalho é nosso!

Ao meu amigo Marcel, pelo apoio e disponibilidade sempre.

Às minhas amigas Rafaela e Alessandra por sempre estarem comigo e terem toda a paciência do mundo.

Aos meus pais Rogerio e Elizabete, que levarei comigo pela eternidade, que tenho certeza que me amam e estão sempre cuidando de mim, amarei vocês eternamente.

Ao meus pais e padrinhos Fernandes e Silvana, por me amarem, apoiarem e cuidarem de mim, por me ajudarem a escrever tantas páginas da minha história, sou imensamente grata á vocês por tudo que sou amo vocês.

Ao meu marido Ronny, nem sei como agradecer por ter você comigo, obrigada pela paciência e incentivo, amo você.

Aos meus irmãos queridos, Rodolpho, Vinicius, Gabriela, Anderson e Luis Felipe e a toda minha família que direta ou indiretamente me apoiarem sempre. Aos meus amigos e amigas do CPOM pelas conversas e incentivo sempre.

Ao Hospital de Câncer de Barretos, em especial a Pós Graduação, por todo profissionalismo e atenção, ao NEB (Núcleo Epidemiologia e Bioestatística) por todos os atendimentos e ensinamentos, ao EPIT (Escritório de Projetos e inovação tecnológica) pelo serviço prestado com tanta competência sempre, ao NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador), especialmente Nap Cabeça e Pescoço (Gisele, Gustavo e Thais) por todo apoio, carinho, amizade e incentivo, á biblioteca Martins e Milene pela disponibilidade sempre, á patologia especialmente a Patricia, Alessandra, Fabiana e a Dra. Gisele Caravina, por

toda ajuda e paciência, ao SAME por toda ajuda e disponibilidade, ao RHC (Registro Hospitalar de Câncer) pelo apoio e carinho.

À melhor equipe multidisciplinar de tumores da cabeça e pescoço do mundo, (radioterapia, oncologia clínica e enfermagem).

Ao departamento de Cirurgia de cabeça e pescoço, Dr. Carlos Roberto, DR. Domingos Boldrini, Dr. Renato de Castro Capuzzo e Dr. Ricardo Ribeiro Gama e todos os residentes.

Ao grupo mais que especial de Pesquisa em Tumores da Cabeça e Pescoço, por todas as reuniões de puro conhecimento, vocês são fantásticos!

Enfim, agradeço a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para realizar mais um sonho na minha vida.

Obrigada!!

“Sonhos determinam o que você quer.
Ação determina o que você conquista”

Aldo Novak

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço	1
1.2	Fatores de risco	2
1.3	Tumores da orofaringe e sua associação com o HPV	4
1.4	Tratamento e prognóstico para tumores da orofaringe	5
1.5	Prevalência de tumores de orofaringe induzidos por HPV no mundo e no Brasil	7
1.6	Métodos de detecção de HPV em tumores de cabeça e pescoço	11
2	JUSTIFICATIVA	13
3	OBJETIVOS	15
3.1	Objetivo Geral:	15
3.2	Objetivos Específicos:	15
4	MATERIAIS E MÉTODOS	16
4.1	Delineamento do estudo	16
4.2	População do estudo e critérios de inclusão e exclusão	16
4.3	Seleção dos Pacientes	17
4.4	Exames de imunohistoquímica para p16	18
4.5	Análises Estatísticas	18
5	RESULTADOS	20
5.1	Descrição metodológica da inclusão dos casos	20
5.2	Prevalência de casos HPV positivos e HPV negativos	21
5.3	Distribuição geográfica dos pacientes HPV positivo e HPV negativo	23
5.4	Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas da população de estudo	25
5.5	Análise da associação entre status de HPV e características sociodemográficas	28
5.6	Análise da associação entre status de HPV e características clínicas.	29
5.7	Análise do impacto das variáveis sociodemográficas e clínicas no status de HPV	31
5.8	Análise da sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo	33
5.9	Descrição da sobrevida global estratificada por tabagismo e status de HPV	41
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXOS	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lâminas corada por imunohistoquímica p16.....	18
Figura 2 - Motivos das exclusões da população do estudo.....	20
Figura 3 - Resultado da análise de prevalência de tumores associados ao HPV pelo teste de IHQ-P16 em 792 pacientes com CEC de orofaringe	21
Figura 4 - Tendência da prevalência de casos HPV positivo no Hospital de Câncer de Barretos de 2008 a 2018 (APC Variação anual percentual)	22
Figura 5 - Tendência da prevalência de casos HPV negativo no Hospital de Câncer de Barretos de 2008 a 2018 (APC Variação anual percentual)	22
Figura 6- Procedência dos pacientes com tumor de orofaringe HPV positivo e HPV negativo por região do Brasil. As cores do mapa representam a concentração de casos por região, quanto mais escura a cor maior o número de casos. O gráfico de pizza representa a proporção de casos positivos (em azul) e a proporção de casos negativos (em vermelho).....	24
Figura 7 - Sobrevida global estratificada pelo status de HPV	33
Figura 8 - Sobrevida global estratificada por tabagismo	34
Figura 9 - Sobrevida global estratificada por etilismo	34
Figura 10 - Sobrevida global estratificada pela idade (mediana 59 anos)	35
Figura 11 - Sobrevida global estratificada pelo nível de escolaridade.....	36
Figura 12 - Sobrevida global estratificada pelo estadiamento agrupado	36
Figura 13 - Sobrevida global estratificada pelo ECOG	37
Figura 14 - Sobrevida global estratificada pela etnia	38
Figura 15 - Sobrevida global estratificada pelo gênero	38
Figura 16 - Algoritmo de classificação dos pacientes de acordo com a sobrevida global estratificada por HPV e status de tabagismo.....	41
Figura 17 - Sobrevida global estratificada por HPV e status de tabagismo	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativa da incidência de tumores de cabeça e pescoço no mundo e no Brasil e número de casos diagnosticado em 2018 no Hospital de Câncer de Barretos..	2
Tabela 2 - Sumário de dados de incidência de tumores de orofaringe e sua relação com o status de HPV em diferentes regiões do mundo	9
Tabela 3 - Resumo dos dados obtidos através de nossa revisão da literatura quanto a prevalência de tumores da orofaringe HPV induzidos	10
Tabela 4 - Número de casos diagnosticados com CEC de orofaringe por ano, de acordo com o gênero	23
Tabela 5 - Associação da região de procedência dos pacientes com tumores da orofaringe com status de HPV	25
Tabela 6- Análise do impacto da variável região na positividade para HPV	25
Tabela 7 - Descrição das variáveis sociodemográficas dos casos de CEC de orofaringe incluídos no estudo	26
Tabela 8 - Descrição das variáveis clínicas dos casos de CEC incluídos no estudo....	27
Tabela 9 - Análise de associação das características sociodemográficas com o status de HPV	29
Tabela 10 - Análise da associação das características clínicas com o status de HPV.	31
Tabela 11 - Análise do impacto das variáveis sociodemográficas na positividade para HPV (multivariada)	32
Tabela 12 - Análise da sobrevida global em 1 ano, 3 anos em 5 anos dos pacientes incluídos no estudo de acordo com status de HPV, tabagismo, etilismo, idade, gênero, etnia, nível de escolaridade, estadiamento agrupado e ECOG.....	39
Tabela 13 - Dados referentes à análise do Hazard Ratio (HR) para sobrevida dos casos avaliados neste estudo (multivariada)	40

Lista de abreviaturas

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Anual Percent Change
CAP	College of American Pathologists
CEC	Carcinoma Escamocelular
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
EBV	Epstein-Bar Vírus
ECOG	Eastern Cooperative Oncologic Group
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
HPV	Papiloma vírus humano
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
IHQ	imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OR	Odds Ratio
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RB	Proteína Retinoblastoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
REDCAP	Research Eletronic Data Capture
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SG	Sobrevida global
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SISONC	
O	Sistema de Gestão Oncológica
SPSS	IBM SPSS Statistics V21.0, USA
SOE	Sem Outras Especificações
TNM	Classificação de tumores malignos

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
=	Igual

RESUMO

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço é a oitava neoplasia mais comum no mundo, sendo que a orofaringe é um dos sítios mais acometidos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são tabagismo, etilismo e infecção persistente por variantes de alto risco do papiloma vírus humano (HPV). Nas últimas décadas tem havido uma mudança na incidência de tumores nos diferentes sítios de acometimento da doença, com um aumento no número de casos de orofaringe e uma diminuição nos demais sítios da doença. Esta mudança tem se justificado pela diminuição do tabagismo e etilismo e um aumento de infecções por HPV. Em muitos países já se tem confirmação dessa nova tendência enquanto no Brasil os estudos sobre o tema ainda são escassos. Além disso, vários estudos já demonstraram que o HPV pode ser usado como fator prognóstico favorável e independente nos tumores da orofaringe. **Objetivo:** Avaliar a tendência e prevalência de câncer de orofaringe positivo para HPV em um hospital de referência no Brasil. Além disso, descrever os fatores clínicos e demográficos associados à infecção e o impacto do status de HPV na sobrevivência global dos pacientes. **Metodologia:** O status de infecção por HPV foi avaliado em todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma escamocelular (CEC) de orofaringe nos anos de 2008 a 2018 através de exame de imunohistoquímica para p16. Posteriormente, uma análise da prevalência de tumores HPV positivos neste período e de tendência temporal desta prevalência foi realizada. Finalmente, a associação entre o status de infecção por HPV e dados clínicos e demográficos foi avaliada.

Resultados: Um total de 797 pacientes foram incluídos no estudo e a prevalência encontrada de tumores associados ao HPV no período (de janeiro de 2008 a dezembro de 2018) foi de 20,5%. Observou-se uma tendência de aumento de casos HPV-relacionados ao longo dos anos (APC=12,87) e proporcionalmente uma maior prevalência de casos positivos entre as mulheres e em pacientes mais jovens. As variáveis escolaridade, região de procedência, tabagismo, sub-localização da orofaringe, estadiamento T e estadiamento N também mostraram significância estatística com o status do HPV; e, numa análise multivariada, as variáveis gênero, escolaridade, tabagismo, sub-localização e estadiamento mostraram ter um impacto significativo, aumentando as chances do paciente ser HPV-positivo. A sobrevida global também foi avaliada, mostrando que há diferença na sobrevida considerando o status de HPV (SG em 5 anos HPV-positivo: 47,9% versus HPV-negativo: 22,0%; p-valor = 0,0001), gênero, região de procedência, idade, nível de escolaridade, etilismo, tabagismo, sub-localização do tumor primário, T, N, estadiamento agrupado e ECOG. **Conclusão:** Encontramos uma prevalência significativa de tumores induzidos por HPV (20,6%) e maior do que a encontrada na maioria dos estudos brasileiros. Além disso, observamos um aumento no número de casos positivos (APC=12,87), como já descrito previamente em diferentes estudos em outras populações no mundo. Diferenças entre os tumores HPV positivos e negativos quanto a características sociodemográficas e clínicas também foram evidenciadas. Além disso, a sobrevida de pacientes que tiveram tumores induzidos por HPV mostrou-se muito superior em relação aos pacientes com tumores negativos para HPV. Estes resultados mostraram pela primeira vez em nosso hospital a diferença no

perfil dos pacientes HPV positivos e HPV negativos, assim como variáveis que influenciam diretamente no prognóstico desses pacientes. Além de demonstrar que em nossa população de estudo é real a tendência de aumento dos tumores induzidos por HPV, assim como já visto em vários países. Essas informações podem contribuir diretamente para melhor classificação e manejo dos pacientes tratados em nosso serviço assim como auxiliar em estratégias de prevenção.

Palavras chave : Tumores da cabeça e pescoço, Carcinoma da orofaringe , Papiloma virus humano (HPV)prevalencia e sobrevida.

Abstract

Introduction: Head and neck cancer is the eighth most common cancer in the world, and the oropharynx is one of the most affected sites. The main risk factors for the development of the disease are smoking, alcohol consumption and persistent infection by high-risk variants of the human papillomavirus (HPV). In the last decades there has been a change in the incidence of tumors in the different sites of the disease, with an increase in the number of oropharyngeal cases and a decrease in the other sites of the disease. This change has been justified by the decrease in smoking and alcohol consumption and an increase in HPV infections. In many countries, this new trend is already confirmed, while studies on the subject in Brazil are still scarce. In addition, several studies have already shown that HPV can be used as a favorable and independent prognostic factor in oropharyngeal tumors.

Objective: To evaluate the trend and prevalence of HPV-positive oropharyngeal cancer in a reference hospital in Brazil. In addition, to describe the clinical and demographic factors associated with the infection and the impact of HPV status on the overall survival of patients. **Methodology:** HPV infection status was assessed in all patients diagnosed with oropharyngeal squamous cell carcinoma (SCC) between 2008 and 2018 through immunohistochemistry for p16. Subsequently, an analysis of the prevalence of HPV positive tumors in this period and the temporal trend of this prevalence was performed. Finally, the association between HPV infection status and clinical and demographic data was assessed. **Results:** A total of 797 patients were included in the study and the prevalence found of HPV-associated tumors in the period (from January 2008 to December 2018) was 20.5%. There was an

increasing trend over the years (APC = 12.87) and proportionally a higher prevalence of positive cases among women and in younger patients. The variables education, region of origin, smoking, sub-localization of the oropharynx, T and N staging also showed statistical significance with the status of HPV. In addition, a multivariate analysis, the variables gender, education, smoking, sub-location and staging were shown to have a significant impact, increasing the chances of the patient being HPV positive. Overall survival was also evaluated, showing that there is a difference in survival considering HPV status (SG in 5 years HPV-positive: 47.9% versus HPV-negative: 22.0%; p- value = 0.0001), gender, region of origin, age, education level, alcoholism, smoking, sub-localization of the primary tumor, T, N and clinical staging and ECOG.

Conclusion: We found a significant prevalence of tumors induced by HPV (20.6%) and higher than that found in most Brazilian studies. In addition, we observed an increase in the number of positive cases (APC = 12.87), as previously described in different studies in other populations in the world. Differences between HPV positive and negative tumors in terms of sociodemographic and clinical characteristics were also evident. In addition, the survival of patients who had HPV induced tumors was much higher than that of patients with HPV negative tumors. These results showed, for the first time in our hospital, the difference in the profile of HPV positive and HPV negative patients, as well as variables that directly influence the prognosis of these patients. In addition to demonstrating that in our study population there is a real trend for HPV-induced tumors to increase, as seen in several countries. This information can directly contribute to better classification and management of patients treated at our service as well as assist in prevention strategies.

Key words: Head and neck cancers, Oropharyngeal squamous cell carcinomas, human papillomavirus (HPV), prevalence and survival.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço

Os tumores de cabeça e pescoço englobam um grupo heterogêneo de neoplasias que acometem a mucosa que recobre todo o trato aerodigestivo superior. Anatomicamente, estes tumores acometem os seguintes sítios: a cavidade oral, a faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) e a laringe. O carcinoma escamocelular (CEC) é o subtipo histológico mais comum, ocorrendo em 90% dos casos ¹.

O câncer de cabeça e pescoço é a oitava neoplasia mais comum no mundo (Tabela 1) com estimativas mundiais para 2018 de aproximadamente 830.000 novos casos e 430.000 mortes ². Segundo Shield e colaboradores, 529.500 casos de tumores da cabeça e pescoço foram diagnosticados em 2012, sendo 29,2% dos casos em mulheres e 70,8% em homens. O estudo também prevê um aumento de 62% no número de casos até 2035 ³.

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou para 2020, mais de 22 mil casos de tumores de cabeça e pescoço, ocupando a 4^a posição entre os homens e 11^a entre as mulheres ⁴ (Tabela 1). Em Barretos, o Registro Hospitalar de Câncer de Barretos (RHC) registrou em 2018 um total de 407 novos casos de tumores nos diferentes sítios da cabeça e pescoço, colocando estes tumores na 6^a posição entre os tumores com maior número de novos casos diagnosticados em 2018 (Tabela 1).

Tabela 1 - Estimativa da incidência de tumores de cabeça e pescoço no mundo e no Brasil e número de casos diagnosticado em 2018 no Hospital de Câncer de Barretos.

*

Topografia	Mundial (2018)	Brasil (2020)	Hospital de Câncer de Barretos (2018)
Cavidade oral	354.864	15.810	167
Laringe	177.422	7.650	78
Nasofaringe	129.079	*	26
Orofaringe	92.887	*	116
Hipofaringe	80.608	*	18
TOTAL	834.860	22.840	407

O sítio da nasofaringe, orofaringe e hipofaringe são agrupados nos demais sítios da cabeça e pescoço. Fonte: Globocan 2018, Inca 2020, Registro Hospitalar de Câncer de Barretos 2018.

Um trabalho realizado por Perdomo e colaboradores descreveu a distribuição geográfica e a tendência temporal em incidência e mortalidade destes tumores na América do Sul e Central e encontrou que o Brasil apresentou as maiores taxas de incidência de tumores na cavidade oral e faringe entre 2003 e 2007 com quase 12.000 casos, seguido por Cuba e Guiana Francesa ⁵.

1.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dos tumores de cabeça e pescoço são o tabagismo e o etilismo, atuando também de forma sinérgica, o que aumenta o risco de desenvolvimento da doença em até 40 vezes quando há um consumo acentuado ⁶. Estudos epidemiológicos também trazem como fator de risco uma dieta pobre em vitamina A e ferro, assim como algumas síndromes como é o caso da Síndrome de Plummer-Vinson, Li- Fraumeni, Síndrome Bloom e Anemia de Fanconi ^{6, 7}.

Após anos de esforços com programas antitabagismo, o número de fumantes reduziu consideravelmente nos Estados Unidos e como consequência os tumores fortemente associados ao tabaco, como é o caso dos tumores da cabeça e pescoço, também tiveram uma progressiva diminuição em sua incidência. No entanto, na topografia da orofaringe, essa diminuição não foi vista, levando a busca por outros fatores de risco^{7,8}.

Mais recentemente, dois vírus foram associados ao câncer de cabeça e pescoço: o vírus Epstein-Bar (EBV) para o sítio da nasofaringe, e o vírus do papiloma humano (HPV) para o sítio da orofaringe, afetando principalmente as sub-localizações tonsila palatina e base da língua ⁹.

