

HPV como fator de prognóstico no cancro da cabeça e pescoço

Sandra Marisa da Silva Mendes

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

Artigo de Revisão Bibliográfica

Porto, 2016

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina
submetido ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2015/2016

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto

Nome: Sandra Marisa da Silva Mendes

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, no

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

E-mail: smendes8@gmail.com

HPV como fator de prognóstico no cancro de cabeça e pescoço

Área: Oncologia Médica

Orientadora: Dr.ª Ana Castro

Categoria: Assistente Hospitalar de Oncologia
e Assistente da Unidade Curricular de Medicina I no ICBAS-UP/CHP

Afiliação: Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Quero agradecer à Dr.^a Ana Castro por toda a dedicação, empenho, atenção e tempo despendido na orientação deste trabalho.

À minha família, um agradecimento sincero por toda a confiança que depositou em mim ao longo de todo este meu percurso.

Um agradecimento especial ao meu namorado por todo o apoio e incentivo, ao longo de todos estes anos, para que este sonho se tornasse realidade.

Índice de tabelas, gráficos e figuras

Tabela I - Incidência padronizada para a idade e sexo, do cancro da cavidade oral a nível mundial.....	13
Tabela II - Prevalência do cancro da cabeça e pescoço, de acordo com a idade e os fatores de risco.....	16
Tabela III - Associação entre o cancro da orofaringe, o tabaco, o álcool e o status do HPV.....	31
Gráfico 1 - Evolução do cancro da cavidade oral entre 1978 e 2007 na população dinamarquesa.....	14
Gráfico 2 - Incidência e mortalidade dos cancros mais frequentes, nos homens e nas mulheres, nas regiões mais e menos desenvolvidas do mundo.....	15
Gráfico 3 - Incidência padronizada para a idade do cancro da cavidade oral, para o sexo masculino e feminino entre 1975 e 2007, nos EUA.....	15
Gráfico 4 - Incidência padronizada para a idade do cancro da orofaringe, entre 1970 e 2006....	17
Gráfico 5 - Taxas de incidência do cancro da orofaringe e da cavidade oral, em várias regiões mundiais, entre 1983 e 2002.....	18
Gráfico 6 - Prevalência da infeção oral por HPV, de acordo com a idade e sexo, nos EUA.....	23
Gráfico 7 - Taxas de incidência do cancro da orofaringe no geral, cancro da orofaringe HPV-positivo e HPV-negativo, nos EUA, entre 1988 e 2004.....	29
Gráfico 8 - Taxa de sobrevivência global de acordo com o status do HPV, a carga tabágica e o estadió T/N.....	34
Gráfico 9 - O valor prognóstico dos diferentes grupos de risco, demonstrado, tanto nos EUA, como na Europa.....	34
Figura 1 - Fatores que contribuem para a carcinogénese na cavidade oral.....	22
Figura 2 - Papel da proteína viral E6 na oncogénese.....	24

Figura 3 - Papel da proteína viral E7 na oncogénese.....	24
Figura 4 - A sobreexpressão da proteína p16 nas células infetadas com HPV.....	25
Figura 5 - A) Leucoplasia homogénea com hiperqueratose sem displasia epitelial, na biópsia..	26
B) Carcinoma de células escamosas, 12 anos após o doente ter recusado o tratamento.....	26

Lista de abreviaturas

TPI – Taxa Padronizada para a Idade

HPV – Vírus do papiloma humano

EUA – Estados Unidos da América

RR – Risco Relativo

OR – Odds Ratio

IARC - International Agency for Research on Cancer

ADH - Álcool-desidrogenase

ALDH2 - Aldeído-desidrogenase 2

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

HIS - Hibridação in Situ

UMA – Unidades Maço-Ano

Resumo

Introdução: Nos últimos anos, demonstrou-se que o vírus do papiloma humano (HPV) é um importante fator de risco para os câncros da cabeça e pescoço.

Objetivos: Avaliar o HPV como fator de prognóstico no câncro da orofaringe e no câncro da cavidade oral. Para isto, vou rever a literatura mais recente e publicada em revistas indexadas, no sentido de avaliar os artigos publicados que possam permitir retirar conclusões acerca deste tema.

Desenvolvimento: O câncro da cabeça e pescoço é uma neoplasia com várias localizações distintas com características clínicas diferentes, sendo o carcinoma de células escamosas o mais comum. As várias localizações são a cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe. É o sexto câncro mais comum a nível mundial, correspondendo a cerca de 5% de todos os casos de câncro, atingindo mais de 550.000 pessoas, anualmente.

O consumo exagerado de álcool e tabaco são os fatores de risco “major” para o aparecimento desta doença: 85% das vítimas são fumadores ou ex-fumadores. Embora o consumo de álcool e tabaco continue a ser o principal fator de risco mais comum para câncro da cabeça e pescoço, tem-se verificado um aumento da incidência de câncros da cabeça e pescoço associados ao HPV no mundo ocidental nos últimos 40 anos, sendo este um novo fator de prognóstico/risco.

A infeção por HPV tem importância como fator de prognóstico para os tumores da orofaringe e da cavidade oral, embora o seu valor positivo ou negativo seja diferente de acordo com a localização.

Conclusão: A literatura é clara quanto ao câncro da orofaringe, sendo os casos associados ao HPV de melhor prognóstico, comparativamente com os tumores HPV-negativos. Já em relação ao câncro da cavidade oral, a literatura não é tao clara, mas na maioria dos estudos, os câncros HPV-positivos têm pior prognóstico que os câncros HPV-negativos.

Palavras-chave:

Câncro da cabeça e pescoço, câncro da cavidade oral, câncro da orofaringe, HPV.

Abstract

Introduction: In recent years, it has been shown that the human papillomavirus (HPV) infection is a major risk factor for cancers of the head and neck.

Goals: Evaluate the HPV as a prognostic factor in oropharyngeal cancer and of the oral cavity cancer. For this, I will review the most recent literature and published in refereed journals, in order to evaluate the published articles that would allow to draw conclusions on this subject.

Development: The cancer of the head and neck is a neoplasm with several different locations with different clinical features, and squamous cell carcinoma is the most common. The various locations are the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. It is the sixth most common cancer worldwide, representing approximately 5% of all cases of cancer, affecting more than 550,000 people annually.

Heavy consumption of alcohol and tobacco are risk factors "major" for the appearance of this disease: 85% of victims are smokers or former smokers. Although the consumption of alcohol and tobacco remains the main common risk factor for cancer of the head and neck, there has been an increased incidence of cancers of the head and neck associated with HPV in the western world over the past 40 years, thus constituting a new factor of prognosis / risk.

The HPV infection is important as a prognostic factor for tumors of the oropharynx and the oral cavity, although its positive or negative prognostic value is different according to the location.

Conclusion: The literature is clear on the oropharyngeal cancer, with cases associated with the HPV, with best prognosis, compared with HPV-negative tumors. In relation to cancer of the oral cavity, the literature is not so clear, but in most studies, the HPV-positive cancers have a worse prognosis than HPV-negative cancers.

Key words:

Head and neck cancer, oral cavity cancer, oropharyngeal cancer, HPV.

Índice

Agradecimentos.....	3
Índice de tabelas, gráficos e figuras.....	4
Lista de abreviaturas	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	11
Materiais e Métodos.....	12
Resultados.....	13
1. Epidemiologia.....	13
1.1 Cancro da cavidade oral.....	13
1.2 Cancro da orofaringe.....	17
2. Etiologia – Cancro da cavidade oral e da orofaringe.....	19
2.1 Tabagismo.....	19
2.2 Alcoolismo.....	20
2.3 Efeito sinérgico do consumo combinado de álcool e tabaco.....	20
2.4 <i>Betel quid</i>	21
2.5 Flora microbiana oral.....	21
2.6 HPV.....	22
2.6.1 Função oncogénica do HPV.....	23
3. Apresentação clínica.....	25
3.1 Cancro da cavidade oral.....	25
3.1.1 Diagnóstico.....	27

3.2 Cancro da orofaringe.....	27
3.2.2 Diagnóstico.....	28
4. Diferenças entre o cancro da cavidade oral e o da orofaringe, tendo em conta o status do HPV.....	29
4.1 Fatores epidemiológicos.....	29
4.2 Fatores genéticos.....	31
4.3 Fatores anatómicos.....	31
5. Relação do HPV com o prognóstico.....	32
5.1 Cancro da orofaringe.....	32
5.1.1 Estadiamento de acordo com o status do HPV.....	33
5.2 Cancro da cavidade oral.....	35
6. Conclusão.....	36
Referências Bibliográficas.....	38

Introdução

O cancro da cabeça e pescoço atinge vários locais, nomeadamente a cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, sendo o carcinoma de células escamosas o mais comum [1]. Corresponde a cerca de 5% de todos os casos de cancro, atingindo mais de 550.000 pessoas em todo o mundo, anualmente [2]. É endémico em países como a Índia ou Brasil, onde o consumo de álcool é a norma cultural.