Estudos como o de De Souza e colaboradores e Gillison e colaboradores, já destacaram a grande relação dos tumores induzidos por HPV e o comportamento sexual, especialmente a prática de sexo oral, tal como o número de parceiros sexuais durante a vida^{10, 11}. Um estudo realizado nos Estados Unidos com 5.579 participantes, com idades entre 14 e 69 anos, demonstrou que a presença de HPV oral era aumentada em cerca de 8 vezes em pessoas que relataram maior número de parceiros sexuais (mais de 20 parceiros em toda a vida). Além disso, os tabagistas tiveram maior risco de contaminação por HPV, indicando que além do tabagismo ser um fator de risco para os tumores HPV negativos, também pode influenciar no aparecimento de tumores induzidos por HPV. (Gillison,2012)

1.3 Tumores da orofaringe e sua associação com o HPV

Tumores de orofaringe HPV positivos estão fortemente associados ao comportamento social consistente com a forma predominante de transmissão do HPV via contato sexual ¹¹.

Dentre os HPV de alto-risco, a infecção pelo HPV-16 tem se mostrado a mais prevalente na maior parte das regiões do mundo ¹²⁻¹⁴, sendo comumente encontrado em 87-90% dos tumores de orofaringe HPV-positivos ^{15, 16}. Uma revisão realizada por Stein e colaboradores classifica os subtipos de alto-risco HPV 18 e HPV 33 como segundo e terceiro lugar em prevalência, com taxas de 13% e 1,4% respectivamente¹⁷.

Tumores de orofaringe HPV positivos e HPV negativos apresentam uma série de diferenças biológicas, clínicas e sociodemográficas. Epidemiologicamente, os tumores induzidos por HPV acometem principalmente homens brancos, jovens e com maior nível de escolaridade e social, sem história de tabagismo ou com baixa carga tabágica ¹⁸. Clinicamente, tendem a acometer a base da língua e tonsila palatinas, com tumores primários menores, enquanto há um grande acometimento da cadeia linfática e um maior aparecimento de linfonodomegalias de aspecto cístico ¹⁹.

Já os pacientes com tumores negativos para associação com o HPV apresentam frequentemente história de tabagismo e etilismo, tem idade mais elevada e menor nível de escolaridade. Em relação às características clínicas, não há uma sub-localização de predileção para o acometimento de tumores ²⁰.

1.4 Tratamento e prognóstico para tumores da orofaringe

O tratamento padrão para os tumores de orofaringe envolve multimodalidades terapêuticas incluindo radioterapia e quimioterapia como primeira escolha²¹. Muitos estudos demonstraram que a adição de quimioterapia concomitante à radioterapia resulta em melhorias modestas na sobrevivência²². No entanto, esquemas de terapia multimodal mais intensos resultam em maior incidência de toxicidades agudas e tardias graves²³. Isso tem gerado interesse no desenvolvimento de novos esquemas terapêuticos que minimizem toxicidade, mantendo ainda o controle da doença²⁴.

A cirurgia continua tendo papel fundamental no tratamento desses tumores, principalmente em ressecções de tumores iniciais e em casos de doença residual após falha do primeiro tratamento avaliada pelo critério RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), ou na recorrência de doença²⁵.

O status de HPV em tumores de orofaringe pode ser utilizado como fator prognóstico independente e, apesar da apresentação nodal ser mais agressiva para os tumores positivos para HPV, o prognóstico mostra-se mais favorável quando submetidos ao mesmo regime de tratamento^{26, 27}. Diversos estudos já demonstraram a superioridade da resposta, controle locorregional e sobrevida global dos pacientes positivos em relação aos negativos para associação ao HPV¹⁹.

Alguns estudos relatam que nos sítios tumorais fortemente associados ao HPV, como as amígdalas, tem havido uma considerável diminuição na mortalidade, enquanto que nos sítios apenas potencialmente associados, como a cavidade oral, tem sido observada apenas uma diminuição moderada da

mortalidade ²⁸. No entanto, em um subgrupo de pacientes HPV positivos e tabagistas, o efeito sinérgico destes dois fatores parece ter um impacto negativo no prognóstico ²⁹.

O estudo de Ang e colaboradores realizou uma análise retrospectiva associando o status de HPV e a sobrevida de 433 pacientes com tumores de orofaringe: 63,8% dos pacientes eram positivos para HPV e apresentaram uma maior sobrevida global. Em seguida, os pacientes foram classificados em diferentes níveis de risco de morte de acordo com 4 fatores: o status de HPV, tabagismo, estadió T e estadió N. De modo geral, a estratificação em grupos foi feita em (1) baixo risco: tumores HPV-positivos de pacientes com baixa exposição ao tabaco, e tumores HPV-positivos em pacientes tabagistas com estadió N0 a N2a; (2) risco intermediário: tumores HPV-positivos de pacientes tabagistas com estadió N2b a N3, e tumores HPV-negativos de pacientes com baixa exposição ao tabaco e estadió T<4; e (3) alto risco: tumores HPV-negativos de pacientes com baixa exposição ao tabaco e estadió T4, e tumores HPV-negativos de pacientes tabagistas. A sobrevida global em três anos destes diferentes grupos foi de 93%, 70,8% e 46,2%, respectivamente ²⁶.

Como vários estudos já demonstraram um melhor prognóstico e um melhor perfil de resposta ao tratamento para os casos HPV positivos, ensaios clínicos estão sendo realizados na tentativa de de-intensificar o tratamento deste grupo de pacientes. Porém, um estudo de Gillison e colaboradores comparou o uso de cisplatina ou cetuximab (segunda linha de quimioterapia para tumores de cabeça e pescoço) para tumores HPV positivos, e o resultado observado foi aquém das expectativas, demonstrando que, mesmo nesse grupo, o clássico tratamento com cisplatina ainda é superior ³⁰. Outros estudos

avaliaram a diminuição e alteração de esquemas na radioterapia, como é o caso do estudo NRG-HN002, que diminuiu a dose total de radioterapia para os tumores com associação positiva para HPV, mas também teve um resultado negativo na tentativa de de-intensificação de tratamento ³¹.

O advento da imunoterapia tem trazido benefícios significativos no cenário do tratamento desses tumores, com uma melhor sobrevida e menores toxicidades, e será forte aliado no auxílio a de-intensificação de tratamentos baseados em radioterapia e quimioterapia²⁴. Além disso, esta modalidade terapêutica já foi liberada para o tratamento de doenças recorrentes e metastáticas mostrando respostas duradouras principalmente no cenário da doença resistente à platina³².

1.5 Prevalência de tumores de orofaringe induzidos por HPV no mundo e no Brasil

Durante a década passada uma importante mudança no sítio primário dos tumores de cabeça e pescoço foi evidenciada, com um significativo aumento do acometimento por tumores da orofaringe, enquanto percebeu-se uma gradativa diminuição do acometimento em hipofaringe, laringe e cavidade oral. A explicação encontrada para esta mudança é a diminuição do uso de álcool e tabaco em certas regiões, enquanto houve um aumento na exposição ao vírus do HPV via contato sexual³³.

Dados populacionais recentes indicam um aumento significativo na incidência de tumores na orofaringe entre 1983 e 2002, predominantemente em países economicamente desenvolvidos³⁴. Outro trabalho que avaliou a prevalência de casos de tumor de orofaringe HPV positivos nos EUA, observou um aumento de 225% da incidência destes casos entre 1988 e 2004, enquanto

que a incidência de casos HPV-negativos diminuiu em 50% no mesmo período³⁵.

Um estudo realizado na Dinamarca com 20.925 casos em um período de 1977 a 2012 também revelou um significativo aumento de 48% no número de casos de tumores de cabeça e pescoço principalmente nos sítios fortemente e potencialmente associados ao HPV, e uma diminuição na idade dos pacientes ao diagnóstico³⁶. No Reino Unido, um estudo recente demonstrou um aumento de 100% no número de casos de tumores de orofaringe entre 2002 e 2011. No entanto, a prevalência de casos HPV-positivos não mudou significativamente, estando ao redor de 50% por todo o período e sugerindo que o aumento no número de casos não parece estar relacionado à infecção pelo HPV³⁷.

Outro estudo realizado com dados de dez registros hospitalares da Itália no período de 1988 a 2012, com um total de 28.295 casos, demonstrou uma tendência decrescente na incidência dos tumores de cabeça e pescoço não relacionados ao HPV (laringe, hipofaringe e cavidade oral) e uma tendência crescente em tumores relacionados ao HPV (orofaringe); entretanto, ao estratificar os casos entre homens e mulheres, o aumento foi atribuído ao grupo das mulheres (16,5%), e a explicação para tal aumento seria a mudança do comportamento sexual das mulheres desencadeada pela revolução sexual na década de 60 que teve um maior impacto na Itália a partir da década de 70. No grupo dos homens a tendência se mostrou estável³⁸.

A Tabela 2 sumariza alguns destes achados.

Tabela 2 - Sumário de dados de incidência de tumores de orofaringe e sua relação com o status de HPV em diferentes regiões do mundo.

Autor	Ano	Aumento do número de tumores da orofaringe	País	Relação HPV
Chaturvedi et al. ³⁴	1988-2004	225,0%	Estados Unidos	Sim
Fakhry et al. ³⁹	1977-2010	48,0%	Dinamarca	Sim
Rizzo et al. ³⁸	1988-2012	16,5%	Itália	Sim
Schache et al. ³⁷	2002-2011	100,0%	Reino Unido	Não

Um artigo explorou diferentes bancos de dados populacionais do país e relatou que os tumores de orofaringe representaram 39% (20.222) dos casos de câncer de cabeça e pescoço no Brasil entre 2000 e 2010, com taxas estáveis nos diferentes períodos avaliados. No entanto, o estudo também relata um pequeno número de bancos de dados populacionais de registro de câncer no país com dados atualizados, o que demonstra a possibilidade de que estes números sejam subestimados ⁴⁰.

Dados sobre a prevalência de infecções pelo vírus HPV associadas a tumores de cabeça e pescoço na América do Sul e Central são escassos, com poucos trabalhos que avaliaram um número reduzido de casos, não necessariamente restritos à orofaringe, muitos com viés de seleção e utilizando diferentes metodologias para detecção do HPV ⁴¹, o que limita tentativas de comparação. A prevalência de HPV em tumores de cabeça e pescoço foi avaliada em 3 estudos caso-controle na América Latina (Argentina, Brasil e Cuba) com taxas de positividade variando entre 3,1 e 3,9% ^{37, 42-44}, significativamente inferiores aos números observados na Europa e América do Norte (entre 64,0% e 72,7%) ^{10, 35, 45}.

Uma revisão da literatura foi realizada neste trabalho e foram encontrados apenas 11 estudos que analisaram a prevalência de HPV em CEC de orofaringe em nossa população. No total, 764 casos de carcinomas de

orofaringe foram testados e uma positividade para HPV variando entre 0,0% e 59,1% foi observada (Tabela 3).

Alguns destes estudos mais representativos estão descritos a seguir.

Tabela 3 - Resumo dos dados obtidos através de nossa revisão da literatura quanto a prevalência de tumores da orofaringe HPV induzidos

Autor	Ano	Método de detecção de HPV	N total	Casos positivos para HPV	Frequência de casos positivos%
Cordeiro-Silva et al ⁴⁶ .	2012	PCR	4	0/4	0,0%
Cortezzi et al ⁴⁷ .	2004	PCR	21	3/21	14,2%
Anantharama et al ⁴⁸ .	2017	PCR/P16	171	7/171	4,1%
Souza et al ⁴⁹ .	2017	PCR/P16	163	7/163	4,1%
Petito et. al ⁵⁰ .	2016	PCR	43	11/43	25,5%
Pinã et al ⁵¹ .	2016	p16/ISH	13	4/13	3,1%
Lopez et al ⁴⁴ .	2014	PCR	85	6/85	3,5%
Cantarutti et al ⁵² .	2014	p16	13	0/13	0,0%
Miguel et al ⁵³ .	1998	PCR	11	3/11	27,2%
De Carvalho et al ⁵⁴ .	2018	p16	25	5/25	25,0%
De Cicco et al ⁵⁵ .	2019	p16/PCR	215	127/215	59,1%
Carvalho et al.	2020	p16	792	163/792	20,6%

Um estudo brasileiro avaliou 1.093 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, sendo 252 (10,5%) de orofaringe, e demonstrou uma prevalência de 6,6% de casos HPV positivos, sendo 3,5% destes em orofaringe. As mulheres com 50 anos ou menos, não tabagistas e não etilistas, representaram uma maior porcentagem quanto ao acometimento de tumores da orofaringe com associação com HPV⁴⁴.

Em relação aos dados de prevalência de HPV específicos para tumores de orofaringe, um estudo realizado por Anantharaman e colaboradores sobre heterogeneidade geográfica na prevalência do HPV incluiu 533 tumores de orofaringe, sendo 171 de pacientes brasileiros. Os dados mostraram que nos Estados Unidos a prevalência se aproximou a 60% e na Europa foi de cerca de 30%, enquanto no Brasil a prevalência foi de apenas 4%⁴⁹.

Um recente estudo realizado com amostras de tumores da orofaringe de 215 pacientes brasileiros mostrou uma prevalência de associação ao HPV de 59,1%, com taxas bem superiores quando comparadas às encontradas em estudos anteriores no Brasil.⁵⁵ Os autores deste estudo justificam a alta prevalência pelo fato do estudo ter sido conduzido em um hospital de caráter privado, já que é sabido que a situação socioeconômica está diretamente ligada a maior frequência de tumores HPV induzidos ⁵⁵.

Não existe, até onde sabemos, nenhum estudo que tenha avaliado a taxa de prevalência de HPV em amostras de tumor de orofaringe em um grande número de pacientes e com metodologia bem estabelecida para identificação e classificação da infecção por HPV.

1.6 Métodos de detecção de HPV em tumores de cabeça e pescoço

Com o aumento das taxas de tumores de orofaringe HPV-positivos, e considerando-se sua grande importância na determinação do prognóstico, e até mesmo na indicação de pacientes candidatos a ensaios clínicos, há uma premente necessidade de se implementar exames de detecção na rotina dos serviços de patologia.

O *College of American Pathologists* (CAP), passou a recomendar, a partir de um consenso entre patologistas com experiência em tumores de cabeça e pescoço, o uso de imunohistoquímica (IHQ) para detecção da proteína p16 (IHQ-p16) como técnica indireta para confirmação da presença de HPV em tecido tumoral⁵⁶. A publicação escolhe este método como a opção mais adequada, graças a sua reprodutibilidade e sua excelente eficácia em

tecidos tumorais pequenos como biópsias, quando comparado a outras técnicas frequentemente utilizadas como PCR e hibridização *in situ*⁵⁶.

A p16 é uma proteína supressora, que inibe a fosforilação dependente de CDK4 e CDK6 da proteína do retinoblastoma (pRB), necessária para a progressão do ciclo celular. A perda da expressão de p16 é um evento comum em tumores de cabeça e pescoço HPV-negativos através de deleção homozigótica, metilação e mutações⁵⁷. Em amostras HPV-positivas, com vírus transcricionalmente ativos, a oncoproteína E7 se liga à proteína do retinoblastoma e causa sua degradação. Na ausência de pRB, as células tumorais podem se dividir mesmo na presença da proteína p16, que se acumula na célula, e cuja alta concentração pode ser detectada por IHQ⁵⁸⁻⁶⁰.

O teste imuno-histoquímico para detecção da proteína p16 além de ser a opção mais custo-efetiva para detecção da atividade viral, é de fácil realização e interpretação⁶¹. Ainda assim, é uma técnica extremamente sensível e de grande reprodutibilidade, com 93% de concordância com a hibridização *in situ* e 100% de concordância com expressão de mRNA das oncoproteínas E6/E7^{62, 63}.

A 8ª edição do TNM (Classificação de tumores malignos) da AJCC (American Joint Committee on Cancer) traz a nova divisão para tumores de orofaringe entre tumores HPV-positivos e HPV-negativos, e considera a imunohistoquímica para p16 como exame suficiente para diagnóstico de carcinoma de orofaringe induzido por HPV, devendo ser estadiado como HPV-positivo (TNM 8ª edição AJCC- *American Joint Committee on Cancer*)

2 JUSTIFICATIVA

O cenário mundial do câncer de cabeça e pescoço vem mudando desde a última década, onde nota-se um aumento no número de casos de orofaringe enquanto há uma diminuição nos outros sítios da doença. Essa mudança se dá graças a diminuição do etilismo e tabagismo e a um aumento do número de infecções por HPV.

No Brasil, apesar de haver um significativo número de CEC de orofaringe, os testes para detecção de HPV ainda não são realizados na rotina de muitos serviços, o que dificulta a análise da prevalência de HPV nesses casos. Além disso, não há estudos no país que analisaram se há um aumento na prevalência destes casos nos últimos anos na população brasileira, assim como se tem observado em outros países.

A identificação do status de infecção pelo vírus do papiloma humano em tumores de orofaringe é de extrema importância para determinação do prognóstico do paciente, dado seu importante valor prognóstico, demonstrando melhores taxas de resposta ao tratamento e sobrevida global em relação aos pacientes negativos para HPV. Vários estudos, tem testado a possibilidade de diminuição de doses e diferentes esquemas de quimioterapia e radioterapia, sem resultados definitivos até o momento.

Partindo do princípio de que os tumores HPV induzidos tem uma melhor resposta locorregional e sobrevida global, diminuindo as possíveis morbidades relacionadas às opções terapêuticas, a última versão do TNM – Classificação de Tumores Malignos – oficializada em janeiro de 2018, trouxe o novo

estadiamento de tumores de orofaringe, que passaram a ser subdivididos em dois grupos de acordo com o status de infecção por HPV. O grupo HPV positivo recebe um estadiamento inferior quando comparado ao grupo negativo para HPV e, desta forma, poderá ser possível no futuro a implementação de mudanças na conduta de tratamento, porém o tratamento ainda se mantém sem alterações para os dois grupos^{64,65}.

Visto que são escassos os estudos brasileiros que analisam a tendência e prevalência do HPV de orofaringe na nossa população ao longo dos anos, que a prevalência destes tumores é bastante variável de acordo com a localização geográfica, e que o Hospital de Câncer de Barretos recebe pacientes de todas as regiões do país, é pertinente avaliar eventuais diferenças em relação a este aspecto dentro do país. Tais informações podem auxiliar na identificação de fatores específicos da nossa população que tenham associação com prognóstico e resposta terapêutica e ajudem na melhor classificação e manejo dos pacientes tratados neste serviço e no delineamento de estratégias de prevenção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Avaliar a prevalência e a tendência dos carcinomas escamocelulares de orofaringe com expressão positiva da proteína p16 em pacientes diagnosticados no período entre 2008 e 2018 no Hospital de Câncer de Barretos.

3.2 Objetivos Específicos:

- Realizar o levantamento dos dados clínicos, histopatológicos e demográficos dos pacientes com carcinoma escamocelular da orofaringe tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos entre 2008 e 2018.

- Calcular a taxa de prevalência e tendência dos casos de carcinoma escamocelular da orofaringe HPV positivos tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos entre 2008 e 2018.

- Avaliar se existe associação entre o status de HPV e dados clínicos, de sobrevida global e dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo transversal com intuito de medir a prevalência de indivíduos portadores de carcinoma escamocelular da orofaringe positivos para HPV admitidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) entre 2008 e 2018.

Os instrumentos utilizados no presente projeto foram: dados do Registro Hospitalar do HCB, dados do sisOnco (Sistema de Gestão Oncológica), dados dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo e resultados de exames de imagem e anatomopatológicos.

Este estudo foi devidamente aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) sob o parecer número 2.483.290 de 02 de fevereiro de 2018 (ANEXO II).

4.2 População do estudo e critérios de inclusão e exclusão

O presente estudo incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de carcinoma escamocelular da orofaringe (de acordo com os respectivos códigos da CID-10) admitidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos entre 2008 e 2018.

Foram excluídos do estudo: indivíduos diagnosticados com tumores primários ocultos, indivíduos com diagnóstico histopatológico de carcinoma

escamocelular *in situ* ou casos que não tinham blocos de parafina para realização da IHQ-p16.

4.3 Seleção dos Pacientes

Os pacientes foram selecionados a partir de busca no Banco de Dados do Registro Hospital de Câncer do HCB. Os critérios de busca utilizados foram: pacientes diagnosticados com carcinoma escamocelular (CEC) entre 2008 e 2018 nas seguintes topografias, de acordo com a CID-10, C01 (base de língua), C05.1 (palato mole), C05.2 (úvula), C09.0 (fossa amigdaliana), C09.1 (pilar amigdaliano), C09.9 (amígdala), C10.0 (valécula), C10.2 (parede lateral da orofaringe), C10.3 (parede posterior da orofaringe) e C10.9 (orofaringe sem outras especificações).

A base de dados SisOnco foi utilizada para confirmação do sítio anatômico através da revisão dos dados de exames de imagem (tomografia computadorizada) realizados ao diagnóstico. Sempre que necessário, um cirurgião de cabeça e pescoço foi consultado para confirmação do sítio anatômico. Além disso, foi feita uma busca por exames anatomopatológicos que confirmassem o diagnóstico de CEC e por resultados de exame de imunohistoquímica para p16. Para os casos em que o exame de IHQ para p16 não havia sido realizado, o número de identificação do bloco que contém a amostra de tumor utilizada para diagnóstico do CEC de orofaringe foi coletado para posterior realização do exame.

Dados sociodemográficos como sexo, idade, estado de origem, e dados clínicos como sítio sub-anatômico estadiamento clínico, tipo de tratamento e dados sobre a evolução dos pacientes foram obtidos a partir dos prontuários

médicos. A coleta de informações clínicas e demográficas foi feita de acordo com ficha de coleta presente no Anexo III.

4.4 Exames de imunohistoquímica para p16

Exames de imunohistoquímica para a proteína p16 foram realizados para determinar o status de HPV para os tumores incluídos que não haviam sido previamente testados.

Após seleção dos pacientes a serem analisados, blocos contendo fragmentos de tumor destes casos foram selecionados e cortes de 4µm foram realizados para reação de IHQ utilizando o anticorpo anti-human p16INK4A protein (Clone E6H4TM, Ventana) no sistema automatizado Ventana Benchmark, de acordo com o protocolo padronizado de Departamento de Patologia do HCB. Uma amostra de adenocarcinoma cervical foi utilizada em todas as reações como controle positivo.

Amostras com marcação nuclear e citoplasmática forte e difusa em mais de 75% das células tumorais foram consideradas positivas para p16⁶⁶, (Figura1). Todas as análises foram conduzidas pelo Dr. Cristovam Scapulatempo Neto, que não tinha conhecimento das informações clínicas dos indivíduos.

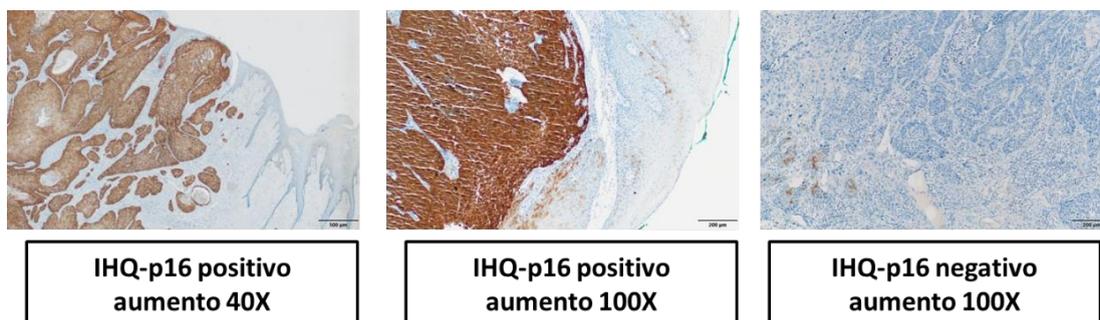


Figura 1 – Resultados dos exames de imunohistoquímica para p16 em amostras de pacientes com CEC de orofaringe.

4.5 Análises Estatísticas

As informações sociodemográficas e clínicas dos pacientes incluídos, assim como o resultado da análise do status de HPV por IHQ-p16, foram coletadas e armazenadas na plataforma RedCap (*Research Electronic Data Capture*), e posteriormente analisadas no software SPSS versão 21 (IBM SPSS Statistics V21.0, USA).

O cálculo de prevalência de casos HPV positivos foi realizado através da análise de frequências. Com o intuito de verificar as possíveis diferenças entre as prevalências, e identificar uma possível tendência ao longo do tempo de aumento de casos de carcinoma escamocelular da orofaringe induzidos por HPV, foi realizado o teste de regressão linear, utilizando o software estatístico Joinpoint (Versão 4.7.0.0).

As variáveis clínicas e sociodemográficas foram descritas através de medidas de tendência central das variáveis contínuas e frequências das variáveis categóricas.

O teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher foi utilizado para avaliar a associação entre o status de infecção do HPV com as características clínicas e demográficas dos pacientes. O teste de regressão logística binária foi utilizado para avaliar o impacto de variáveis clínicas e sociodemográficas no risco de positividade para HPV.

A sobrevida global de todo o grupo foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas comparadas através do teste de log-rank. Foi

considerado para o cálculo da sobrevida global a data da primeira biópsia, que diagnosticou o tumor primário e a data da última informação dos pacientes. O teste de Regressão de Cox foi utilizado na análise multivariada para as variáveis com $p < 0,2$ para estimativa de risco morte.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição metodológica da inclusão dos casos

Foram levantados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) um total de 1.251 casos com diagnóstico de tumor primário de orofaringe no período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018 neste hospital.

Do total de 1.251 casos, 480 pacientes foram excluídos: 245 por não terem bloco de parafina disponível para realização do teste de IHQ-p16, 88 por serem de sítio tumoral diferente da orofaringe, 12 por serem de primário desconhecido, 3 por serem carcinoma *in situ* e 105 por não terem realizado exames para confirmação do sítio tumoral (Figura 2). Portanto, 797 casos preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados para expressão de p16 por imunohistoquímica (Figura 2).

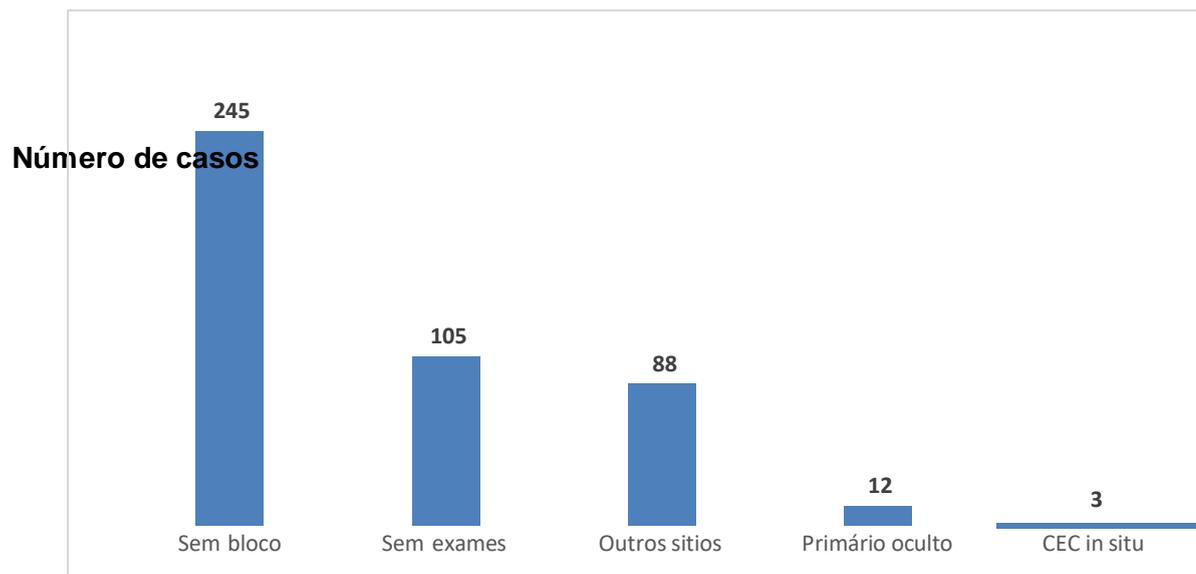


Figura 2 - Motivos das exclusões realizadas da população de estudo selecionada através da busca no RHC do HCB.

5.2 Prevalência de casos HPV positivos e HPV negativos

Dos 797 casos incluídos no estudo, 5 tiveram resultado inconclusivo e foram excluídos da análise, sendo assim consideramos 792 casos com resultado válido. Foi encontrada uma prevalência de casos positivos para HPV (resultado positivo da IHQ-p16) de 20,6% (163/792) e a prevalência de casos negativos para HPV (resultado negativo para IHQ-p16) foi de 79,4% (629/792) (Figura 3).

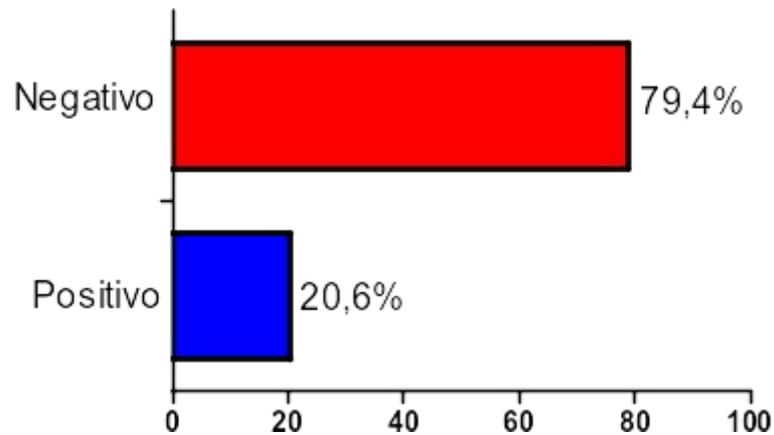


Figura 3 - Resultado da análise de prevalência de tumores associados ao HPV pelo teste de IHQ-P16 em 792 pacientes com CEC de orofaringe

A distribuição de tumores HPV positivos e HPV-negativos de acordo com o ano de diagnóstico foi avaliada através do cálculo da variação anual percentual entre os anos de 2008 a 2018. Esta análise mostra uma tendência positiva de aumento de casos positivos para HPV (APC=12,87; IC 95% 10,4 a 14,8) enquanto que para os tumores HPV-negativos, observa-se uma pequena diminuição neste período (APC=-1,40; IC 95% -2,6 a -0,2) (Figuras 4 e 5).

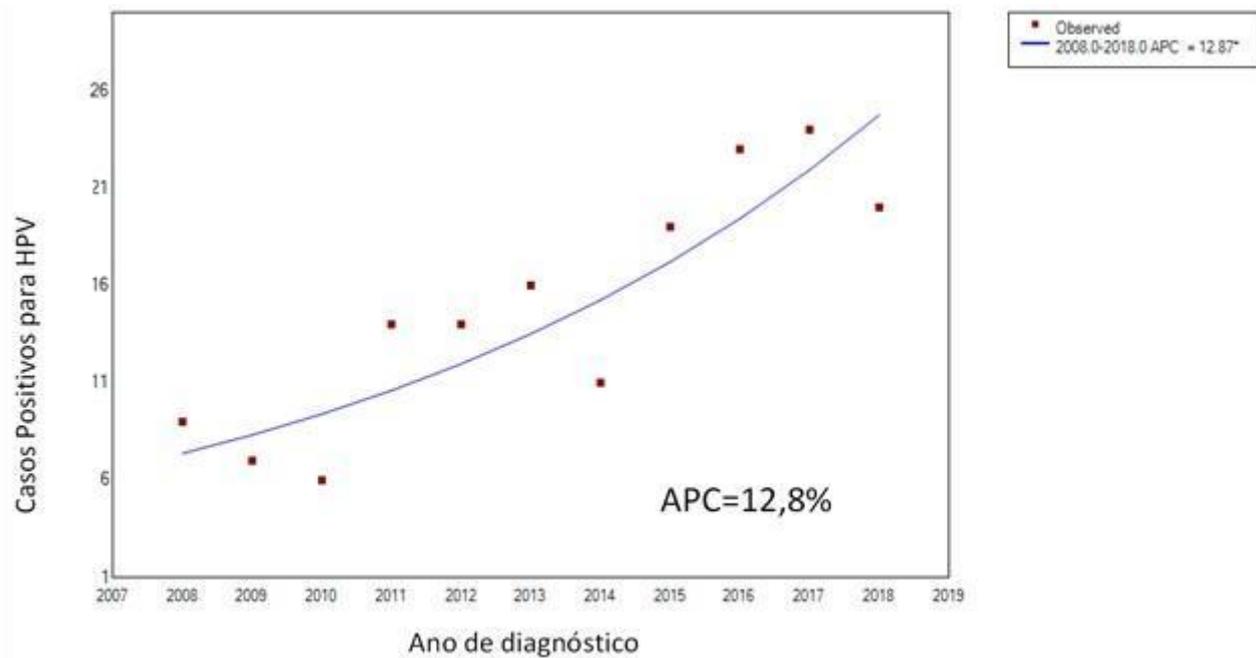


Figura 4 - Tendência da prevalência do número casos HPV positivos no Hospital de Câncer de Barretos de 2008 a 2018; APC: Variação Anual Percentual

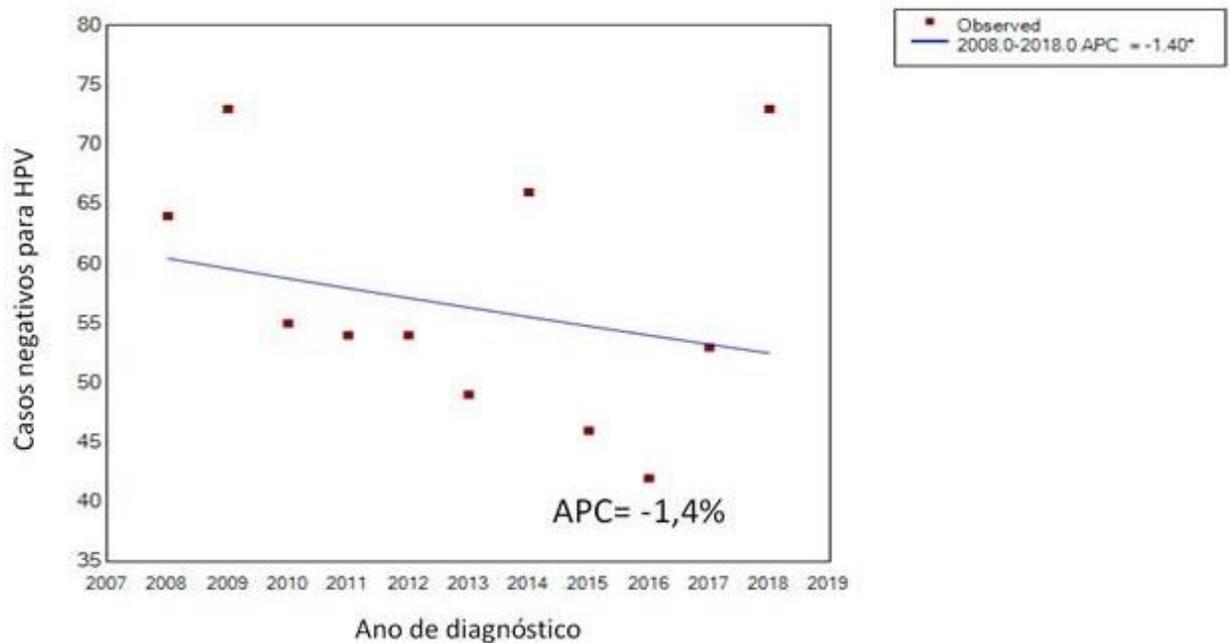


Figura 5 - Tendência da prevalência do número casos HPV negativos no Hospital de Câncer de Barretos de 2008 a 2018; APC: Variação Anual Percentual

Os resultados também demonstram que ao longo dos anos a positividade para HPV em homens tem aumentado (APC=11,1; IC 95% 5,9 a 16,5), porém observa-se um aumento mais acentuado entre as mulheres (APC=20,46; IC 95% 4,4 a 39,0). No entanto, o número de mulheres diagnosticadas com CEC de orofaringe é significativamente menor do que em homens (Figura 6 e Tabela 4).