Já nos Estados Unidos da América (EUA), a diminuição do consumo de tabaco levou a um declínio geral na sua incidência, nas últimas 3 décadas. Esta tendência é conhecida para os cancros da cavidade oral, laringe e hipofaringe [3]. No entanto, até 25% de todos os cancros da cabeça e pescoço diagnosticados nos EUA são independentes do uso do tabaco [4].

Embora o mecanismo subjacente ao cancro da cabeça e pescoço ainda não seja totalmente compreendido, vários estudos sugerem que o tabagismo, consumo de álcool e *betel quid* são os principais fatores de risco para o seu aparecimento [5].

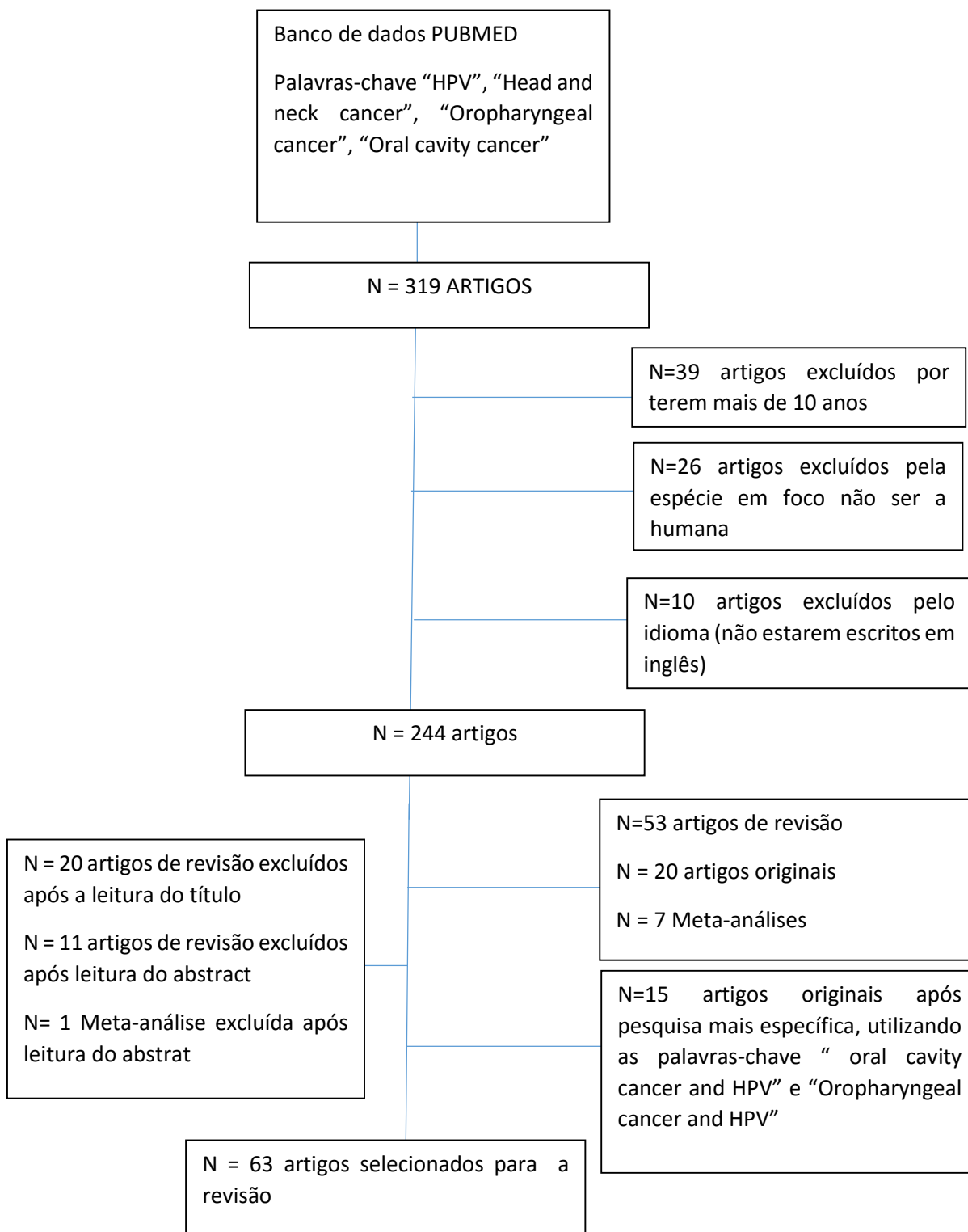
Dentro dos cancros independentes do uso do tabaco, sabe-se que a infeção por HPV transmitida sexualmente é o principal fator de risco. Pesquisas recentes têm destacado o risco conferido ao HPV para o desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço. A incidência de alguns tipos de cancro da cabeça e pescoço tem aumentado nos últimos anos, especialmente entre os grupos etários mais jovens, que pode ser, pelo menos, parcialmente atribuída a infeção por HPV [6].

Nos últimos 30 anos, *Chaturvedi et al*, analisaram as tendências associadas ao HPV, ajustadas para a idade e verificaram que houve uma diminuição de casos de cancro da cabeça e pescoço em locais HPV-independentes, como a cavidade oral, laringe e hipofaringe e um aumento impressionante de casos em locais da orofaringe relacionados com o HPV. Os perfis demográficos e de risco de doentes com cancro da cabeça e pescoço HPV-positivo e HPV-negativo diferem claramente [7].

Dentro dos cancros da cabeça e pescoço, o cancro da cavidade oral é o tumor maligno mais comum, excluindo o cancro da pele, contudo tem havido um aumento dramático na incidência de cancros da orofaringe. Anatomicamente, a cavidade oral e a orofaringe são regiões distintas que fazem fronteira entre si, mas não se sobrepõem. A evidência atual suporta que os tumores nestes dois locais são distintos e únicos, com diferente patogénese, tratamento e prognóstico [8]. Assim, vou separar estas duas entidades, fazendo comparações relativamente à epidemiologia, etiologia, fatores de risco, diagnóstico e prognóstico.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura mais recente, na língua inglesa, através da pesquisa na base de dados da Pubmed de trabalhos originais, meta-análises e artigos de revisão, publicados de 2006 a 2016.



Resultados

1. Epidemiologia

1.1 Cancro da cavidade oral

O cancro da cavidade oral é o tumor maligno mais comum dos cancros da cabeça e pescoço, excluindo o cancro de pele não melanoma. A cavidade oral inclui a mucosa labial, mucosa oral, assoalho da boca, rebordo alveolar e gengival, dois terços anteriores da língua (anterior às papilas circunvaladas), palato duro e trígono retromolar.

De acordo com as estimativas mais recentes, em 2012, em todo o mundo, houve aproximadamente 300.373 novos casos de cancro da cavidade oral, ou uma taxa padronizada para a idade (TPI) de 4 casos por 100.000 habitantes, havendo uma disparidade geográfica nas taxas. Assim, a TPI é maior na região do Sudeste Asiático (6,4 por 100.000), seguido da Europa (4,6 por 100.000), do continente Americano (4,1 por 100.000), posteriormente pelo continente Africano (2,7 por 100.000), e por fim pela região do Pacífico Ocidental (2,0 por 100.000) [9].

	Oral cavity (C00-08)	
	M	F
World	5.5	2.5
More developed regions	7.0	2.6
Less developed regions	5.0	2.5
Africa	3.3	2.0
Eastern Africa	4.5	2.8
Middle Africa	3.5	1.8
Northern Africa	2.8	1.8
Southern Africa	6.3	2.3
Western Africa	1.7	1.4
The Americas	5.9	2.6
Caribbean	4.8	1.8
Central America	2.6	1.7
South America	5.3	2.4
Northern America	7.3	3.2
Asia	5.2	2.5
Eastern Asia	2.4	1.1
South-Eastern Asia	4.0	2.5
South-Central Asia	9.9	4.7
Western Asia	2.7	1.6
Europe	7.5	2.5
Central and Eastern Europe	9.1	2.0
Northern Europe	5.9	3.1
Southern Europe	5.8	2.1
Western Europe	7.9	3.2
Oceania	9.6	5.3
Australia/New Zealand	8.3	3.7
Melanesia	22.9	16.0
Micronesia/Polynesia	4.3	1.0

Tabela I. Incidência padronizada para a idade e sexo, do cancro da cavidade oral a nível mundial. Adaptado de: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 version 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

Muitas regiões têm relatado uma diminuição ou estabilização das tendências (Canadá, Austrália, Bulgária, Croácia, Eslovénia, Ucrânia, Eslováquia, Holanda, França e Alemanha), enquanto outros exibiram uma tendência marcadamente crescente (Islândia, Dinamarca, Finlândia e Irlanda) [10-12].