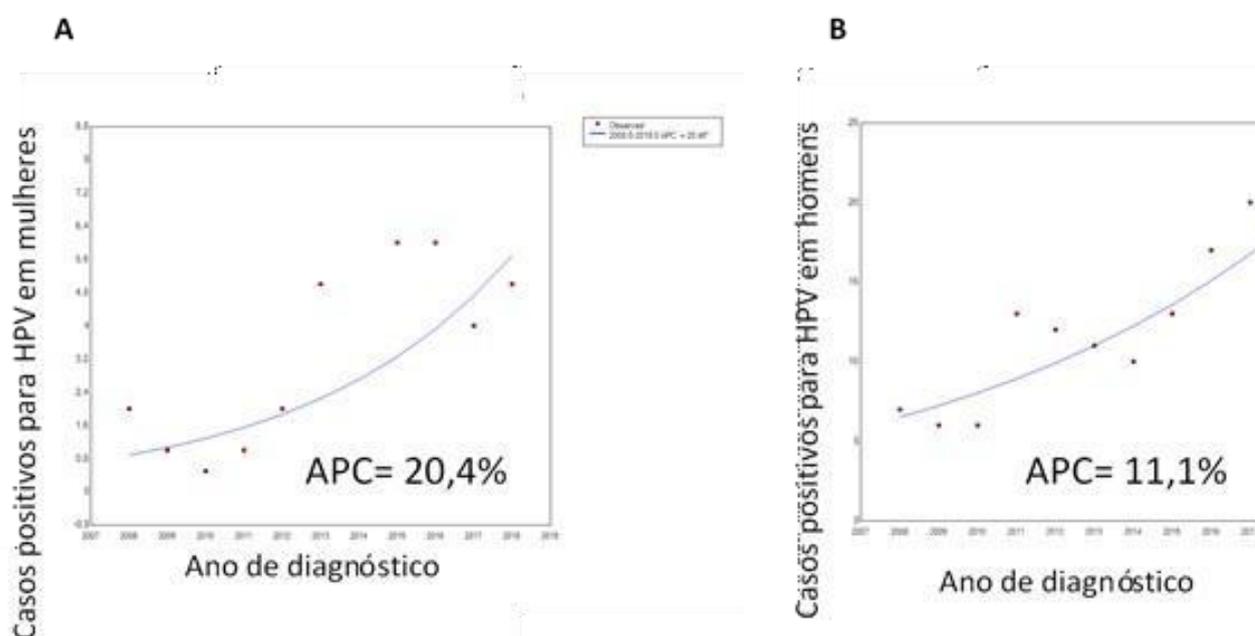


Figura Tendência da prevalência do número casos HPV positivos no Hospital de Câncer de Barretos de 2008 a 2018 por gênero; A: em mulheres; B: em homens; APC: Variação Anual Percentual

Tabela 4 - Número de casos diagnosticados com CEC de orofaringe por ano, de acordo com o gênero

Ano	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Feminino	10	3	4	4	9	9	12	9	11	8	15
Masculino	68	90	63	60	70	60	67	63	57	74	81

5.3 Distribuição geográfica dos pacientes HPV positivos e HPV negativos

Em relação à região de procedência dos casos de CEC de orofaringe incluídos no estudo, os pacientes eram em sua maioria procedentes da região Sudeste (77,2%; 611/791), seguidos pela região Centro-Oeste com 16,9% (134/791), Norte com 3,5% (28/791) e Sul com 0,8% (6/791) (Figura 7).

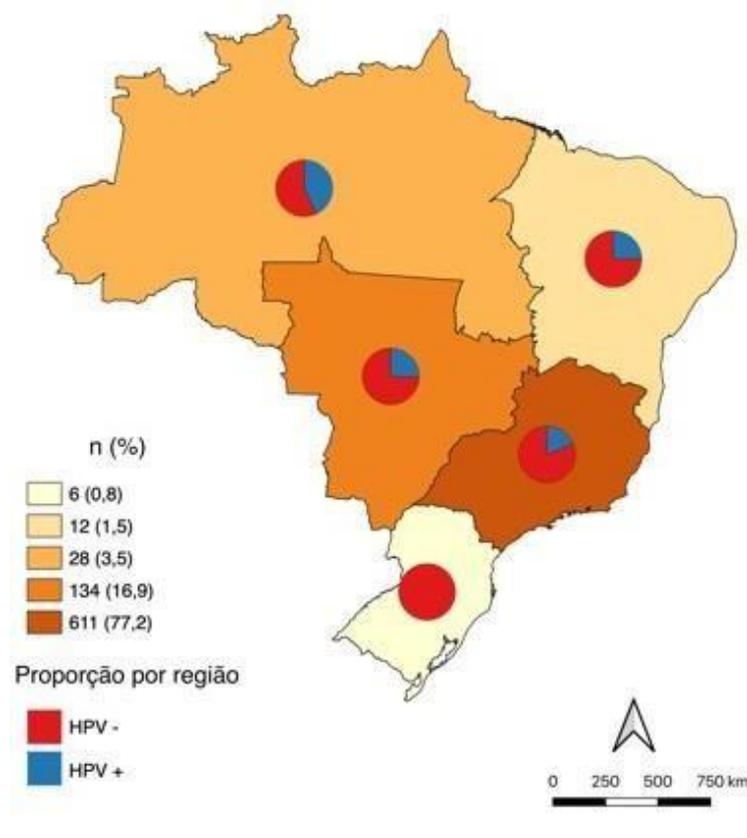


Figura 7- Procedência dos pacientes com tumor de orofaringe HPV positivo e HPV negativo por região do Brasil. As cores do mapa representam a concentração de casos por região, quanto mais escura a cor maior o número de casos. O gráfico de pizza representa a proporção de casos positivos (em azul) e a proporção de casos negativos (em vermelho).

A distribuição dos casos de orofaringe de acordo com a região do Brasil mostrou uma associação estatisticamente significativa, com uma maior diferença na proporção entre casos HPV positivos e HPV negativos na região Norte: 42,9% de casos HPV positivos versus 57,1% de casos HPV negativos; $p=0,009$ (Tabela 5).

Tabela 5 - Associação da região de procedência dos pacientes com tumores da orofaringe com o status de HPV

Região	HPV-Negativo n(%)	HPV-Positivo n(%)	p-valor
Centro- Oeste	100 (74,6)	34 (25,4)	0,009
Nordeste	9 (75,0)	3 (25,0)	
Norte	16 (57,1)	12 (42,9)	
Sudeste	497 (81,3)	114 (18,7)	
Sul	6 (100,0)	0 (0,0)	

Esta diferença também pôde ser observada quando calculamos a chance de casos serem HPV positivos de acordo com a região do Brasil, com o maior valor de OR (odds ratio) tendo sido observado para a região Norte (OR=3,270; IC=1,505-7,102; p -valor=0,003) (Tabela 6).

Tabela 6- Análise do impacto da variável região na positividade para HPV

Região	OR	IC 95%	p-valor
Sudeste	Ref.	Ref.	Ref.
Centro Oeste	1,482	(0,955-2,300)	0,79
Norte	3,270	(1,505-7,102)	0,003
Nordeste	1,453	(0,387-5,453)	0,58
Sul	0	(0,00-0,00)	0,999

5.4 Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas da população de estudo

A descrição dos dados sociodemográficos e clínicos dos 792 casos incluídos no estudo foi realizada utilizando as variáveis gênero, etnia, escolaridade, idade, tabagismo, etilismo, ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) (ANEXO I), sub-localização, presença de tumor sincrônico, estadiamento T, estadiamento N, estadiamento M e estadiamento agrupado.

Em relação ao gênero, 88,9% dos casos (704/792) eram do sexo masculino e a maioria dos casos (38,4%; 304/792) tinham entre 50-59 anos de idade (média = 59, variando de 35 a 99 anos). Em relação à etnia autodeclarada, 70,4% eram brancos (543/771), 21,7% (167/771) eram pardos e 7,9% (61/771) negros. A maioria dos pacientes eram analfabetos ou tinham apenas o primeiro grau incompleto (72,1%; 563/781).

Quanto ao tabagismo, 93,8% (720/768) dos casos eram ex-tabagistas ou tabagistas ao diagnóstico e 6,3% (48/768) relataram nunca ter fumado. Em relação ao etilismo 87,3% (654/749) eram ex-etilistas ou etilistas ao diagnóstico e 12,7% (95/749) declararam não serem etilistas no momento do diagnóstico. (Tabela 7).

Tabela 7 - Descrição das variáveis sociodemográficas dos casos de CEC de orofaringe incluídos no estudo.

Variáveis sociodemográficas	n Total (%)
Idade	
Mediana-Min-Max	59,35-99
Gênero	
Feminino	88 (11,1)
Masculino	704 (88,9)
Etnia	
Branca	543 (70,4)
Parda	167 (21,7)
Negra	61 (7,9)
Escolaridade	
Analfabeto/Primeiro grau incompleto	563 (72,1)
Primeiro grau completo/Segundo grau incompleto	100 (12,8)
Segundo grau completo/Superior incompleto	84 (10,8)
Superior completo/Pós-graduação	34 (4,4)
Tabagismo	
Nunca	48 (6,3)
Tabagista/Ex-tabagista	720 (93,8)
Etilismo	
Nunca	95 (12,7)
Etilista/Ex-etilista	654 (87,3)

Na análise de frequência das variáveis clínicas, a maioria dos casos eram ECOG 1 ao diagnóstico (45,9%; 319/695) e não tinham sub-localização tumoral específica (orofaringe sem outras especificações; 36,5%; 289/792); seguido de tumores em base da língua e valécula (21,6%; 171/792), tonsilas palatinas (21,2%; 168/792), palato mole e úvula (17,2%; 137/797), e parede posterior da orofaringe (3,4%; 27/792). A maioria dos casos eram T3 ou T4 (75,7%; 585/773), tinham linfonodos clinicamente positivos ao diagnóstico (75,6%; 585/774) e, tinham estadiamento clínico IV (73,4%; 568/774). Além disso, a maioria dos pacientes não tinha tumores sincrônicos ao diagnóstico (89,9%; 796/774) (Tabela 8).

Tabela 8 - Descrição das variáveis clínicas dos casos de CEC incluídos no estudo

Variáveis Clínicas	n Total (%)
ECOG	
0	220 (31,7)
1	319 (45,9)
2	104 (15,0)
3	42 (6,0)
4	10 (1,4)
Sub-localização	
Base da língua/Valécua	171 (21,6)
Tonsila palatina	168 (21,2)
Parede posterior da orofaringe	27 (3,4)
Palato mole/úvula	137 (17,3)
Orofaringe SOE	289 (36,5)
Tumor sincrônico	
Sim	78 (10,1)
Não	796 (89,9)
Estadiamento T	
T1/T2	188 (24,3)
T3/T4	585 (75,7)
Estadiamento N	
N0	189 (24,4)
N+	585 (75,6)
Estadiamento M	
M0	745 (95,5)
M1	35 (4,5)
Estadiamento agrupado	
I/II	79 (10,2)
III	127 (16,4)
IV	568 (73,4)

5.5 Análise da associação entre status de HPV e características sociodemográficas

A análise de associação entre os dados sociodemográficos e o status de HPV foi realizada através do teste do Qui-quadrado e Exato de Fisher. Os resultados demonstraram uma maior prevalência de tumores de orofaringe com associação ao HPV em homens (79,8%; 130/163) do que em mulheres (20,2%; 33/163; p-valor<0,0001). Porém, a proporção de tumores associados ao HPV em relação aos HPV negativos entre as mulheres (37,5%; 33/88) foi maior do que nos homens (18,5%, 130/704; p-valor<0,0001) (Tabela 9).

Em relação à faixa etária classificada de acordo com a mediana, observamos uma distribuição homogênea nos dois grupos (<59 anos e >=59 anos). Porém entre os casos HPV positivos, a porcentagem de menores de 59 anos era maior (60,7% e 99/163 para HPV-positivos versus 50,9% e 109/629 para HPV-negativos), demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na idade de acometimento pelos dois diferentes tipos de tumores (p-valor=0,028).

Em relação à escolaridade, foi observada uma maior frequência de pacientes analfabetos ou com o primeiro grau incompleto em ambos os grupos, porém observou-se uma maior proporção de casos de pacientes com ensino superior entre o grupo de pacientes HPV positivos em relação ao grupo de pacientes HPV negativos (11,8% e 19/161 versus 2,4% e 15/620), o que sugere que os pacientes do grupo HPV positivo parecem ter um maior nível de escolaridade (p-valor <0,0001).

Em relação aos hábitos sociais tabagismo e etilismo, a maior proporção de casos que relataram estas exposições estavam no grupo de pacientes HPV negativos, em relação ao grupo HPV positivo (98,0% para tabagismo e 90,1% para etilismo; p-valor<0,0001). No entanto, para a variável tabagismo, foi observado uma maior proporção de casos HPV positivos (57,1%; 16/28) dentre os pacientes que nunca fumaram.

Tabela 9 - Análise de associação das características sociodemográficas com o status de HPV

Variáveis sociodemográficas (%)	HPV-Negativo n (%)	HPV-Positivo n (%)	p-valor
Gênero			
Feminino	55 (8,7)	33 (20,2)	<0,0001
Masculino	574 (91,3)	130 (79,8)	
Idade			
< 59 anos	320 (50,9)	99 (60,7)	0,028
>= 59 anos	309 (49,1)	64 (39,3)	
Etnia			
Branca	427(69,3)	116 (74,8)	0,395
Negra	50 (8,1)	11 (7,1)	
Parda	139 (22,6)	28 (18,1)	
Escolaridade			
Analfabeto/Primeiro grau incompleto	475 (76,6)	88 (54,7)	<0,0001
Primeiro grau completo/Segundo grau incompleto	80 (12,9)	20 (12,4)	
Segundo grau completo/Superior incompleto	50 (8,1)	34 (21,1)	
Superior completo/Pós-graduação	15 (2,4)	19 (11,8)	
Tabagismo			
Nunca	12 (2,0)	16 (22,8)	<0,0001
Tabagista/Ex-tabagista	598 (98,0)	122 (77,2)	
Etilismo			
Nunca	59 (9,9)	36 (23,5)	<0,0001
Etilista/Ex-etilista	537 (90,1)	117 (76,5)	

5.6 Análise da associação entre status de HPV e características clínicas.

Aqui reportamos dados da análise de associação das características clínicas e o status de infecção por HPV. Quanto ao ECOG, os grupos mostraram-se diferentes com o ECOG 0 sendo o mais frequente no grupo HPV positivo e a categoria 1 no grupo negativo (45,5% e 44,1%, respectivamente; p-valor <0,0001). A sub-localização mais frequente no grupo de casos HPV positivos foi a tonsila palatina, enquanto no grupo negativo, a frequência foi maior na categoria sem especificação (orofaringe SOE) (40,5% e 39,0%, respectivamente; p-valor <0,0001).

Em relação ao estadiamento clínico T, ambos os grupos tiveram uma frequência maior de T3/T4, porém proporcionalmente, parece haver mais casos T1/T2 entre os positivos do que entre os negativos (30,8% e 22,6%, respectivamente; p-valor <0,0001). Quanto ao estadio N, mesmo a frequência de pacientes com acometimento linfonodal (N+) sendo alta nos dois grupos, nota-se que o grupo positivo para HPV apresenta uma maior concentração de N+ ao diagnóstico (83,6% versus 73,5%, respectivamente; p-valor = 0,007). De forma semelhante, na variável estadiamento agrupado, a maior frequência em ambos os grupos é de estadiamento IV, porém no grupo positivo é ainda maior do que no grupo negativo (82,4% e 71,1%; p-valor= 0,013) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise da associação das características clínicas com o status de HPV

Variáveis clínicas (%)	HPV Negativo n (%)	HPV Positivo n (%)	p-valor
ECOG			
0	154 (28,0)	66 (45,5)	<0,0001
1	255 (46,4)	64 (44,1)	
2	92 (6,7)	12 (8,3)	
3	40 (7,3)	2 (1,4)	
4	9 (1,6)	1 (0,7)	
Sub-localização			
Base da língua/Valécua	142 (22,6)	29 (17,8)	<0,0001
Tonsila palatina	102 (16,2)	66 (40,5)	
Parede posterior da orofaringe	25 (4,0)	2 (1,2)	
Palato mole/úvula	115 (18,3)	22 (13,5)	
Orofaringe SOE	245 (39,0)	44 (27,0)	
Tumor sincrônico			
Sim	66 (10,7)	12 (7,5)	0,142
Não	548 (89,3)	148 (92,5)	
Estadiamento T			
T1/T2	139 (22,6)	49 (30,8)	0,022
T3/T4	475 (77,4)	110 (69,2)	
Estadiamento N			
N0	163 (26,5)	26 (16,4)	0,007
N+	452 (73,5)	133 (83,6)	
Estadiamento agrupado			
I/II	69 (11,2)	10 (6,3)	0,015
III	109 (17,7)	18 (11,3)	
IV	437 (71,1)	131 (82,4)	

5.7 Análise do impacto das variáveis sociodemográficas e clínicas no status de HPV

Para avaliar o impacto das variáveis sociodemográficas e clínicas na positividade dos tumores para HPV, foi realizado um modelo de regressão logística binária ajustado pelas variáveis com valor de $p > 0,2$ na análise de associação pelo qui-quadrado (Tabelas 7 e 8). As seguintes variáveis foram incluídas no modelo: Gênero, escolaridade, tabagismo, sub-localização e estadiamento agrupado.