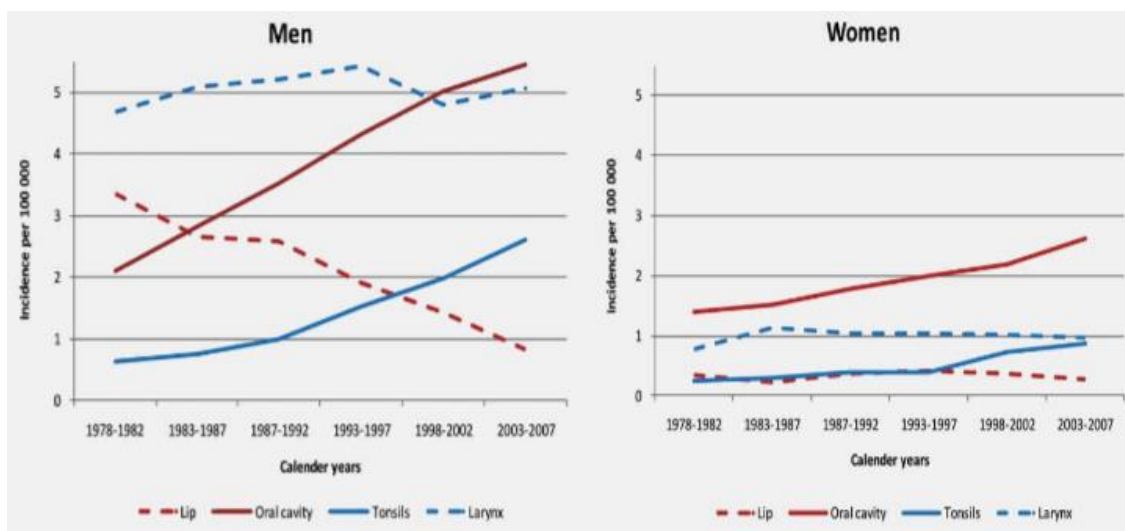


Gráfico 1. Evolução do cancro da cavidade oral, entre 1978 e 2007, na população dinamarquesa. Adaptado de: Blomberg M, Nielsen A et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*. 2011;129:733-741.

É o 11º tumor maligno mais comum no mundo, verificando-se na última década, um aumento na percentagem de jovens afetados, especialmente os casos de cancro na língua [13]. No entanto, a causa subjacente para o aumento de casos de cancro da língua ainda não está clara. Verificou-se um grande aumento entre as mulheres jovens sem história de exposição significativa a álcool e por outro lado, uma descida entre os homens [14].

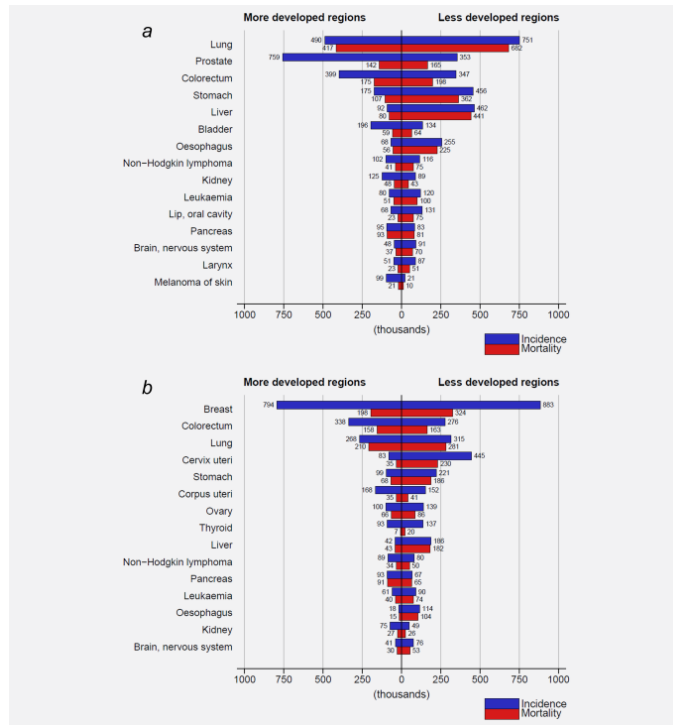


Gráfico 2. a) Incidência e mortalidade dos cânceros mais frequentes nos homens. b) Incidência e mortalidade dos cânceros mais frequentes em mulheres, em 2012, nas regiões menos e mais desenvolvidas do mundo. Adaptado de: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 version 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

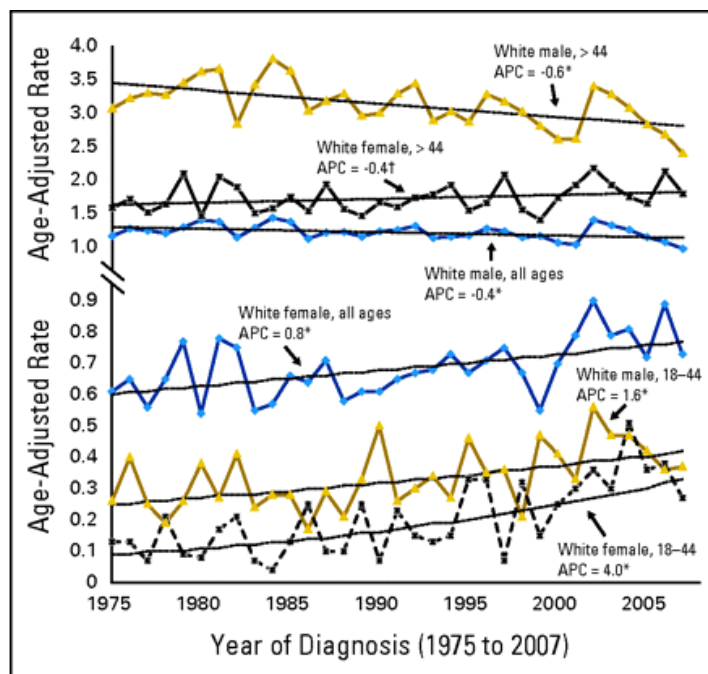


Gráfico 3. Incidência ajustada para a idade do cancro da cavidade oral, para o sexo masculino e feminino entre 1975 e 2007, nos EUA. Adaptado de: Patel SC, Carpenter WR et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. J Clin Oncol. 2011;29:1488-1494.

Além disso, a grande maioria dos câncros da língua examinadas até ao momento têm sido negativos para HPV de alto risco [15].

Numa análise combinada de estudos caso-controle pela *International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*, adultos com idade inferior a 45 anos apresentaram uma maior proporção de câncros da língua em comparação com os adultos com idade superior a 45 anos (16% em mulheres / 11% em homens vs 10,3% em mulheres / 5,9% nos homens, respetivamente). Nesse estudo, as associações entre o consumo de álcool e tabaco e o cancro da cavidade oral foram mais fracas em adultos jovens, em comparação com os adultos mais velhos (fumadores: odds ratio [OR] de 1,91 para os jovens adultos vs 2,18 para adultos mais velhos; consumidores de álcool: OR de 1,24 para adultos jovens vs 1,61 para adultos mais velhos) [16].

Characteristics	Women, n (%)								Men, n (%)															
	Cases				Controls				Cases				Controls											
	≤45yo		>45yo		≤45yo		>45yo		≤45yo		>45yo		≤45yo		>45yo									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%								
Cancer subsite																								
Oral cavity																								
Oral tongue	81	16.0	362	10.3	-	-	-	-	166	11.0	781	5.9	-	-	-	-								
Floor of mouth	23	4.6	301	8.5	-	-	-	-	157	10.4	1076	8.2	-	-	-	-								
Other parts,	111	21.0	844	23.9	-	-	-	-	203	13.5	1487	11.3	-	-	-	-								
Oral cavity NOS																								
Oropharynx	120	23.8	881	25.0	-	-	-	-	428	28.4	3451	26.2	-	-	-	-								
Hypopharynx	15	3.0	173	4.9	-	-	-	-	103	6.8	1118	8.5	-	-	-	-								
Oropharynx NOS	82	16.2	392	11.1	-	-	-	-	167	11.1	1033	7.9	-	-	-	-								
Overlapping palate	12	2.4	54	1.5	-	-	-	-	1.5	163	1.2	-	-	-	-	-								
Larynx	61	12.1	506	14.4	-	-	-	-	16.	4002	30.4	-	-	-	-	-								
Overlapping OC, PH, LA	0	0.0	9	0.3	-	81	16.0	362	10.3	0.7	61	0.5	-	-	-	-								
All head and neck	505	100	3522	100	-	23	4.6	301	8.5	-	100	13	172	100	-	-								
p-Value (YA x older group) ^a	<0.001				111				21.0				844				23.9				<0.001			
Tobacco smoking																								
Never smoker	231	45.7	1144	32.5	848	59.1	4003	64.2	251	16.8	1101	8.4	950	36.6	4698	28.5								
Ever smoker	274	57.3	2372	67.3	588	41.0	2229	35.8	1246	83.2	12015	91.2	1644	63.4	11785	71.5								
p-Value (YA x older group)	<0.001				<0.001				<0.001				<0.001											
Alcohol drinking																								
Never drinker	208	41.2	1242	35.3	675	47.8	3010	48.3	171	11.4	911	6.9	533	20.6	2845	17.3								
Ever drinker	297	58.8	2263	64.2	736	52.2	3218	51.7	1326	88.6	12188	92.5	2051	79.4	13615	82.7								
p-Value (YA x older group)	0.013				0.761				<0.001				<0.001											
Education level																								
No education	59	11.7	372	10.7	58	4.1	401	6.4	42	2.8	525	4.0	40	1.6	596	3.6								
≤Junior high school	105	20.8	1078	30.9	407	28.9	2348	37.7	530	35.3	5852	44.4	822	31.9	6525	39.6								
Some high school	79	15.7	641	18.0	174	12.4	922	14.8	279	18.6	2250	17.1	417	16.2	2708	16.4								
High school graduate	85	16.9	535	15.1	203	14.4	781	12.6	222	14.8	1644	12.5	360	14.0	1807	11.0								
Technical school / college	98	19.4	620	17.4	304	21.6	1056	17.0	246	16.4	1699	12.9	534	20.7	2626	15.9								
≥College graduate	78	15.5	275	7.9	263	18.7	714	11.5	181	12.1	1182	9.0	407	15.8	2208	13.4								
p-Value (YA x older group) ^a	<0.001				<0.001				<0.001				<0.001											