Esta análise demonstrou que pacientes do sexo feminino (OR=2,310; IC 95% =1,317-4,052; p-valor=0,003), com nível de escolaridade superior completo (OR=4,085; IC 95% =1,724-9,681; p-valor<0,0001) que nunca fumaram (OR=9,589; IC 95% =4,582-20,155; p-valor<0,0001) com tumores na sub-localização da tonsila palatina (OR=3,06; IC 95% =1,696-5,520; p-valor<0,0001) e estadiamento clínico agrupado IV (OR=2,579; IC 95% =1,150- 5,786; p-valor=0,002) apresentam maiores chances de serem HPV positivos (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise multivariada da associação das variáveis sociodemográficas na positividade para HPV

Variável	Status	OR	IC 95%	p-valor
Gênero	Masculino	Ref.	Ref.	Ref.
	Feminino	2,31	(1,317-4,052)	0,003
Escolaridade	Analfabeto/primeiro grau incompleto	Ref.	Ref.	Ref.
	Primeiro grau completo/segundo grau incompleto	1,21 7	(0,662-2,235)	0,527
	Segundo grau completo/superior incompleto	2,13 4	(1,202-3,789)	0,001
	Superior completo	4,08 5	(1,724-9,681)	<0,0001
Tabagismo	Ex tabagista/Tabagista	Ref.	Ref.	Ref.
	Nunca	9,58 9	(4,562-20,155)	<0,0001
Sub-localização	Base da língua/valécula	Ref.	Ref.	Ref.
	Tonsila palatina	3,06	(1,696-5,520)	<0,0001
	Parede post. da orofaringe	0,68 4	(0,147-3,187)	0,628
	Palato mole/uvula	1,62 7	(0,813-3,255)	0,169
	Orofaringe SOE	1,09 6	(0,617-1,946)	0,755
Estadiamento agrupado	I/II	Ref.	Ref.	Ref.
	III	1,31 7	(0,513-3,384)	0,567
	IV	2,57 9	(1,150-5,786)	0,022

5.8 Análise da sobrevida global dos pacientes incluídos no estudo

As análises de sobrevida global foram calculadas pelo método de *Kaplan-Meier* e comparadas pelo teste de *Log-rank*.

Quanto ao status de HPV observou-se uma maior sobrevida em 5 anos nos pacientes do grupo positivo com 47,9% versus 22,0% no grupo negativo ($p\text{-valor} < 0,0001$) (Figura 8).

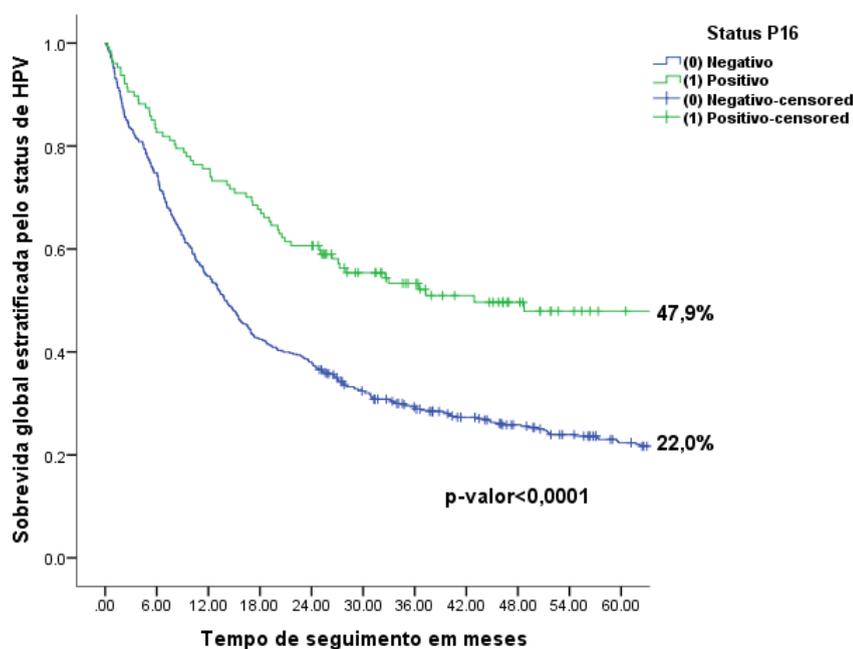


Figura 8 - Sobrevida global estratificada pelo status de HPV

Em relação ao tabagismo, a maior sobrevida foi a do grupo de pacientes que nunca fumaram, com 73,2% em 5 anos, seguido dos ex-tabagistas com 38,0% e os tabagistas ativos com a menor sobrevida de 21,8% ($p\text{-valor} < 0,0001$).

valor $<0,0001$). Quanto ao etilismo, a maior sobrevida foi representada pelo grupo que se declarou não etilista (41,2%) e a menor sobrevida no grupo de pacientes etilistas ou ex-etilistas (24,9%) (p-valor=0,0001) (Figura 9 e 10).

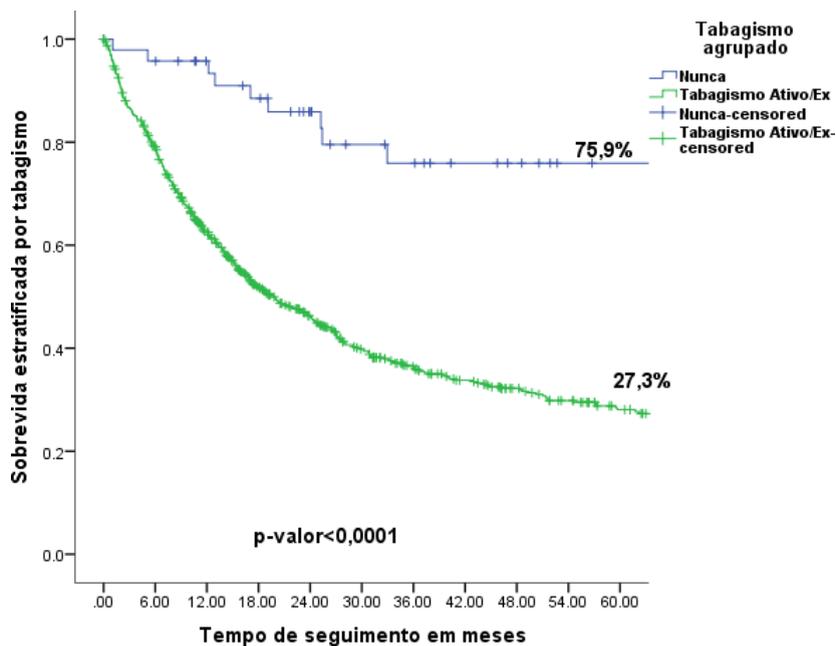


Figura 9 - Sobrevida global estratificada por tabagismo

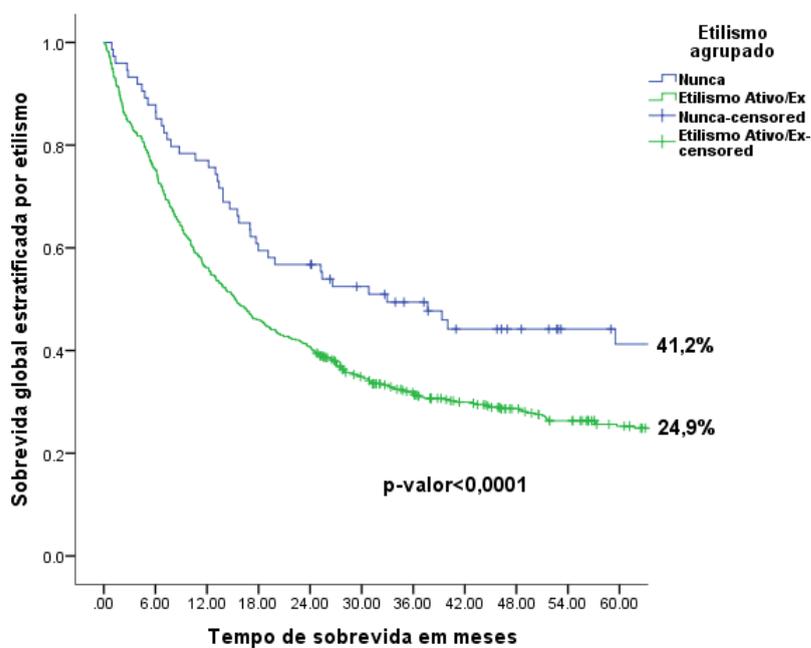


Figura 10 - Sobrevida global estratificada por etilismo

Quanto à idade agrupada, os pacientes com idade inferior a 59 anos ficaram com sobrevida de 31,4% versus 21,7% para os pacientes com idade igual ou superior a 59 anos ao diagnóstico ($p=0,012$) (Figura 11).

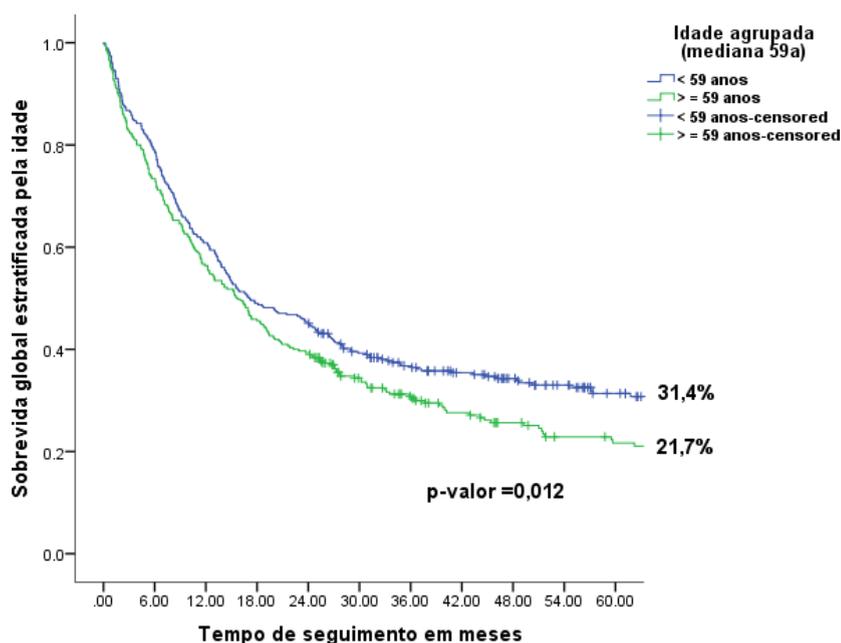


Figura 6 - Sobrevida global estratificada pela idade (mediana 59 anos)

Quando estratificados pelo nível de escolaridade, o grupo de pacientes com superior completo teve maior sobrevida (69,9%), e a menor sobrevida foi observada para os pacientes que eram analfabetos ou tinham o primeiro grau incompleto (22,0%) ($p\text{-valor}<0,0001$) (Figura 12). Em relação ao estadiamento clínico agrupado, tumores iniciais representados pela categoria I/II tiveram uma maior sobrevida livre de morte, (57,4%) seguido do estadio III com 31,1% e o estadio IV com a menor sobrevida em 5 anos estimada em 22,8% ($p\text{-valor}<0,0001$) (Figura 13).

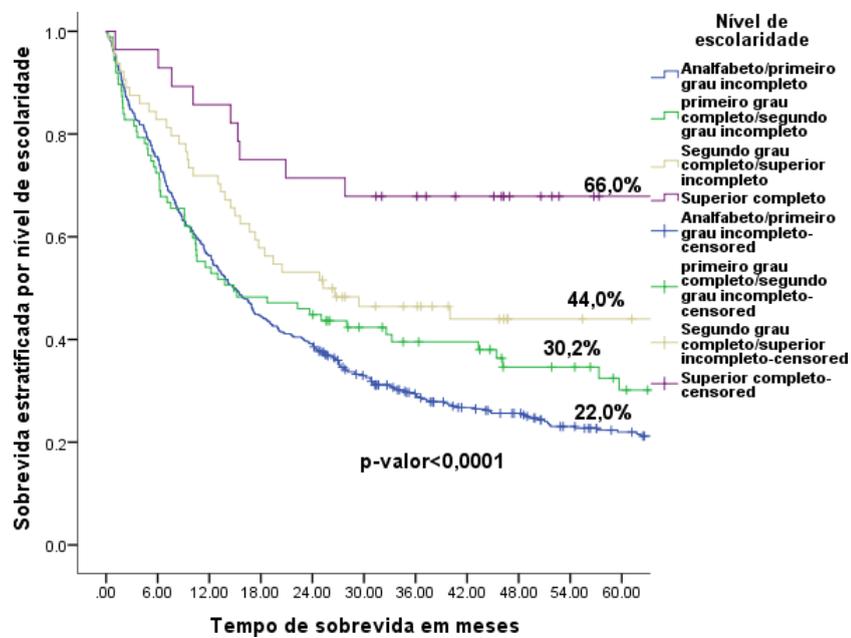


Figura 12 - Sobrevida global estratificada pelo nível de escolaridade

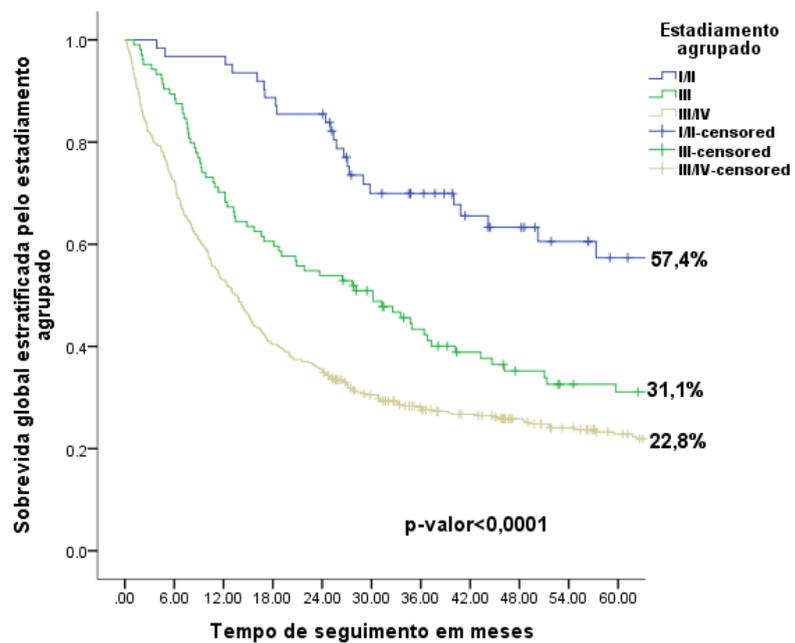


Figura 7 - Sobrevida global estratificada pelo estadiamento agrupado

Quanto ao ECOG na admissão, os pacientes com categorias 0 ou 1 tiveram maior sobrevida (34,9%) enquanto os pacientes admitidos com ECOG entre 2 e 4 tiveram sobrevida de apenas 0,09% em 5 anos (p-valor<0,0001; Figura 14).

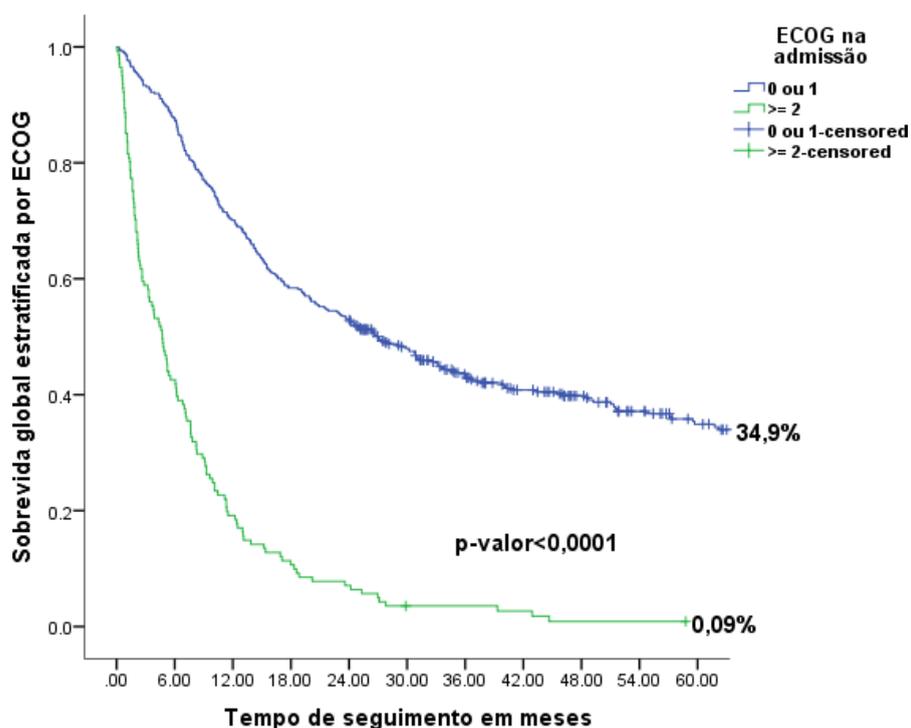


Figura 8 - Sobrevida global estratificada pelo ECOG

Quanto as variáveis gênero e etnia não houve significância estatística (Figura 15 e 16).