yo, years old; NOS, not otherwise specified; OC, oral cavity; PH, pharynx; LA, larynx.

Tabela II. Prevalência do cancro da cabeça e pescoço, de acordo com a idade e os fatores de risco. Adaptado de: Toporcov TN, Znaor A et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44:169-185

1.2 Cancro da orofaringe

Em 2012, houve um total de 142,387 novos casos de cancro da orofaringe, com uma TPI de 1.9 por 100.000 habitantes. A TPI foi mais alta no Sudeste Asiático (3,6 por 100.000), seguido pela Europa (2,7 por 100.000), América (1,9 por 100.000), Mediterrâneo Oriental (1,1 por 100.000), África (0,8 por 100.000), e por fim, Pacífico Ocidental (0,8 por 100.000). As taxas de mortalidade em 2012 tiveram uma TPI de 2,2 por 100.000 habitantes, em todo o mundo [9].

Nos Estados Unidos, a *American Cancer Society* refere que, em 2015, houve 45,780 novos casos de cancro da cavidade oral e orofaringe (com uma relação masculino: feminino de 2,5: 1) e 8650 mortes. Para o cancro da cavidade oral e da orofaringe combinadas, o Programa de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) relata uma média de idade no momento do diagnóstico de 62,0 anos; com uma TPI de 11,0 por 100.000 com um aumento médio anual de 0,8% na incidência ajustadas por idade [17].

A incidência do cancro da orofaringe aumentou significativamente durante os últimos anos, predominantemente nos países desenvolvidos.

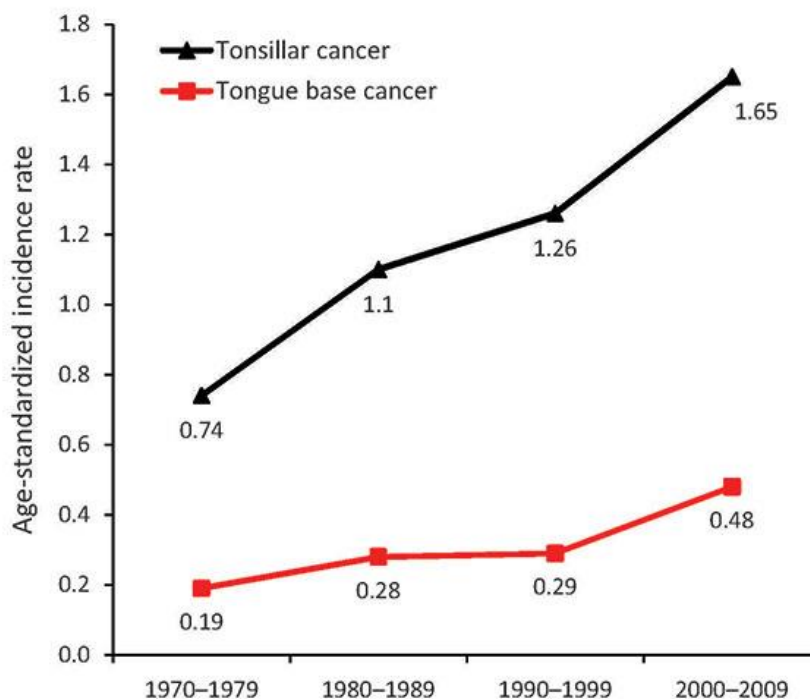


Gráfico 4: Incidência padronizada para a idade do cancro da orofaringe, entre 1970 e 2006. Adaptado de: Ramqvist, Torbjörn et al “Oropharyngeal Cancer Epidemic and Human Papillomavirus.” *Emerging Infectious Diseases* 16.11 (2010): 1671-1677

Entre os homens, a incidência aumentou significativamente nos EUA, Austrália, Canadá, Japão e Eslováquia. Verificou-se também que a magnitude do aumento da incidência foi mais significativa em idades mais jovens nos EUA, Canadá, Eslováquia, Dinamarca e Reino Unido. Relativamente ao sexo feminino, em todos os países em que se verificou um aumento da incidência do cancro da orofaringe, como a Dinamarca, Estónia, França, Países Baixos, Polónia, Eslováquia, Suíça e Reino Unido, houve um aumento concomitante na incidência de cancro da cavidade oral [18].

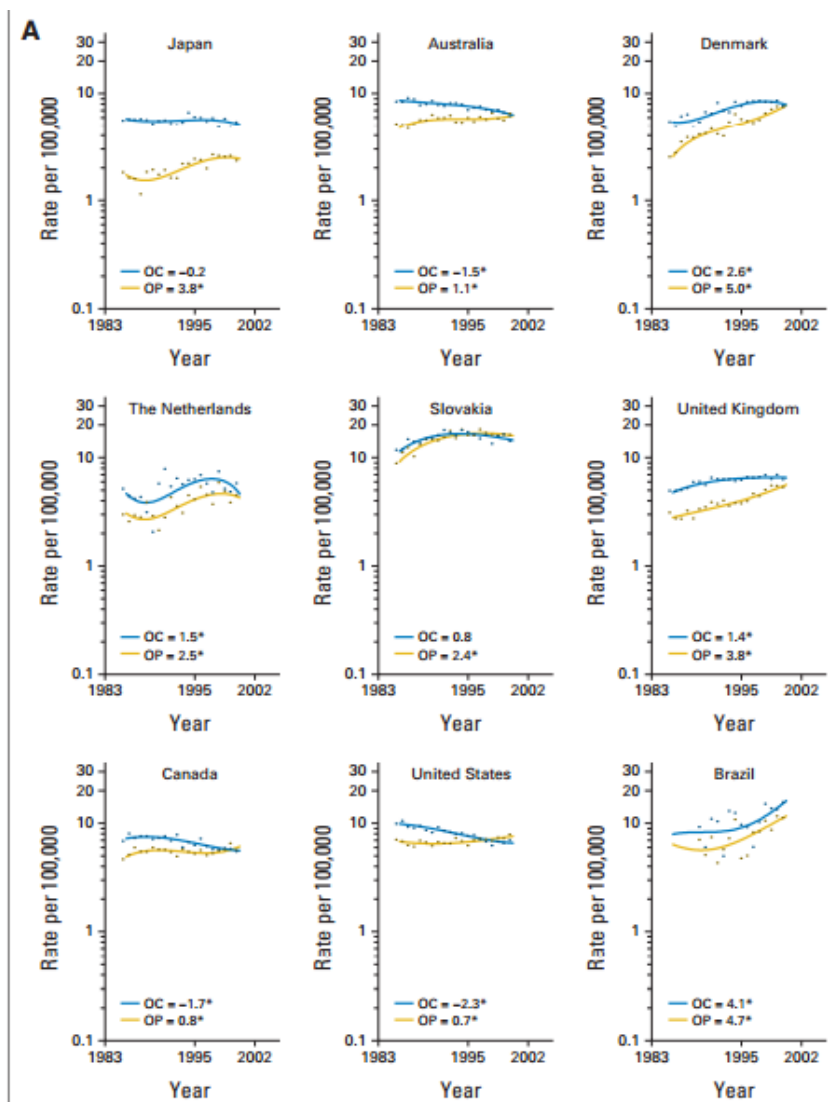


Gráfico 5: Taxas de incidência do cancro da orofaringe e da cavidade oral, em várias regiões mundiais, entre 1983 e 2002. (OC: Cancro da cavidade oral. OP: Cancro da orofaringe) Adaptado de: Chaturvedi AK, Anderson WF et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559

Em Portugal, num estudo que analisou a incidência do cancro da cabeça e pescoço durante 1998 e 2007, foram notificados um total de 9623 casos de cancro da orofaringe, da cavidade oral e do lábio, sendo 7565 (78,6%) do sexo masculino e 2.058 (21,4%) do sexo feminino. Verificou-se um

aumento da incidência de casos de cancro da cavidade oral de 1,96% ao ano para ambos os sexos agrupados e um aumento de 4,34% ao ano para o grupo feminino. O cancro da orofaringe mostrou um aumento da incidência de 3,49% ao ano para ambos os sexos agrupados e um aumento de 3,49% ao ano para o grupo do sexo masculino entre os locais analisados. O cancro do lábio mostrou uma diminuição na sua taxa de incidência [19].

Nas últimas décadas, a incidência de cancros da orofaringe tem aumentado constantemente, enquanto a incidência de outros tipos de cancro da cabeça e pescoço diminuiu significativamente. Estes padrões epidemiológicos são atribuídos ao aumento da prevalência da infeção oral pelo HPV desde a revolução sexual e a uma diminuição concomitante do consumo de tabaco. Nos EUA, o cancro da orofaringe HPV-positivo aumentou significativamente entre os homens brancos, com idades compreendidos entre os 50 e 59 anos. No que toca ao cancro da orofaringe HPV-negativo, a incidência mantém-se razoavelmente consistente com as tendências de uso de tabaco [20].

2. Etiologia - Cancro da cavidade oral e da orofaringe

2.1 Tabagismo

O abuso do álcool e tabaco são os fatores de risco evitáveis mais comuns associados ao desenvolvimento dos cancros da cabeça e pescoço, assumindo uma relação sinérgica no aumento do risco para o desenvolvimento dos mesmos. Os fumadores do sexo masculino têm um risco 2 vezes superior, enquanto as fumadoras têm um risco 3 vezes superior de desenvolver um cancro da cabeça e pescoço; comparativamente aos não fumadores. O risco aumenta à medida que aumenta a carga tabágica. O consumo de tabaco continua a ser um importante fator de risco quer para o cancro da cavidade oral quer para o cancro da orofaringe. Embora o consumo do tabaco tenha vindo a diminuir ou a estabilizar nos países desenvolvidos, tem vindo a aumentar nos países em desenvolvimento, sendo que cerca de 80% de todos os fumadores do mundo residem nesta parte do globo [21].

Uma meta-análise de *Gandini et al* observou um risco relativo (RR) de 6,76 para cancro da orofaringe e 3,43 para cancro da cavidade oral para os fumadores relativamente aos não fumadores. Os indivíduos com uma grande carga tabágica constituem a grande maioria dos doentes com cancro da cabeça e pescoço em estadios avançados. Por outro lado, sofrem uma redução significativa do risco de cancro da cabeça e pescoço após 1 a 4 anos de cessação tabágica, com o risco a ser semelhante ao dos não fumadores após 20 anos de cessação [22]. Além disso, após o diagnóstico e o tratamento, cerca de 1 em cada 5 doentes relataram continuar a fumar. A esses

fumadores, foi associado um menor nível socioeconómico, uma menor probabilidade de serem casados ou viverem com alguém e, frequentemente são alcoólicos pesados, concomitantemente [23].

2.2 Alcoolismo

O álcool é também um fator de risco independente, pois em pesquisas que envolveram não fumadores, observou-se uma forte associação entre o consumo de álcool e o cancro da cavidade oral e orofaringe, tal como uma relação dose-resposta. Uma recente meta-análise estimou o RR de 1,3 para o aparecimento de cancro da cabeça e pescoço para 10 gramas de etanol por dia comparativamente com um RR de 13 para 125 gramas diárias de etanol, sendo que as estimativas de risco foram mais elevadas para o cancro da orofaringe do que para o cancro da cavidade oral [24]. Mesmo em baixas dosagens, o etanol pode aumentar o risco de cancro, como o caso do cancro da cavidade oral, através do contacto direto com a mucosa, através dos danos do DNA pelo acetaldeído e pela produção de espécies reativas de oxigénio, diminuindo assim a capacidade antioxidante endógena [25].

2.3 Efeito sinérgico do consumo combinado de álcool e tabaco

O consumo combinado de álcool e tabaco apresenta um efeito sinérgico, com um $RR \geq 15$ para o desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço entre os consumidores pesados de ambos os produtos [26].

Alguns estudos europeus e americanos concluíram que o efeito sinérgico do consumo do tabaco e do álcool está relacionado essencialmente com o aparecimento de cancros da cabeça e pescoço, principalmente da cavidade oral e da faringe. Associaram esse consumo a uma proporção mais alta de cancros entre o sexo masculino. Geralmente, para os homens, o consumo combinado de tabaco e álcool foi responsável por uma proporção maior de casos do que o consumo isolado, enquanto entre as mulheres, o efeito do consumo isolado do tabaco foi responsável por uma proporção maior de casos do que o consumo isolado de álcool ou a sobreposição dos consumos [27].

2.4 Betel quid

A mastigação de *betel quid* também está associada a um maior risco de desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço. Vários estudos recentes em grande escala têm relatado ORs para o desenvolvimento de cancro da cabeça e pescoço de aproximadamente 7 a 8 para a combinação de

quid betel com tabaco e 3 a 6 para *quid betel* sem o uso de tabaco [28]. Já para os indivíduos que fumam, consomem álcool e *quid betel*, o risco de desenvolvimento de cancro da cavidade oral é excepcionalmente elevado, sendo o OR de aproximadamente 40 [29].

2.5 Flora microbiana oral

A flora microbiana oral pode contribuir de várias maneiras para o desenvolvimento de cancro da cavidade oral, nomeadamente pela indução crónica de inflamação, com libertação de citocinas que aumentam a proliferação celular e inibem a apoptose ou através do metabolismo de pró-carcinogéneos, como a conversão de etanol em acetaldeído por agentes microbiológicos, nomeadamente pela *Candida*, *Neisseria* e *Streptococcus*; ou ainda através da produção de substâncias cancerígenas, como a produção de nitrosaminas pela *Candida*; e através de danos diretos no DNA por toxinas bacterianas [30].

Existe um risco aumentado de cancro da cabeça e pescoço em alguns distúrbios hereditários, como na Anemia de Fanconi e na Disqueratose Congênita, sendo que a maioria dos casos ocorre na cavidade oral [31].

A periodontite crónica também está relacionada com o desenvolvimento de cancro da cavidade oral, uma vez que as condições inflamatórias crónicas contribuem para a carcinogénese oral, tal como perturbações das vias das quimiocinas estão frequentemente envolvidas nesse processo, principalmente do subgrupo CXC, como a CXCL1 (Gro- α), CXCL8 (IL-8), CXCL5 e CXCL12 (SDF-1). Além disso, um número de bactérias periodontais incluindo *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* foram associadas ao cancro da cavidade oral [32].

Um estudo caso-controlado sugeriu uma forte associação entre a periodontite e o cancro da cavidade oral, comparativamente com o cancro da orofaringe. Além disso, as lesões da cavidade oral eram mais propensas a ser pouco diferenciadas nos doentes com periodontite relativamente aqueles sem periodontite [33].

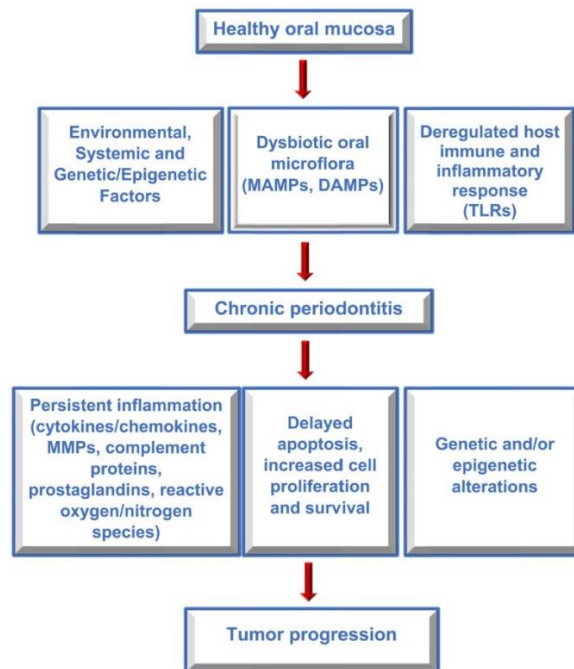


Figura 1. Fatores que contribuem para a carcinogênese na cavidade oral. Adaptado de: Sahingur SE, Yeudall WA. Chemokine Function in Periodontal Disease and Oral Cavity Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:214.

2.6 HPV

A infecção por HPV é a doença sexualmente transmissível mais comum no mundo, podendo ser transmitido por qualquer tipo de atividade sexual. Nos EUA, estima-se que 20 milhões de pessoas estejam infectadas atualmente, e 6,2 milhões sejam infectados a cada ano [34].