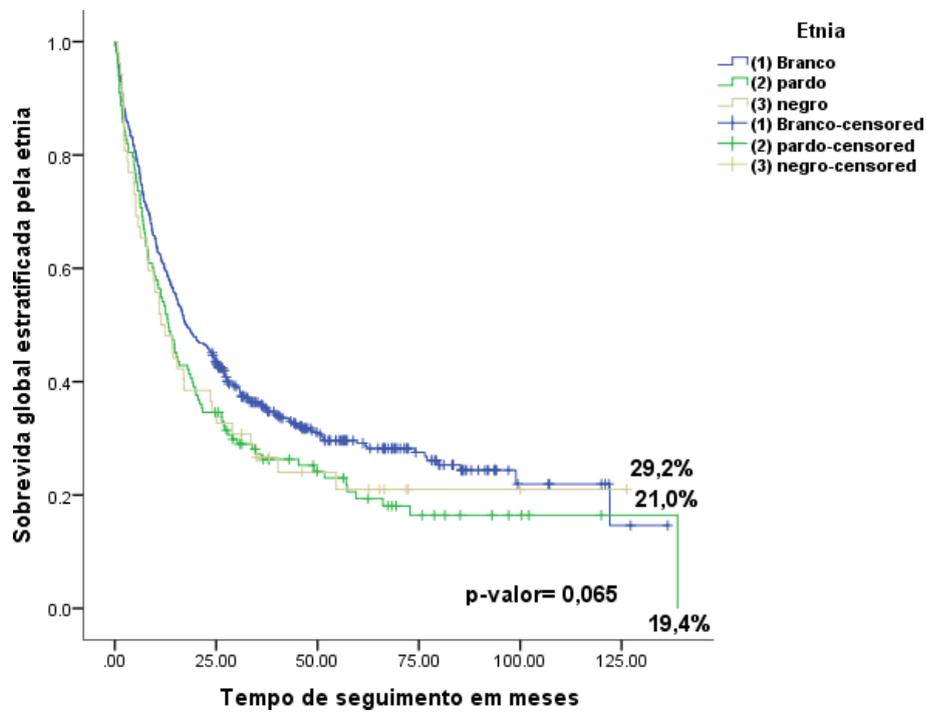


Figura 15 - Sobrevida global estratificada pela etnia

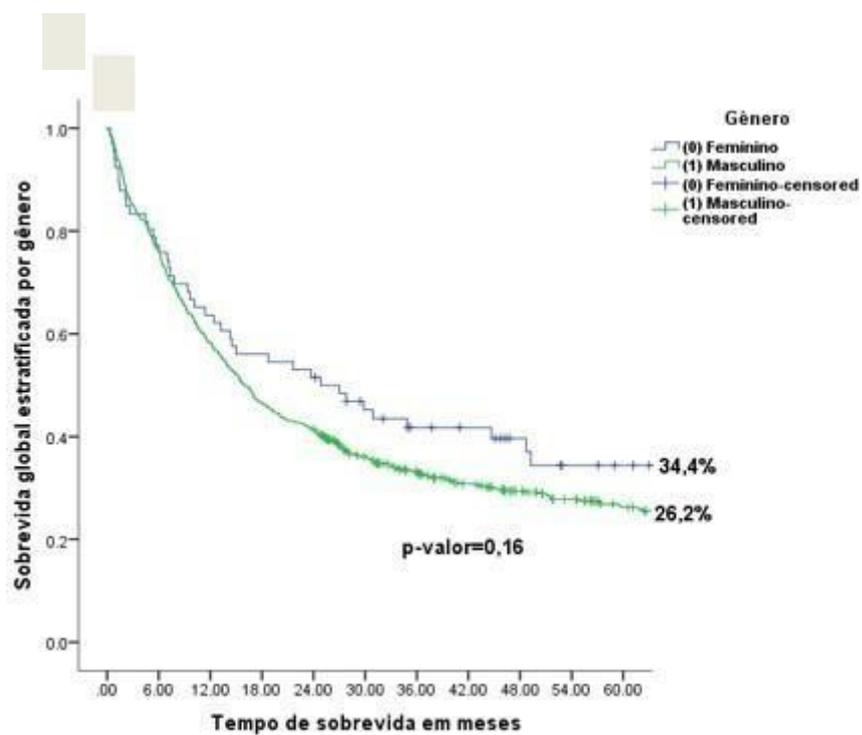


Figura 16 - Sobrevida global estratificada pelo gênero**Tabela 12** - Análise da sobrevida global em 1 ano, 3 anos e em 5 anos dos pacientes incluídos no estudo de acordo com status de HPV, tabagismo, etilismo, idade, gênero, etnia, nível de escolaridade, estadiamento agrupado e ECOG

Variável	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 3 anos	Sobrevida em 5 anos
Status HPV			
Positivo	75,6%	60,6%	47,9%
Negativo	54,5%	37,7%	32,1%
Tabagismo			
Nunca	91,4%	55,1%	66,2%
Ativo/Ex-tabagista	62,5%	46,1%	28,1%
Etilismo			
Nunca	77,0%	56,8%	41,2%
Ativo/ Ex-etilista	56,1%	40,6%	25,3%
Idade			
< 59 anos	60,8%	45,1%	31,4%
>=59 anos	56,4%	39,3%	21,7%
Gênero			
Feminino	63,6%	51,5%	34,4%
Masculino	58,2%	41,4%	26,2%
Etnia			
Branco	60,8%	45,1%	29,2%
Pardo	54,1%	34,6%	19,4%
Negro	50,0%	34,6%	21,0%
Nível de escolaridade			
Analfabeto/primeiro grau incompleto	56,4%	39,0%	22,0%
Primeiro grau completo/Segundo grau incompleto	54,0%	44,8%	30,2%
Segundo grau completo/Superior incompleto	70,9%	53,1%	44,0%
Superior completo	85,7%	71,4%	67,9%
Estadiamento agrupado			
I/II	96,8%	83,8%	57,4%
III	70,2%	53,8%	31,1%
IV	52,9%	35,4%	22,8%
ECOG			
0	79,8%	66,5%	47,8%
1	63,7%	43,9%	26,8%
2	23,7%	6,5%	0,0%

3	12,8%	10,3%	0,0%
4	0,0%	0,0%	0,0%

A análise de Regressão de Cox foi realizada para estimar o Hazard Ratio (HR) para todas as variáveis com $p < 0,2$ no teste de log rank. Os resultados mostram que na nossa população de estudo, os pacientes tabagistas ou ex-tabagistas (HR=2,869; IC 95%=1,321-6,230; $p=0,008$), pardos (HR=1,434; IC 95%=1,125-1,828; $p=0,004$) ou negros (HR=1,307; IC 95%=0,880-1,941; $p < 0,0001$), estadio IV (HR=3,001; IC 95%=1,744-5,166; $p < 0,0001$) e ECOG ≥ 2 (HR=3,803; IC 95%=2,997-4,827; $p < 0,0001$), tiveram um impacto na sobrevida global, com um aumento significativo do seu risco de morte. Por outro lado, pacientes com superior completo (HR=0,618; IC95%=0,451-0,848; p -valor=0,003) e positivos para HPV (HR=0,413; IC95%=0,738-1,531; p -valor=0,015) mostraram uma redução significativa no risco de morte (Tabela 13).

Tabela 13 - Dados referentes à análise multivariada do Hazard Ratio (HR) para sobrevida dos casos avaliados neste estudo

Variável	Status	Hazard Ratio	IC 95%	p-valor
Tabagismo	Não tabagista	Ref.	Ref.	Ref.
	Tabagista/Ex-tabagista	2,869	(1,321-6,230)	0,008
Status HPV	Negativo	Ref.	Ref.	Ref.
	Positivo	0,618	(0,451-0,848)	0,003
Estadio clínico agrupado	I/II	Ref.	Ref.	Ref.
	III	1,886	(1,048-3,393)	0,034
	IV	3,001	(1,744-5,166)	<0,0001
Nível de escolaridade	Analfabeto/primeiro grau incompleto	Ref.	Ref.	Ref.
	Primeiro grau completo/Segundo grau incompleto	1,203	(0,883-1,639)	0,242
	Segundo grau completo/Superior incompleto	0,907	(0,613-1,341)	0,625
	Superior completo	0,413	(0,738-1,531)	0,015
Etnia	Branco	Ref.	Ref.	Ref.
	Pardo	1,434	(1,125-1,828)	0,004

	Negro	1,307	(0,880-1,941)	<0,0001
ECOG	0 ou 1	Ref.	Ref.	Ref.
	>=2	3,803	(2,997-4,827)	<0,0001

5.9 Descrição da sobrevida global estratificada por tabagismo e status de HPV

No tópico anterior mostramos que o status de HPV e tabagismo tem um impacto significativo na sobrevida global dos pacientes com tumores da orofaringe. O papel da associação entre tabagismo e status de HPV tem sido explorado em diversos estudos^{26, 67}. Sendo assim, decidimos explorar o impacto desta associação na sobrevida global dos pacientes incluídos neste trabalho.

Dos 792 pacientes analisados 163 (20,6%) eram HPV positivos e 629 (79,4%) eram HPV negativos. Entre os HPV positivos, 36 (22,8%) não eram tabagistas e 122 (72,2%) eram tabagistas ou ex-tabagistas ao diagnóstico. Entre o grupo negativo para HPV, 12 (2,0%) não eram tabagistas e 598 (98,0%) se declararam tabagistas ou ex-tabagistas ao diagnóstico (Figura 17).

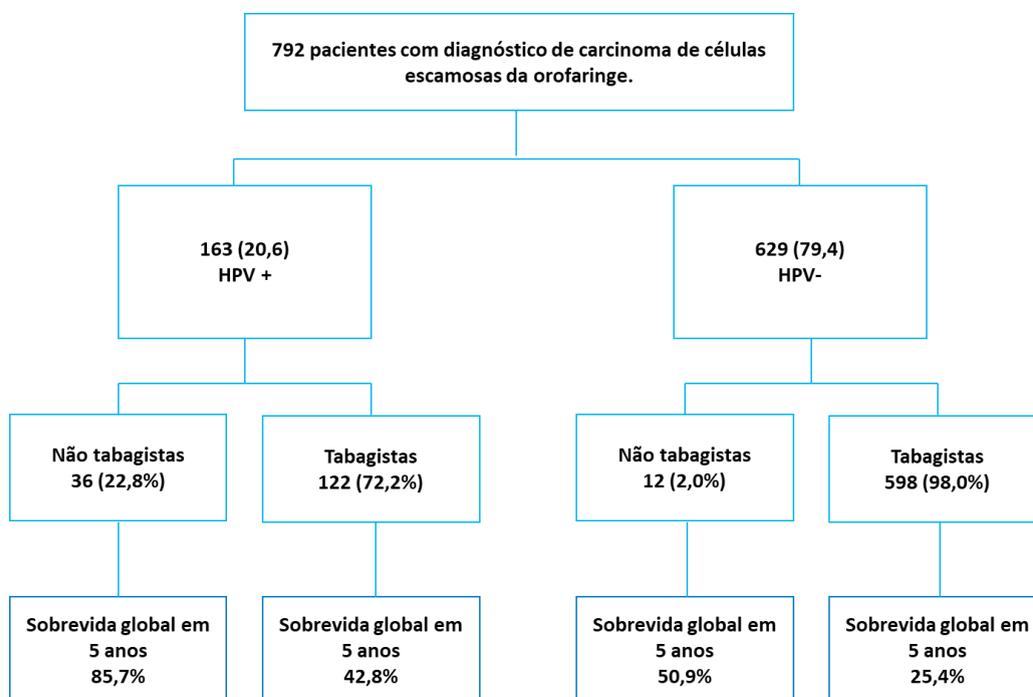


Figura 9 - Classificação dos pacientes de acordo com a sobrevida global estratificada por HPV e status de tabagismo

Diante destas informações, os pacientes deste estudo foram então categorizados em quatro grupos de acordo com o status de tabagismo e de infecção por HPV e a sobrevida global em 5 anos foi calculada para cada um dos grupos (Figura 17): (I) grupo de pacientes com tumores HPV positivos e não tabagistas; (II) grupo de pacientes com tumores HPV positivos e tabagistas; (III) grupo de pacientes com tumores HPV negativos e não tabagistas; e (IV) grupo de pacientes com tumores HPV negativos e tabagistas.

A maior sobrevida observada foi no grupo de pacientes HPV positivos e não tabagistas (85,7%). Já o grupo de pacientes HPV positivos e tabagistas (42,8%) e o grupo de pacientes HPV negativos e não tabagistas (50,9%), a sobrevida foi intermediária. No grupo de pacientes HPV negativos e tabagistas, a sobrevida global estimada em 5 anos foi significativamente menor (25%) (p-valor <0,0001) (Figura 18).

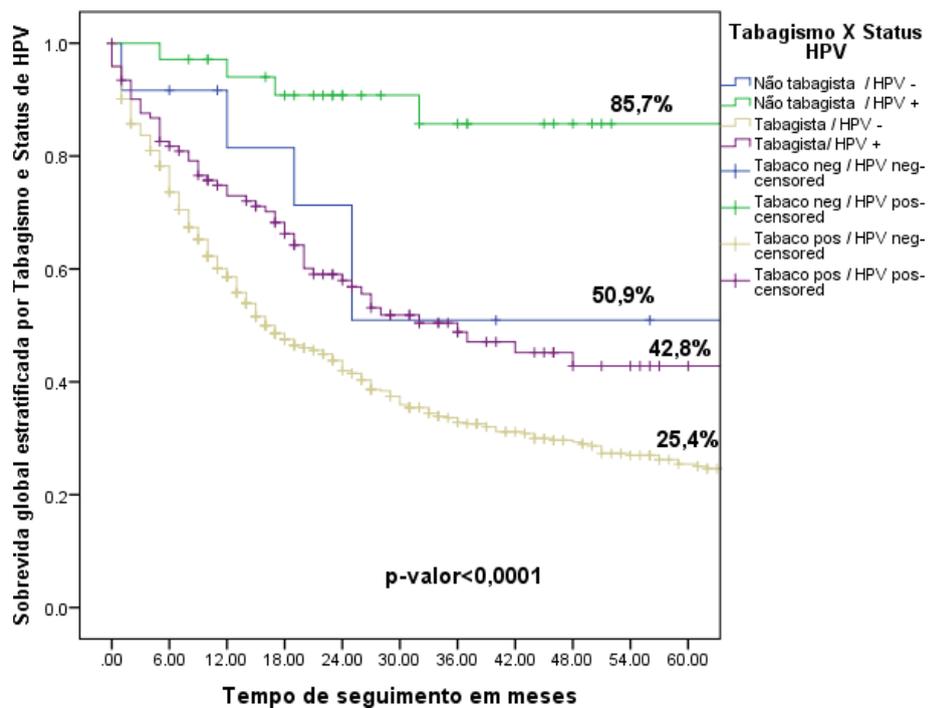


Figura 10 - Sobrevida global estratificada por HPV e status de tabagismo

6 DISCUSSÃO

Os tumores da cabeça e pescoço representam um importante problema de saúde pública. Segundo as estimativas do INCA para 2020 serão cerca de 22.000 novos casos no Brasil⁴.

Vários estudos tem demonstrado um aumento no número de tumores da orofaringe em diferentes regiões do mundo. Muitos desses estudos tem confirmado a infecção por variantes de alto risco do papilomavírus humano (HPV) como principal motivo para este aumento, porém essa prevalência é bastante variável de acordo com a localização geográfica^{34, 36-38}. Um estudo de Anantharaman e colaboradores demonstrou a heterogeneidade geográfica da distribuição da prevalência de casos de CEC de orofaringe positivos para HPV ao comparar Brasil, Europa e Estados Unidos, onde a prevalência de tumores de orofaringe foi bem diferente, encontrando nos Estado Unidos a maior prevalência (60,0%), seguido da Europa com 31% e no Brasil a menor encontrada (4,0%)⁴⁸.

Em nossa revisão da literatura com dados brasileiros, encontramos prevalências bem diferentes, variando entre 0,0% e 59,1%. Essa variação pode ser explicada por alguns fatores como, por exemplo, tamanho da casuística, não confirmação do sítio tumoral, metodologias diferentes para detecção do HPV e viés de seleção dos casos incluídos. Nosso estudo encontrou uma prevalência de 20,6% de tumores induzidos por HPV em nosso hospital, valor este significativamente diferente do obtido por De Cicco e colaboradores (59,1%) em outro hospital de referência para tratamento do câncer no Brasil⁵⁵. Esta diferença pode ser explicada pelo fato do estudo de De Cicco e

colaboradores ter sido realizado em um hospital do setor privado, diferente de nosso estudo que foi desenvolvido em um hospital que atende unicamente o SUS (Sistema único de Saúde), explicando assim a grande diferença na prevalência de tumores HPV induzidos, visto que o perfil socioeconômico entre o grupo de tumores da orofaringe positivos para HPV e negativos para HPV é diferente, como mostrado no estudo de Conway e colaboradores⁶⁸.

Com base em nossos dados, apesar de não ser possível saber se o número de casos de CEC de orofaringe relacionados ao HPV está aumentando na população brasileira por se tratar de dados de um único hospital, é possível observar que há uma tendência significativa de aumento de tumores induzidos por HPV na população avaliada no presente estudo, com uma variação percentual anual de 12,87% e uma pequena diminuição nos casos HPV negativos de -1,4%. Este dado é concordante com estudos realizados previamente nos Estados Unidos, Dinamarca e Itália^{35, 36, 38}. Já no Reino Unido, Schache e colaboradores, apesar de encontrarem uma tendência de aumento nos tumores da orofaringe, não conseguiram atribuir esse aumento ao HPV, sugerindo que a incidência de tabagismo não diminuiu no Reino Unido, assim como outros fatores de risco que podem estar associados a esse aumento. Tais resultados demonstram como a incidência de tumores da orofaringe HPV induzidos é heterogênea geograficamente³⁷.

Além disso, observamos uma tendência maior de aumento de casos relacionados a HPV entre as mulheres (APC=20,46 em mulheres e APC=11,1 em homens). Este resultado também já havia sido descrito em um estudo realizado por Rizzo e colaboradores na Itália, onde o maior aumento também foi entre mulheres³⁸. Essa tendência de aumento fomenta a idéia de que além

da preocupação com programas de cessação de tabagismo como prevenção primária para tumores da cabeça e pescoço, programas destinados a conscientização sobre a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis devem ser elaborados e temas como exposição via sexo oral abordados, principalmente entre as mulheres. Além disso, o Ministério da Saúde implementou em 2014 a vacinação contra o HPV para meninas de 09 a 13 anos, e em 2017 estendeu para meninas até 14 anos e meninos de 11 a 14 anos. Diante dos nossos dados, campanhas pró-vacinação devem ser implementadas e/ou intensificadas também como prevenção para os tumores de orofaringe.

O presente estudo conseguiu demonstrar a diferença no nível educacional entre os grupos, sendo que no grupo HPV positivo, a proporção de pacientes com nível superior foi maior, e na análise multivariada a chance do paciente que tinha ensino superior ser HPV positivo foi 4 vezes maior. Um estudo realizado com dados de tumores de cabeça e pescoço do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) por Pike e colaboradores, também descreveu chances aumentadas dos pacientes com ensino superior terem tumores de orofaringe induzidos por HPV. A explicação para tal fato pode estar desde um diferente comportamento sexual nessa população, como maior prática de atividade sexual oral e múltiplos parceiros, até mesmo no fato deste perfil de pacientes terem maior acesso a programas antitabagismo ⁶⁹.

Outras diferenças entre os grupos também foram observadas, como na variável gênero, que mostrou uma maior proporção de positividade para HPV entre as mulheres e uma chance aumentada em mais de 2 vezes de serem do grupo HPV positivo. Esta diferença significativa também foi encontrada no

estudo de brasileiro de Lopez e colaboradores, mostrando mais uma vez a necessidade de políticas públicas de saúde que visem a conscientização das mulheres sobre prevenção quanto a doenças sexualmente transmissíveis⁴⁴.

Quanto à região de procedência dos pacientes, encontramos resultados interessantes, com uma maior proporção de casos positivos provenientes da Região Norte, com uma prevalência quase 3 vezes maior de casos positivos em relação aos casos negativos e OR de 3,270. Nosso hospital atende pacientes de todo o país, porém por se tratar de uma região mais longe da nossa (Sudeste), acreditamos que o acesso à informação e à saúde, pode ter privilegiado esses pacientes do grupo positivo em relação ao tratamento deste tumor, baseando-se no fato de terem um maior nível de escolaridade e conseqüentemente um maior nível socioeconômico, já que estas variáveis se correlacionam, assim como descrito por Conway e colaboradores⁶⁸.