Mais de 50% das pessoas que são sexualmente ativas terão uma infecção genital causada pelo HPV em algum momento da vida. Cerca de 7% da população com idades entre os 14 e os 69 anos (10% de homens e 4% das mulheres) são infectados oralmente em qualquer momento, mas apenas 1% destas infecções são causadas por subtipos de HPV de alto risco. Fumar aumenta ainda mais o risco de infecção por HPV [35].

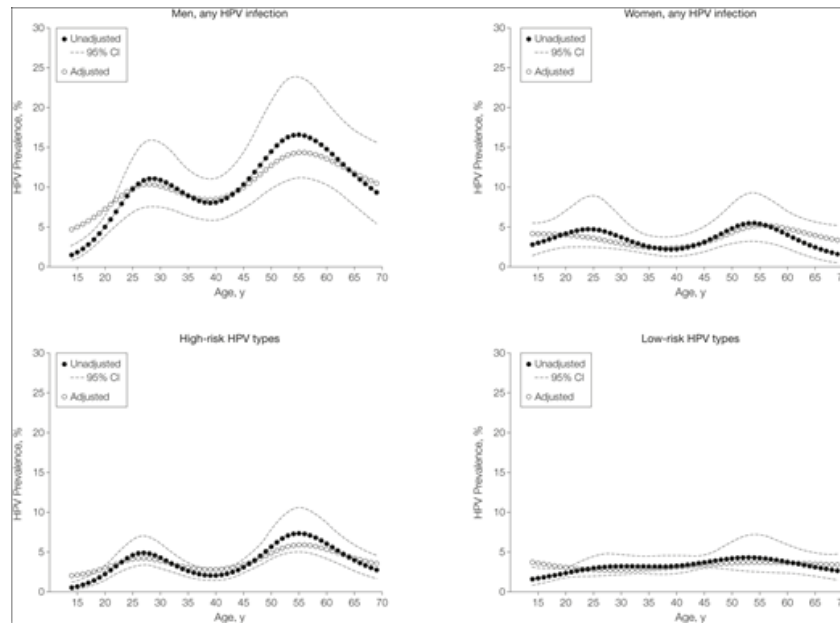


Gráfico 6. Prevalência da infecção oral por HPV, de acordo com a idade e sexo, nos EUA. Adaptado de: Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. JAMA. 2012;307:693-703.

Ao longo das últimas décadas, vários estudos estabeleceram o HPV como sendo o principal fator etiológico num subconjunto de câncros da cabeça e pescoço, tendo-se constatado o aumento da incidência de casos associados ao HPV, na ordem dos 50% e a diminuição dos que estão relacionados com o tabagismo. A maioria dos câncros da cabeça e pescoço relacionados com o HPV são os carcinomas de células escamosas da orofaringe, continuando ainda em debate o papel do vírus noutros locais [36].

2.6.1 Função oncogénica do HPV

O HPV é um vírus pequeno, de DNA circular, com cadeia dupla, com um tropismo específico para o epitélio escamoso, sendo composto por mais de 200 subtipos distintos que são responsáveis, quer por lesões benignas, como malignas. Os subtipos de HPV benignos mais comuns, 6 e 11, são responsáveis pelo condiloma acuminado e papilomatose respiratória. Os subtipos de alto risco, nomeadamente, HPV-16, HPV-18, HPV-31 e HPV-33 são sexualmente transmissíveis e considerados como fatores de alto risco para transformação maligna de células infetadas. Na maioria dos indivíduos, a infecção desaparece, no entanto, nos indivíduos infetados que não desenvolvem uma resposta imunológica adequada para combater o vírus, o DNA viral é integrado no genoma do hospedeiro. Posteriormente, as oncoproteínas do HPV E6 e E7 alteram a função dos

supressores tumorais p53 e Rb, sendo este um passo fundamental para a carcinogénese mediada pelo vírus [37].

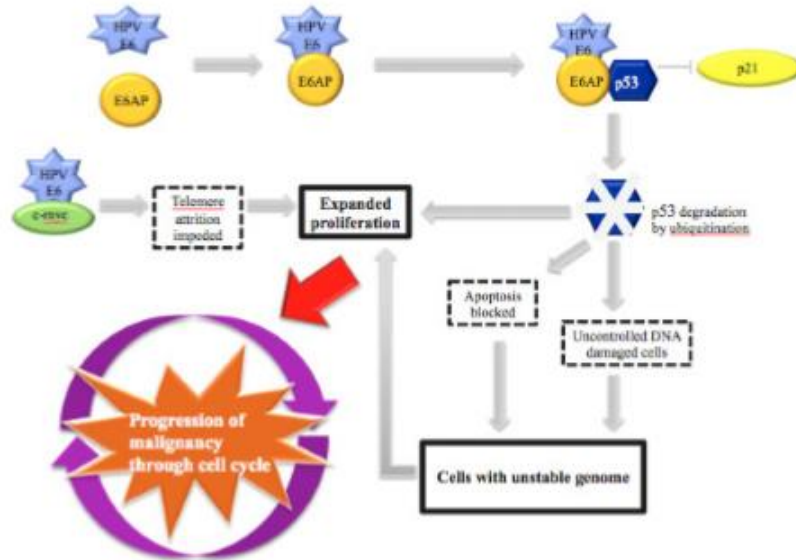


Figura 2. Papel da proteína viral E6 na oncogénese. Adaptado de: Sritippho T, Chotjumlong P et al. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(15):6193-200.

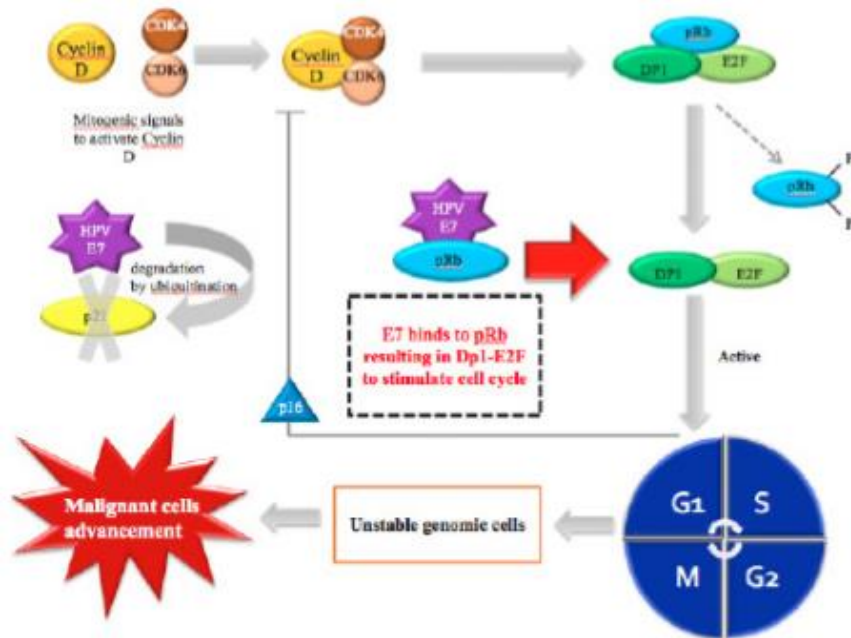


Figura 3. Papel da proteína viral E7 na oncogénese. Adaptado de: Sritippho T, Chotjumlong P et al. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(15):6193-200.

A oncoproteína E7 liga-se à proteína Rb, resultando numa sobreexpressão da proteína p16INK4A codificada pelo gene CDKN2A no tecido infetado pelo HPV. A análise imuno-histoquímica do tecido tumoral que marca a proteína p16INK4a é agora utilizado como o teste inicial e um marcador substituto para identificar a infeção por HPV de alto risco, nos cancros da cabeça e pescoço. Em conjunto com a imunohistoquímica, outros métodos para detetar diretamente o HPV estão disponíveis, nomeadamente a reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridação in situ (HIS). A PCR é um método altamente sensível e de baixo custo, no entanto, possui baixa especificidade para distinguir entre DNA episossomal e integrado, sendo que apenas o integrado ocorre na infeção clinicamente relevante. Esta desvantagem é superada com a HIS de tecido tumoral [38]. Atualmente, recomenda-se o rastreio do tecido tumoral com a análise imunohistoquímica da p16, seguida por testes específicos de HPV, por PCR ou HIS [39].

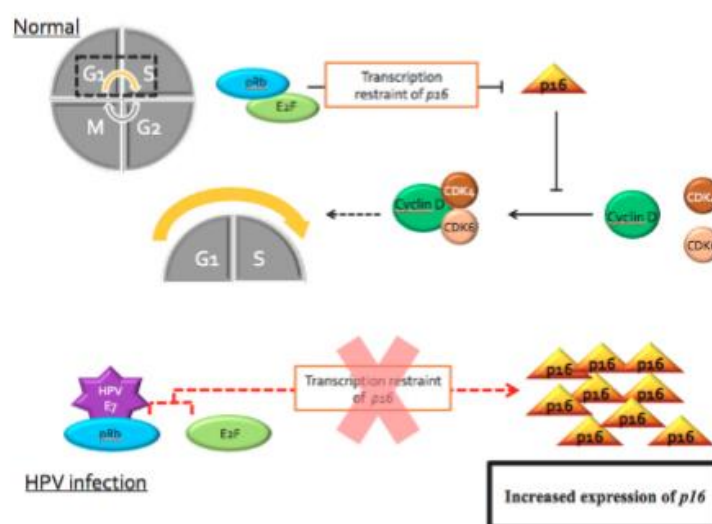


Figura 4. A sobreexpressão da proteína p16 nas células infetadas com HPV. Adaptado de: Sritippho T, Chotjumlong P et al. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(15):6193-200.

3. Apresentação clínica

3.1 Cancro da cavidade oral

O cancro de células escamosas da cavidade oral é muitas vezes precedido por alterações na mucosa, que são consideradas alterações potencialmente malignas, nomeadamente a leucoplasia, em que há uma alteração esbranquiçada da mucosa ou eritroplasia, havendo uma alteração

avermelhada, sendo que em algumas lesões, se verifica uma combinação de ambas, denominando-se de eritroleucoplasia [40].

A leucoplasia oral caracteriza-se por uma mancha ou placa branca que não pode ser atribuída clinicamente ou patologicamente a outra doença e é o distúrbio potencialmente maligno mais comum da mucosa oral. A prevalência é de cerca de 1%, sendo que a transformação maligna anual varia de 2% a 3% [41]. Microscopicamente, as leucoplasias podem revelar hiperqueratose e/ou espessamento epitelial e displasia epitelial. Vários fatores estão relacionados com um maior risco de progressão maligna da leucoplasia, nomeadamente a presença de displasia na biópsia inicial, aparência heterogênea da lesão, o local, especificamente a língua e o pavimento da boca, o tamanho ($> 200 \text{ mm}^2$), idade mais avançada e sexo feminino [40, 42].

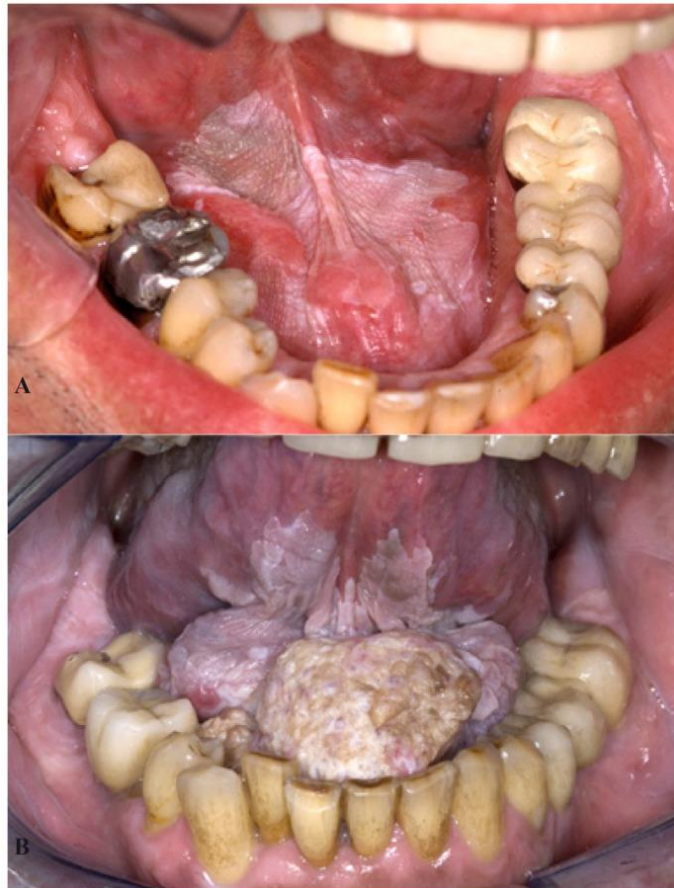


Figura 5. A) Leucoplasia homogênea com hiperqueratose sem displasia epitelial, na biópsia. B) Carcinoma de células escamosas, 12 anos após a imagem inicial, após o doente ter recusado o tratamento. Adaptado de: van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? Med Oral Pathol Oral Cir Bucal. 2014;19:e386-e390.

A eritroplasia é considerada uma lesão potencialmente maligna, que se caracteriza por uma mancha vermelha na cavidade oral, que não é explicada por outra qualquer patologia. É uma lesão rara, sendo que a prevalência varia entre 0,02% e 0,83%, no entanto com as taxas de transformação maligna mais elevadas de todas as lesões pré-cancerosas orais. A maioria dos indivíduos mantém-se assintomático, podendo em alguns casos haver um aumento da sensibilidade ou sensação de queimadura. Contudo, ao contrário da leucoplasia, a maioria das eritroplasias irá relevar na biópsia, displasia de alto grau, carcinoma *in situ*, ou carcinoma de células escamosas invasivo [43]. Alguns casos de carcinoma de células escamosas da cavidade oral surgem em lesões ulceradas, sem lesões de eritroplasia ou leucoplasia adjacentes. Nestes casos, os sintomas, como dor ou sensibilidade surgem tardiamente no decorrer da doença. Um dos sintomas mais comuns em doentes com cancro da cavidade oral é a dor, representando 30-40% das queixas principais. Apesar de a dor ser o principal sintoma, esta apenas se manifesta quando a lesão atinge um tamanho considerável, sendo então nesta altura que o doente procura ajuda médica [44].

Em lesões maiores e mais avançadas, os sintomas podem variar desde um desconforto moderado a uma dor severa, especialmente na língua. Outros sintomas podem incluir otalgias, hemorragias, dentes soltos, dispneia, dificuldade em falar e disfagia. Alguns doentes podem apresentar-se apenas com linfadenopatia cervical. Em fases terminais, os doentes podem desenvolver fístulas na pele, anemia e caquexia [45]. O bordo lateral da língua é a região mais afetada, constituindo cerca de 40% de todos os cancros da cavidade oral [46].

3.1.1 Diagnóstico

A observação da cavidade oral acompanhada pela palpação de lesões suspeitas continua a ser o *gold standard* para o rastreio de lesões pré-cancerígenas e cancro, enquanto que a biópsia e o exame histopatológico continua a ser o método universal para confirmação do diagnóstico [46].

3.2 Cancro da orofaringe

A orofaringe é constituída pelo palato mole, base da língua, amígdalas palatinas, vallecula e a parede posterior da faringe. É separada da cavidade oral pelas seguintes fronteiras anatómicas: a partir de cima, pela junção do palato mole ao palato duro; e a partir de baixo, pelas papilas caliciformes. O cancro da orofaringe desenvolve-se com maior frequência nas amígdalas e na base da língua, surgindo muitas vezes como uma massa ulcerada ou como uma mancha eritematosa irregular na mucosa [47].

Estes tumores são diagnosticados num estadio mais avançado do que o cancro da cavidade oral, pois têm uma grande capacidade de crescimento sem serem sintomáticos e uma alta de metastização. As queixas principais mais comuns são a presença de uma massa cervical que representa doença metastática; dor de garganta e disfagia. No entanto, as diferenças mais significativas dizem respeito ao status do tumor face ao HPV. Assim, para os doentes com cancro da orofaringe HPV-positivos, a queixa mais comum é o desenvolvimento de uma massa cervical (51%), seguida por dor de garganta (28%) e disfagia (10%). Pelo contrário, o sintoma mais comum nos doentes com cancro da orofaringe HPV-negativo é dor de garganta (53%), seguida por disfagia (41%) e por fim, uma massa no pescoço (18%) [48].

3.2.1 Diagnóstico

Ao exame histopatológico, os cancros da orofaringe HPV positivos, costumam ter características típicas, nomeadamente tendem a ser não queratinizados, com uma aparência basalóide, descrita como “blue cell” [49].

A presença de HPV é avaliada rotineiramente na maioria das instituições, nos doentes com cancro da orofaringe ou nos casos de cancros primários da cabeça e pescoço ou metastizados com tumor primário desconhecido. A avaliação do status do HPV inclui teste do DNA do vírus por PCR ou HIS e imunohistoquímica da p16. O uso da imunohistoquímica da p16 como um marcador substituto para o status de HPV foi validado em muitos estudos, mas apenas para carcinomas da orofaringe e, principalmente, para os tumores com morfologia não queratinizada [50].

Assim, segundo o Colégio de Patologistas Americano, para os tumores predominantemente ou completamente não queratinizados, a expressão da proteína p16 é suficiente para indicar a positividade do HPV, não sendo necessários os testes de DNA; sendo que nesse tipo de tumores, uma expressão negativa de p16, implica a realização de testes de DNA. Já nos casos de tumores da orofaringe queratinizados, a expressão de p16 implica a realização de testes de DNA para esclarecer o status do HPV; já por outro lado, quando a expressão de p16 é negativa, é suficiente para excluir a positividade do HPV. Segundo o mesmo Colégio, a imunohistoquímica da p16 ou a HIS representam um indicador fiável da origem orofaríngea na avaliação da biópsia de um gânglio cervical com metástases de um tumor primário de origem desconhecida [51].