Na variável tabagismo também observamos diferenças entre os grupos, uma vez que entre os pacientes que relataram nunca ter fumado, a proporção de positivos era maior em relação ao negativo. Este achado já foi observado em diversos outros estudos, de forma que caracterizam os pacientes de acordo com o status de HPV^{8, 11, 70}. Além disso, este dado também demonstra mais uma vez o baixo nível socioeconômico dos pacientes do grupo negativo, já que as variáveis tabagismo e etilismo estão frequentemente relacionadas à situação econômica em pacientes com tumores de cabeça e pescoço⁶⁸.

A literatura também descreve diferenças clínicas entre os dois grupos, como o acometimento linfonodal mais frequente, e localização mais prevalente em tonsila palatinas e base da língua nos tumores positivos para HPV;

enquanto os tumores negativos para HPV tem menor acometimento linfonodal e tumores primários maiores, e não há predileção de sítio¹⁹. Em concordância com estes dados, o grupo HPV positivo da nossa casuística apresentou uma frequência maior de tumores clinicamente T1/T2 (30,8% versus 22,6%; p-valor <0,0001), uma maior proporção de casos com comprometimento linfonodal ao diagnóstico (83,6% versus 73,5%; p-valor=0,007) e estadio clínico IV (82,4% versus 71,1%; p-valor= 0,013). Em relação à localização do tumor primário, também observamos que os tumores na sub-localização da tonsila palatina foram os mais frequentes entre os positivos do que entre os negativos (40,5% versus 16,2%; p-valor <0,0001) concordando com estudos prévios^{11,19}.

Por fim, outra variável clínica que demonstrou ser diferente entre os grupos foi o ECOG, onde os pacientes pertencentes ao grupo positivo para HPV apresentaram melhor performance (ECOG 0 45,5%) do que o que foi visto entre os pacientes do grupo negativo (ECOG 1 44,1%), essa diferença pode ser explicada pelo fato dos pacientes HPV negativos serem mais tabagistas e etilistas, o que aumenta o número de comorbidades e afeta diretamente a saúde geral desses pacientes, como descrito por Duffy e colaboradores⁷¹.

Em nosso estudo também realizamos a análise de sobrevida global de acordo com o status de HPV. No grupo positivo encontramos uma sobrevida em cinco anos (47,9% versus 22,0%; p-valor<0,0001) e um menor risco de morte (HR = 0,618) em relação ao grupo negativo, em concordância com estudos prévios que mostram uma maior sobrevida global em pacientes HPV positivos^{26, 27}.

Outras variáveis também mostraram ter influência na sobrevida dos pacientes, como tabagismo e etilismo, com uma maior sobrevida tendo sido

observada para os pacientes não tabagistas e não etilistas (66,2% e 41,2%; p-valor<0,0001) e maior risco de morte para os tabagistas (HR=2,86; IC 1,321-6,230; p-valor 0,008). Estudos prévios já descreveram a maior sobrevida para os pacientes não tabagistas em relação aos tabagistas e também encontraram um risco de morte inferior ⁷².

A associação do tabagismo com o status de HPV e o impacto na sobrevida global também foi avaliada neste estudo e o resultado demonstra que pacientes HPV positivos que não são tabagistas, tiveram a maior sobrevida global em 5 anos (87,5%), enquanto pacientes que eram HPV positivos mas fumavam tinham uma sobrevida intermediária (42,8%). No grupo de pacientes HPV negativos, os pacientes fumantes tiveram uma sobrevida menor com 25,4%, enquanto os pacientes que não fumavam tinham uma maior sobrevida (50,9%). Baseado nesses resultados podemos inferir, que o status de tabagismo, exerce assim como o status de HPV, grande impacto no prognóstico dos pacientes. Um resultado semelhante foi observado em um estudo realizado por Ang e colaboradores, onde o status de tabagismo também influenciou na sobrevida²⁶, porém um fator limitante em nosso estudo é a falta da informação sobre carga tabágica, por se tratar de um estudo retrospectivo com dados obtidos a partir do prontuário médico.

7 CONCLUSÃO

Este estudo visou avaliar a prevalência e a tendência dos tumores HPV induzidos no Hospital de Câncer de Barretos. A principal limitação foi o fato de, por se tratar de um estudo retrospectivo, algumas informações coletadas como por exemplo carga tabágica e etílica, e hábitos sexuais não estavam disponíveis.

Em relação à análise de prevalência, encontramos que 20,6% dos pacientes com CEC de orofaringe admitidos no HCB entre 2008 e 2018 eram positivos para HPV. Uma tendência de aumento de tumores de orofaringe induzidos por HPV foi evidenciada ($APC=12,87$), principalmente entre as mulheres ($APC=20,46$).

Os pacientes com tumores da orofaringe HPV induzidos demonstraram diferenças significativas em relação aos tumores HPV negativo, tanto quanto a características sociodemográficas como gênero, idade, escolaridade e região procedência, quanto as características clínicas como sub-localização, ECOG e estadiamento. Uma análise multivariada revelou que pacientes do sexo feminino, não tabagistas, com maior nível de escolaridade, com tumores nas tonsilas palatinas e estadiamento avançado, tem maiores chances de terem tumores induzidos por HPV em nossa população.

Por fim, quanto à sobrevida global, o status de HPV mostrou-se significativamente associado a uma maior sobrevida global, enquanto que as variáveis tabagismo, etilismo, nível de escolaridade, estadiamento agrupado, ECOG e idade mostraram um impacto significativo na redução da sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Wong DT, Todd R, Tsuji T, Donoff RB. *Molecular biology of human oral cancer*. **Crit Rev Oral Biol Med**. 1996;7(4):319-28.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. **CA Cancer J Clin**. 2018;68(6):394-424.
3. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. *The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012*. **CA Cancer J Clin**. 2017;67(1):51-64.
4. INCA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Ensino Cd, editor. **Rio de Janeiro, RJ. Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância.**; 2017. 128 p.
5. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. *Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America*. **Cancer Epidemiol**. 2016;44 Suppl 1:S43-S52.
6. Marur S, Forastiere AA. *Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment*. **Mayo Clinic proceedings**. 2008;83(4):489-501.
7. Baez A. *Genetic and environmental factors in head and neck cancer genesis*. **J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev**. 2008;26(2):174-200.
8. Ang KK, Sturgis EM. *Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma*. **Semin Radiat Oncol**. 2012;22(2):128-42.
9. Habbous S, Chu KP, Qiu X, La Delfa A, Harland LT, Fadhel E, et al. *The changing incidence of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using multiple imputation from 2000 to 2010 at a Comprehensive Cancer Centre*. **Cancer Epidemiol**. 2013;37(6):820-9.
10. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. **N Engl J Med**. 2007;356(19):1944- 56.

11. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers.* **J Natl Cancer Inst.** 2008;100(6):407-20.
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002.* **CA Cancer J Clin.** 2005;55(2):74-108.
13. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012.* **CA Cancer J Clin.** 2012;62(1):10-29.
14. zur Hausen H. *Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account.* **Virology.** 2009;384(2):260-5.
15. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. *The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product.* **Science.** 1989;243(4893):934- 7.
16. Pirisi L, Yasumoto S, Feller M, Doniger J, DiPaolo JA. *Transformation of human fibroblasts and keratinocytes with human papillomavirus type 16 DNA.* **J Virol.** 1987;61(4):1061-6.
17. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, et al. *Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review.* **Cancer J.** 2015;21(3):138-46.
18. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M, et al. *Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas.* **Sci Transl Med.** 2015;7(293):293ra104.
19. Urban D, Corry J, Rischin D. *What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer?* **Cancer.** 2014;120(10):1462-70.
20. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. *The molecular biology of head and neck cancer.* **Nature reviews Cancer.** 2011;11(1):9-22.
21. Dansky Ullmann C, Harlan LC, Shavers VL, Stevens JL. *A population-based study of therapy and survival for patients with head and neck cancer treated in the community .* **Cancer.** 2012;118(18):4452-61.
22. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site.* **Radiother Oncol.** 2011;100(1):33-40.

23. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. *Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis.* **J Clin Oncol.** 2008;26(21):3582-9.
24. Cramer JD, Burtness B, Le QT, Ferris RL. *The changing therapeutic landscape of head and neck cancer.* **Nat Rev Clin Oncol.** 2019;16(11):669-83.
25. NCCN. *NCCN Pratic Guideline in Oncology; Head and Neck Cancers.* [Internet]: 2019; 2019.
26. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer.* **N Engl J Med.** 2010;363(1):24-35.
27. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. *Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas.* **J Clin Oncol.** 2015;33(8):836-45.
28. Svahn MF, Munk C, Nielsen TS, von Buchwald C, Frederiksen K, Kjaer SK. *Trends in all-cause five-year mortality after head and neck cancers diagnosed over a period of 33 years. Focus on estimated degree of association with human papillomavirus.* **Acta oncologica.** 2016;55(9-10):1084-90.
29. Anantharaman D, Muller DC, Laggiou P, Ahrens W, Holcatova I, Merletti F, et al. *Combined effects of smoking and HPV16 in oropharyngeal cancer.* **Int J Epidemiol.** 2016;45(3):752-61.
30. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.* **Lancet.** 2019;393(10166):40-50.
31. Yom SS, Gillison ML, Trotti AM. *Dose De-escalation in Human Papillomavirus- Associated Oropharyngeal Cancer: First Tracks on Powder.* **International journal of radiation oncology, biology, physics.** 2015;93(5):986-8.
32. Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. *Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions.* **Oral Oncol.** 2019;99:104460.
33. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. *E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG- ACRIN Cancer Research Group.* **J Clin Oncol.** 2016:JCO2016683300.

34. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. *Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers*. **J Clin Oncol**. 2013;31(36):4550-9.
35. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. *Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States*. **J Clin Oncol**. 2011;29(32):4294-301.
36. Fakhry C, Andersen KK, Eisele DW, Gillison ML. *Oropharyngeal cancer survivorship in Denmark, 1977-2012*. **Oral oncology**. 2015;51(11):982-4.
37. Schache AG, Powell NG, Cuschieri KS, Robinson M, Leary S, Mehanna H, et al. *HPV-Related Oropharynx Cancer in the United Kingdom: An Evolution in the Understanding of Disease Etiology*. **Cancer Res**. 2016;76(22):6598-606.
38. Boscolo-Rizzo P, Zorzi M, Del Mistro A, Da Mosto MC, Tirelli G, Buzzoni C, et al. *The evolution of the epidemiological landscape of head and neck cancer in Italy: Is there evidence for an increase in the incidence of potentially HPV-related carcinomas?* **PLoS One**. 2018;13(2):e0192621.
39. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. *The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer*. **Cancer**. 2017;123(9):1566-75.
40. Curado M, Johnson N, Kerr A, Mendonca e Silva D, Lanfranchi H, Pereira D, et al. *Oral and oropharynx cancer in South America: Incidence, mortality trends and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum*. **Translational Research in Oral Oncology**. 2016;1:1-7.
41. Bruni L AG, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. *Human Papillomavirus*
and
Related Diseases Report. [Internet] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).2018 [updated 10 december];Available from: (www.hpvcentre.net/statistics/reports/XMX.pdf) . .
42. Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. *Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions*. **Int J Epidemiol**. 2011;40(2):489-502.

43. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. *Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study.* **J Natl Cancer Inst.** 2003;95(23):1772-83.

44. Lopez RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP, et al. *Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection.* **Cancer Causes Control.** 2014;25(4):461-71.

45. Furniss CS, McClean MD, Smith JF, Bryan J, Applebaum KM, Nelson HH, et al. *Human papillomavirus 6 seropositivity is associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol use.* **Ann Oncol.** 2009;20(3):534-41.

46. de Freitas Cordeiro-Silva M, Stur E, Agostini LP, de Podesta JR, de Oliveira JC, Soares MS, et al. *Promoter hypermethylation in primary squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a study of a Brazilian cohort.* **Mol Biol Rep.** 2012;39(12):10111-9.

47. Cortezzi SS, Provazzi PJ, Sobrinho JS, Mann-Prado JC, Reis PM, de Freitas SE, et al. *Analysis of human papillomavirus prevalence and TP53 polymorphism in head and neck squamous cell carcinomas.* **Cancer Genet Cytogenet.** 2004;150(1):44-9.

48. Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Gheit T, Olshan AF, Wisniewski K, et al. *Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer.* **Int J Cancer.** 2017;140(9):1968-75.

49. D'Souza G, Anantharaman D, Gheit T, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Conway DI, et al. *Corrigendum to 'Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents' [Oral Oncol. 62 (2016) 20-27].* **Oral Oncol.** 2017;65:e1.

50. Petito G, Carneiro MA, Santos SH, Silva AM, Alencar RC, Gontijo AP, et al. *Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil .* **Braz J Otorhinolaryngol.** 2017;83(1):38-44.

51. Pina AR, Jimenez LS, Mariano FV, de Andrade BA, Carlos R, Altemani A, et al. *Human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Guatemala and Brazil.* **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2016;121(4):412-8.

52. Cantarutti AL, Fernandes LP, Saldanha MV, Marques AE, Vianna LM, de Melo NS, et al. *Evaluation of immunohistochemical expression of p16 and presence of human papillomavirus in oral and oropharyngeal carcinoma.* **J Craniofac Surg.** 2014;25(1):210-4.

53. Miguel RE, Villa LL, Cordeiro AC, Prado JC, Sobrinho JS, Kowalski LP. *Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer.* **Am J Surg.** 1998;176(5):428-9.
54. de Carvalho AC, Melendez ME, da Silva Sabato C, Palmero EI, Arantes L, Neto CS, et al. *Clinical and Molecular Characterization of Surgically Treated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma Samples.* **Pathol Oncol Res.** 2019;25(3):1047-58.
55. De Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR, Pinto CAL, Villa LL, Kowalski LP. *Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study.* **Head & neck.** 2019.
56. Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. *Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists.* **Arch Pathol Lab Med.** 2018;142(5):559-97.
57. Reed AL, Califano J, Cairns P, Westra WH, Jones RM, Koch W, et al. *High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma.* **Cancer Res.** 1996;56(16):3630-3.
58. Mroz EA, Baird AH, Michaud WA, Rocco JW. *COOH-terminal binding protein regulates expression of the p16INK4A tumor suppressor and senescence in primary human cells .* **Cancer Res.** 2008;68(15):6049-53.
59. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, He X, Pickard R, Koluder M, et al. *Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials .* **Am J Surg Pathol.** 2012;36(7):945-54.
60. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. *Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis.* **J Virol.** 2004;78(21):11451-60.
61. Bishop JA, Lewis JS, Jr., Rocco JW, Faquin WC. *HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice.* **Semin Diagn Pathol.** 2015;32(5):344-51.
62. Singhi AD, Westra WH. *Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience.* **Cancer.** 2010;116(9):2166-73.
63. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. *A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen.* **Int J Cancer.** 2007;121(11):2465-72.

64. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LL, O'Sullivan B, Lin SJ, et al. *Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy.* **Cancer.** 2016;122(4):546-58.
65. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. *Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study.* **Lancet Oncol.** 2016;17(4):440-51.
66. Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, Shah K, Westra WH. *Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin.* **Clin Cancer Res.** 2003;9(17):6469-75.
67. Fakhry C, Cohen E. *The rise of HPV-positive oropharyngeal cancers in the United States.* **Cancer prevention research.** 2015;8(1):9-11.
68. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Agudo A, Ahrens W, et al. *Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries.* **Int J Cancer.** 2015;136(5):1125-39.
69. Pike LRG, Royce TJ. *Outcomes of HPV-Associated Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Impact of Race and Socioeconomic Status.* 2020;18(2):177-84.
70. Thompson LDR, Burchette R, Iganej S, Bhattasali O. *Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome.* **Head Neck Pathol.** 2019.
71. Duffy SA, Terrell JE, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. *Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients.* **Gen Hosp Psychiatry.** 2002;24(3):140-7.
72. Xiao R, Pham Y, Ward MC, Houston N, Reddy CA, Joshi NP, et al. *Impact of active smoking on outcomes in HPV+ oropharyngeal cancer.* **Head Neck.** 2020;42(2):269-80.

ANEXOS**Anexo I****ESCALAS DE PERFORMANCE****Escala de Performance: ECOG**

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

ANEXO I



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Tendência e prevalência de câncer de orofaringe HPV-Positivo no Hospital de Câncer de Barretos.

Pesquisador: Ana Carolina de Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75137517.5.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.483.290

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1071323_E1.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 02/02/2018)

RESUMO:

O câncer de cabeça e pescoço é a sétima neoplasia mais comum no mundo, sendo que o sítio da orofaringe é um dos mais acometidos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são tabagismo, etilismo e infecção por HPV. Na última década houve uma mudança nos sítios de acometimento da doença, onde um aumento no número de casos de orofaringe e uma diminuição nos demais sítios da doença foram evidenciados, tendo como justificativa a diminuição do tabagismo e etilismo e um aumento de infecções por HPV. Em muitos países já se tem confirmação dessa nova tendência enquanto no Brasil ainda são escassos o número de estudos sobre o tema. Objetivo: Avaliar a tendência e prevalência de câncer de orofaringe induzido por HPV em um hospital de referência no Brasil

INTRODUÇÃO:

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

Os tumores de cabeça e pescoço englobam um grupo heterogêneo de neoplasias que acometem a mucosa que recobre todo o trato aerodigestivo superior. Anatomicamente, estes tumores incluem os seguintes sítios: a cavidade oral, a faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) e a laringe. O carcinoma espinocelular (CEC) é o subtipo histológico mais comum, ocorrendo em 90% dos casos (Wong et al., 1996). O câncer de cabeça e pescoço é a sétima neoplasia mais comum no mundo com estimativas mundiais para 2012 de quase 700.000 novos casos e 375.000 mortes (Globocan, 2012). O Instituto Nacional do Câncer estimou para 2016, mais de 22 mil casos de tumor de cavidade oral e laringe no Brasil (INCA, 2016). Um trabalho recente descreveu a distribuição geográfica e a tendência temporal em incidência e mortalidade destes tumores na América do Sul e Central e encontrou que o Brasil apresentou as maiores taxas de incidência de tumores na cavidade oral e faringe entre 2003 e 2007 com quase 12.000 casos (Perdomo et al., 2016). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dos tumores de cabeça e pescoço são o tabagismo e o etilismo atuando também de forma sinérgica, o que aumenta o risco de desenvolvimento da doença. Mais recentemente, o vírus do papiloma humano (HPV) tem se mostrado um fator de risco importante nestes tumores, principalmente na orofaringe (Habbous et al., 2013). Tumores de orofaringe HPV-positivos estão fortemente associados ao comportamento social consistente com a forma predominante de transmissão do HPV via contato sexual (Gillison et al., 2008). Dentre os HPV de alto-risco, a infecção por HPV-16 tem se mostrado a mais prevalente na maior parte das regiões do mundo (Parkin et al., 2005; Siegel et al., 2012; zurHausen, 2009), sendo comumente encontrado em 87-90% dos cânceres de orofaringe HPV-positivos (Dyson et al., 1989; Pirisi et al., 1987). Tumores de orofaringe HPV-positivos e HPV-negativos apresentam uma série de diferenças biológicas, clínicas e demográficas. Os tumores induzidos por HPV tem uma significativa diferença clínica e demográfica, acometendo principalmente homens brancos, jovens e com maior nível escolar e social, sem história de tabagismo ou com tabagismo leve (Wang et al 2015). Clinicamente tendem a acometer a base da língua e amígdalas, com tumores primários menores enquanto há um grande acometimento da cadeia linfática e um maior aparecimento de linfonodomegalias de aspecto cístico (Urban et al., 2014). O tratamento padrão para esses tumores envolve multimodalidades terapêuticas incluindo radioterapia e quimioterapia (Dansky Ullmann et al., 2012). Apesar da apresentação mais agressiva, para os tumores positivos para HPV o prognóstico mostra-se mais favorável (Ang et al., 2010; Huang et al., 2015). Diversos estudos já demonstraram a superioridade da resposta, controle locorregional e sobrevida global dos pacientes positivos em relação aos negativos (Urban et al., 2014). Alguns estudos relatam que nos sítios tumorais fortemente ligados ao HPV como as amígdalas, tem havido uma considerável

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

diminuição na mortalidade, enquanto nos sítios apenas potencialmente ligados, como a cavidade oral observou-se apenas uma moderada diminuição da mortalidade (Svahn et al., 2016). No entanto, em um subgrupo de pacientes HPV-positivos e tabagistas, o efeito sinérgico destes dois fatores tem um impacto negativo no prognóstico (Anantharaman et al., 2016). O estudo de Ang e colaboradores realizou uma análise retrospectiva associando o status de HPV e a sobrevida de 433 pacientes com tumores de orofaringe: 63,8% dos pacientes eram positivos para HPV e apresentaram uma melhor sobrevida global. Em seguida, os pacientes foram classificados em diferentes níveis de risco de morte de acordo com 4 fatores: o status de HPV, tabagismo, estadios T e N. De modo geral, a estratificação em grupos foi feita em (1) baixo risco: tumores HPV-positivos de pacientes com baixa exposição ao tabaco, e tumores HPV-positivos em pacientes tabagistas com estadios N0 a N2a; (2) risco intermediário: tumores HPV-positivos de pacientes tabagistas com estadios N2b a N3, e tumores HPV-negativos de pacientes com baixa exposição ao tabaco e estadios T < 4; e (3) alto risco: tumores HPV-negativos de pacientes com baixa exposição ao tabaco e estadios T4, e tumores HPV-negativos de pacientes tabagistas. A sobrevida global em três anos destes diferentes grupos foi de 93%, 70,8% e 46,2%, respectivamente (Ang et al., 2010). Durante a década passada uma importante mudança no sítio primário dos tumores de cabeça e pescoço foi evidenciada, com um significativo aumento do acometimento por tumores da orofaringe, enquanto percebeu-se uma gradativa diminuição do acometimento nos sítios de hipofaringe e laringe. A explicação encontrada para esta mudança é a diminuição do uso de álcool e tabaco, enquanto há um aumento na exposição ao vírus do HPV via contato sexual (Marur et al., 2016). Dados populacionais recentes indicam um aumento significativo na incidência de tumores na orofaringe entre 1983 e 2002, predominantemente em países economicamente desenvolvidos, incluindo o Brasil (Chaturvedi et al., 2013). Outro trabalho avaliou a prevalência de casos de tumor de orofaringe HPV positivos nos EUA e observou um aumento populacional da incidência destes casos de 225% entre 1988 e 2004, enquanto que a incidência de casos HPV-negativos diminuiu em 50% no mesmo período (Chaturvedi et al., 2011). Um estudo realizado na Dinamarca com 20.925 casos em um período de 1978 a 2010 também revelou um significativo aumento no número de casos de tumores de cabeça e pescoço principalmente nos sítios fortemente e potencialmente ligados ao HPV e uma diminuição na idade dos pacientes ao diagnóstico (Fakhry et al., 2015). No Reino Unido, um estudo recente demonstrou um aumento de 2-vezes no número de casos de tumores de orofaringe entre 2002 e 2011, no entanto, a prevalência de casos HPV-positivos não mudou significativamente, estando ao redor de 50% por todo o período (Schache et al., 2016). O GLOBOCAN estimou para 2012 cerca de 142.387 novos casos de tumores de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

orofaringe no mundo sendo 5.504 no Brasil (Globocan, 2012). Um artigo recente explorou diferentes bancos de dados populacionais do país e relatou que os tumores de orofaringe representaram 39% (20.222) dos casos de câncer de cabeça e pescoço no Brasil entre 2000 e 2010 com taxas estáveis nos diferentes períodos avaliados. No entanto, o estudo também relata um pequeno número de bancos de dados populacionais de registro de câncer com dados atualizados no país, o que demonstra a possibilidade de que estes números sejam subestimados (Curado et al., 2016). Uma revisão sistemática realizada no Brasil com 42 artigos e 4.066 pacientes demonstrou que é baixa a prevalência de HPV em pacientes saudáveis, no entanto nos grupos com imunodeficiência, lesões orais benignas ou pré-malignas ou mesmo CEC, o risco aumenta em aproximadamente de 1,5 a 9,0 vezes (Matos et al., 2015). Dados sobre a prevalência de infecções pelo vírus HPV associadas a tumores de cabeça e pescoço na América do Sul e Central são escassos com poucos trabalhos avaliando um número reduzido de casos (menor que 250) e diferentes metodologias de detecção do HPV (www.hpvcentre.net/statistics/reports/XXM.pdf). A prevalência de HPV16 em tumores de cabeça e pescoço foi avaliada em 3 estudos caso-controle na América Latina (Argentina, Brasil e Cuba) com taxas entre 3,1 e 3,9% tendo sido observadas (Herrero et al., 2003; Lopez et al., 2014; Ribeiro et al., 2011; Schache et al., 2016), significativamente inferiores aos números observados na Europa e América do Norte (Chaturvedi et al., 2011; D'Souza et al., 2007; Furniss et al., 2009). O estudo brasileiro avaliou 1.093 pacientes com CEC de cabeça e pescoço sendo 252 (10,5%) de orofaringe e demonstrou uma prevalência de HPV-16 positivo de 3,5%, sendo que as mulheres com 50 anos ou menos não tabagistas e não etilistas representaram uma maior porcentagem (Lopez et al., 2014). Em relação aos dados brasileiros específicos de prevalência de HPV em tumores de orofaringe, não existe nenhum estudo que tenha avaliado esta taxa em um grande número de pacientes por uma técnica bem estabelecida para classificação das amostras de acordo com o status de infecção por HPV. Com o aumento das taxas de tumores HPV-positivos e sua grande importância na determinação do prognóstico e até mesmo na indicação de pacientes candidatos a ensaios clínicos, há uma necessidade de se implementar exames de detecção na rotina dos serviços de patologia. Existem vários testes disponíveis no mercado, porém não existe consenso acerca da melhor técnica para detecção. A reação de imuno-histoquímica para p16

HIPÓTESE:

- A prevalência de tumores de cabeça e pescoço tem aumentando devido a infecção por HPV, enquanto o número de tumores de cabeça e pescoço tem diminuído em decorrência da diminuição

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

do etilismo e tabagismo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Avaliar a prevalência e a tendência dos carcinomas escamocelular de orofaringe induzidos por HPV 16 no período de 10 anos (2006 a 2016) no hospital de câncer de Barretos.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- Realizar o levantamento dos dados clínicos, histopatológicos e demográficos dos pacientes com carcinoma espinocelular de orofaringe tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos entre 2006 e 2016;
- Realização de exame de imunohistoquímica para a proteína p16 em amostras pré-tratamento para todos os pacientes que não tenham realizado previamente o exame;
- Avaliação da prevalência e tendência dos casos de carcinoma espinocelular de orofaringe HPV positivos tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos entre 2006 e 2016;
- Avaliar se existe associação entre o status de HPV e dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos no estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Sob o ponto de vista ético, o estudo confere risco mínimo, caracterizado pela quebra eventual de sigilo. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a não divulgar esses dados e manter total sigilo, utilizando medidas de segurança quanto à confidencialidade, privacidade e armazenamento de dados.

BENEFÍCIOS:

Não há benefício direto para o paciente participante do estudo. O potencial benefício do estudo para a sociedade é um melhor entendimento da prevalência da infecção por HPV e a ocorrência de outros fatores de risco na população de pacientes com tumores de orofaringe atendidos no HCB de 2006 a 2016. Tais informações podem auxiliar na melhor classificação e manejo dos pacientes tratados neste serviço e no delineamento de estratégias de prevenção.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente submissão trata-se de E1 ao projeto para aprovação dos seguintes documentos:

- EMENDA.pdf;
- Emenda.docx;
- projeto_emenda_jan_2018.docx;
- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1071323_E1.pdf

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto 1454/2017, e:

- Aprovou a emenda ao estudo, submetida em 02/02/2018;

Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- O Estudo deve Continuar;
- O Estudo dever ser Interrompido;
- O Estudo está Finalizado;
- Solicita-se Esclarecimento;

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1071323_E1.pdf	02/02/2018 10:40:08		Aceito
Projeto Detalhado	projeto_emenda_jan_2018.docx	02/02/2018	Raiany Santos	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

/ Brochura Investigador	projeto_emenda_jan_2018.docx	10:27:35	Carvalho	Aceito
Outros	Emenda.docx	02/02/2018 08:29:12	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	EMENDA.pdf	02/02/2018 08:26:14	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	04/09/2017 10:39:47	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	Termo_Universal.pdf	04/09/2017 10:37:30	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	Cadastro_Projeto_de_Pesquisa_word.doc	04/09/2017 10:34:50	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	cadast_proje.pdf	04/09/2017 10:34:29	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	mabim.pdf	04/09/2017 10:33:26	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	mabin.doc	04/09/2017 10:33:09	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	responsabilidade.docx	04/09/2017 10:32:46	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	responsabilidade.pdf	04/09/2017 10:32:25	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	autorizacao.pdf.pdf	04/09/2017 10:30:49	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	Autorizacao.docx	04/09/2017 10:30:21	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	Financiamentodocx.docx	04/09/2017 10:29:51	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Outros	financiamento.pdf	04/09/2017 10:29:24	Raiany Santos Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	04/09/2017 10:27:32	Raiany Santos Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 2.483.290

BARRETOS, 02 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

**Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador)**

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br

Tendência e prevalência de câncer de orofaringe HPV-Positivo no Hospital de Câncer de Barretos.

Record ID

Pass ID

Registro Hospitalar

Iniciais

Data de nascimento

(DD/MM/AA)

Sexo

- (0) Feminino
 (1) Masculino

Cor

- (0) Indefinido
 (1) Branco
 (2) Negro
 (3) Amarelo
 (4) Pardo
 (5) Indígena
 (6) Cafuso

Ocupação

(Descrever)

Grau de instrução

- Indefinido
 Analfabeto
 Primeiro grau incompleto
 Primeiro grau completo
 Segundo grau incompleto
 Segundo grau completo
 Superior incompleto
 Superior completo
 Pós graduação
 incompleto Pós
graduação completo

Estado

Nacionalidade

14/02/2020 8:31am

DRS V

- Não pertencente a esta DRS
- ALTAIR
- BARRETOS
- BEBEDOURO
- CAJOBI
- COLINA
- COLÔMBIA
- GUAÍRA
- GUARACI
- JABORANDI
- MONTE AZUL
- PAULISTA OLÍMPIA
- SEVERÍNIA
- TAIAÇU
- TAIÚVA
- TAQUARAL
- TERRA
- ROXA
- VIRADOURO
- VISTA ALEGRE DO ALTO

Tabagismo

- (0) Nunca
- (1) Ativo
- (2) ex-tabagista
- (99) Ignorado

Etilismo ativo:

- (0) Nunca
- (1) Ativo
- (2) ex-
- etilismo
- Ignorado

Hábitos sexuais

Numero de parceiros sexuais ao longo da vida

- Nunca
- De 1 a 3
- 3
- De 4 a 10
- Mais que 10

Numero de parceiros em que voce praticou sexo oral ativo ao longo da vida

- Nunca
- De 1 a 3
- De 4 a 10
- Mais que 10

Numero de parceiros em que voce praticou sexo oral passivo ao longo da vida

- Nunca
- De 1 a 3
- De 4 a 10
- Mais que 10

Data de Admissão

(DD/MM/AA)

Idade na admissao

ECOG na admissão:	<input type="radio"/> (0) 0 <input type="radio"/> (1) 1 <input type="radio"/> (2) 2 <input type="radio"/> (3) 3 <input type="radio"/> (4) 4 <input type="radio"/> (99) Ignorado
-------------------	--

Biópsia pré-tratamento	<input type="radio"/> (0) Nao fez <input type="radio"/> (1) Sim
------------------------	--

Data da biopsia	_____
	(DD/MM/AAAA)

Número AP Biópsia	_____
-------------------	-------

Grau de diferenciação	<input type="radio"/> (0) Pouco diferenciado <input type="radio"/> (1) Moderadamente diferenciado <input type="radio"/> (2) Bem diferenciado <input type="radio"/> (3) SOE-Sem outras especificais
-----------------------	---

Variante histológica	<input type="radio"/> (0) Nao <input type="radio"/> (1) Sim <input type="radio"/> (99) Ignorado (Descrever)
----------------------	--

Se variante histológica	_____
	(Descrever)

Status P16	<input type="radio"/> (0) Negativo <input type="radio"/> (1) Positivo <input type="radio"/> (2) Inconclusivo
------------	--

Número da IHQ para P16	_____
------------------------	-------

Sub-localização	<input type="radio"/> (0) Úvula <input type="radio"/> (1) Base da língua <input type="radio"/> (2) Valécula <input type="radio"/> (3) Parede posterior da orofaringe <input type="radio"/> (4) Amigdala <input type="radio"/> (5) Palato mole <input type="radio"/> (6) Orofaringe SOE
-----------------	--

Outro tumor primário (sincrônico)	<input type="radio"/> (0) Nao <input type="radio"/> (1) Sim
-----------------------------------	--

Se sim, topografia:	<input type="radio"/> (0) Laringe <input type="radio"/> (1) Hipofaringe <input type="radio"/> (2) Cavidade oral 3 <input type="radio"/> (3) Nasofaringe <input type="radio"/> (4) Outros sítios da cabeça e pescoço <input type="radio"/> (5) Outros sítios que não na cabeça e pescoço
---------------------	--

Estadiamento T	<input type="radio"/> (0) T0 <input type="radio"/> (1) T1 <input type="radio"/> (2) T2 <input type="radio"/> (3) T3 <input type="radio"/> (4) T4a <input type="radio"/> (5) TX <input type="radio"/> (6) T4b
Estadiamento N	<input type="radio"/> (0) N0 <input type="radio"/> (1) N1 <input type="radio"/> (2) N2a <input type="radio"/> (3) N2b <input type="radio"/> (4) N2c <input type="radio"/> (5) N3 <input type="radio"/> (6) NX
Estadiamento M	<input type="radio"/> (0) M0 <input type="radio"/> (1) M1 <input type="radio"/> (2) MX
Estadiamento agrupado	<input type="radio"/> (0) I <input type="radio"/> (1) II <input type="radio"/> (2) III <input type="radio"/> (3) IVa <input type="radio"/> (4) IVb <input type="radio"/> (5) IVc
Realizou tratamento	<input type="radio"/> Nao <input type="radio"/> Sim
Data do primeiro tratamento	<hr/> (DD/MM/AA)
Intenção do tratamento	<input type="radio"/> (1) Curativa <input type="radio"/> (2) Paliativa
Tipo de tratamento	<input type="radio"/> (0) Cirurgia <input type="radio"/> (1) Cirurgia + Rxt adjuvante <input type="radio"/> (2) Cirurgia + Rxt + Qt adjuvante <input type="radio"/> (3) Qt neoadjuvante + radioterapia+ quimioterapia adjuvante <input type="radio"/> (4) Qt neoadjuvante + cirurgia + Rxt <input type="radio"/> (5) QT Neoadjuvante + cirurgia + RXT + QT <input type="radio"/> (6) Rxt exclusiva <input type="radio"/> (7) Qt + Rxt concomitante <input type="radio"/> (8) Nao realizou nenhum tratamento
Se paliativa qual modalidade	Quimioterapia paliativa Radioterapia paliativa <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Progressão de doença	<input type="radio"/> (0) Nao <input type="radio"/> (1) Sim
Se sim progressão	<input type="checkbox"/> (0) Local <input type="checkbox"/> (1) Regional <input type="checkbox"/> (2) A distancia

Data progressão

(DD/MM/AA)

Recidiva

- (0) Nao
 (1) Sim

Se sim
recidiva

- (0) Local
 (1) Regional
 (2) A distancia

Data da recidiva

Segunda neoplasia

- (0) Nao
 (1) Sim

Data da 2ª neoplasia

(DD/MM/AA)

Topografia 2ª neoplasia

- (0) Laringe
 (1) Hipofaringe
 (2) Cavidade oral
 (3) Nasofaringe
 (4) Outros sítios da cabeça e pescoço
 (5) Outros sítios que não na cabeça e pescoço

Data da última informação

(DD/MM/AA)

Status nesta data

- (1) Vivo Sem Doença
 (2) Vivo Com Doença
 (3) Morte por este câncer
 (4) Morte Por Outras Causas

Perdido de vista

- (0) Nao
 (1) Sim