4. Diferenças entre o cancro da cavidade oral e o da orofaringe, tendo em conta o status do HPV

4.1 Fatores epidemiológicos

Na última década, tem havido uma mudança na localização dos cancros da cabeça e pescoço, com um aumento constante dos carcinomas de células escamosas da orofaringe e um declínio no cancro da laringe e hipofaringe. Esta mudança tem sido observada em paralelo com uma diminuição do tabagismo e a identificação de exposição a HPV de alto risco como um fator de risco para o desenvolvimento de cancros da orofaringe [52].

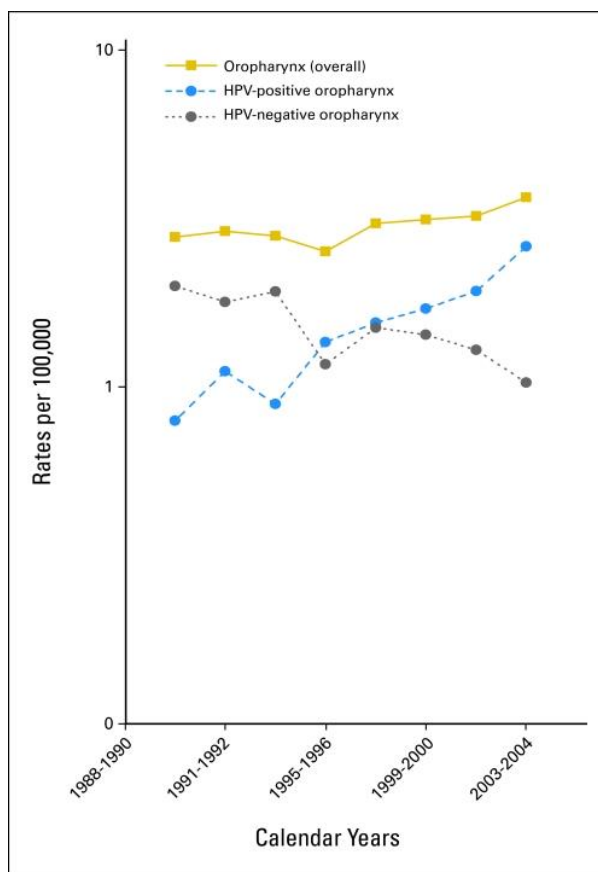


Gráfico 7. Taxas de incidência do cancro da orofaringe no geral, cancro da orofaringe HPV-positivo e HPV-negativo, nos EUA, entre 1988 e 2004. Adaptado de: Chaturvedi AK, Engels EA et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32):4294-301

Ao longo dos últimos anos, vários estudos estabeleceram o HPV como sendo o maior fator etiológico num subconjunto de câncros da cabeça e pescoço, nomeadamente câncros da orofaringe, afetando particularmente as amígdalas palatinas e linguais. Pelo contrário, apenas uma pequena proporção de câncros da cavidade oral parece ser causado pelo HPV. O genótipo de alto risco HPV-16 representa a grande maioria (cerca de 90% a 95%) dos câncros da orofaringe HPV-positivos, enquanto no cancro da cavidade oral, verifica-se uma maior variabilidade nos tipos de HPV encontrados [53].

Uma recente meta-análise estimou que a fração de cancro da orofaringe atribuível ao HPV é de aproximadamente 40%, enquanto para o cancro da cavidade oral é de cerca de 7% a 16% [54].

A prevalência do HPV de alto risco nos câncros da cabeça e pescoço parece sofrer uma variação geográfica. No que toca ao cancro da cavidade oral, a prevalência mais alta de HPV foi observada na Ásia, com cerca de 40% e na América do Sul e Central, com cerca de 32% enquanto a menor prevalência foi observada em África, com cerca de 7%. Para o cancro da orofaringe, a prevalência de HPV foi superior nos EUA, com cerca de 57%; intermediária, com cerca de 36% a 45% na Ásia, Oceania e Europa; e baixa com aproximadamente 15% na América Central e do Sul. No interior da Europa, verificou-se também uma heterogeneidade, sendo que a prevalência geral de HPV para o Norte da Europa foi de 56,5%; na Europa Central e Oriental foi de 41,8%; na Europa Ocidental foi de 37,6% e para o sul da Europa foi de 24,2% [55].

Verificou-se que o HPV16 foi responsável por 82,2% de todos os casos HPV positivos, sendo que a prevalência do HPV-16 foi maior no cancro da orofaringe do que no da cavidade oral (40,6% versus 14%). Este demonstrou ser o subtipo mais comum em todas as regiões do mundo, à exceção do cancro da cavidade oral em África, onde o subtipo HPV-18 foi o tipo mais comum. No entanto, a prevalência de HPV-16 variou substancialmente entre as regiões e locais, com a mais elevada observada no cancro da orofaringe nos EUA, com 54,7% e a menor no cancro da cavidade oral em África, com 0,5%. Em todo o mundo, o HPV-18 constitui o segundo subtipo mais prevalente nos câncros da cavidade oral, com uma prevalência de 5,9%. Já nos câncros da orofaringe, a prevalência de subtipos de HPV para além do HPV-16 foi muito menor do que nos câncros da cavidade oral, com o HPV-33 a ser o segundo subtipo mais frequente em todo o mundo, seguido pelo HPV-18 [54].

Há uma diferença no perfil entre os indivíduos com cancro da orofaringe HPV-positivo e HPV-negativo. Em ambos os grupos, o sexo masculino é o mais afetado. Os indivíduos com cancro da orofaringe HPV-positivo são tipicamente homens, caucasianos com um nível socioeconómico mais elevado, mais jovens que o outro grupo, não fumadores e com uma história de exposição a

múltiplos parceiros sexuais [56]. Além disso, têm mais tendência a consumir marijuana em detrimento de consumo pesado de álcool e tabaco, como acontece com os indivíduos com cancro da orofaringe HPV-negativo [57].

Table 4. Odds Ratios for Associations of Oropharyngeal Cancer with Tobacco Use, Alcohol Use, Seropositivity for HPV-16, and Oral Infection with HPV-16.*

Variable	Odds Ratio (95% CI)		Synergy Index (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)		Synergy Index (95% CI)
	HPV-16 L1 Seronegative	HPV-16 L1 Seropositive		Negative for Oral HPV-16 Infection	Positive for Oral HPV-16 Infection	
Unstratified risk of oropharyngeal cancer						
Tobacco use						
<20 pack-yr	1.0	37.1 (15.6–88.4)		1.0	17.2 (6.4–46.3)	
≥20 pack-yr	2.8 (1.2–6.4)	27.8 (6.7–114.6)†	0.7 (0.5–1.1)	2.4 (1.2–4.7)	13.2 (2.4–65.8)‡	0.7 (0.2–2.2)
Alcohol use						
<15 drink-yr	1.0	36.2 (15.1–86.5)		1.0	16.0 (5.8–43.6)	
≥15 drink-yr	2.5 (1.1–5.5)	29.1 (7.4–115.3)§	0.8 (0.5–1.2)	2.2 (1.1–4.3)	16.6 (3.6–81.9)¶	1.0 (0.7–1.4)
Tobacco and alcohol use‖						
<20 pack-yr and <15 drink-yr	1.0	33.6 (13.3–84.8)		1.0	16.0 (5.4–47.7)	
≥20 pack-yr and ≥15 drink-yr	7.7 (2.7–22)	19.4 (3.3–113.9)	0.5 (0.4–0.6)	4.9 (2.0–12)	11.0 (1.0–120.6)	0.5 (0.4–0.7)
Risk of oropharyngeal cancer stratified by measures of HPV-16 exposure						
Tobacco use						
<20 pack-yr	1.0	1.0		1.0	1.0	
≥20 pack-yr	2.8 (1.2–6.7)	0.8 (0.2–4.0)		2.1 (1.1–4.2)	0.7 (0.1–6.4)	
Alcohol use						
<15 drink-yr	1.0	1.0		1.0	1.0	
≥15 drink-yr	2.6 (1.1–5.9)	0.9 (0.2–4.3)		1.8 (0.9–3.6)	1.2 (0.2–8.6)	
Tobacco and alcohol use‖						
<20 pack-yr and <15 drink-yr	1.0	1.0		1.0	1.0	
≥20 pack-yr and ≥15 drink-yr	8.9 (3.0–27)**	0.46 (0.07–3.0)††		5.0 (2.0–12)‡‡	0.5 (0.0–11.5)§§	

Tabela III . Associação entre o cancro da orofaringe, o tabaco, o álcool e o status do HPV. Adaptado de: D’Sousa G, Kreinner AR et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N England J Med. 2007;356 (19):1944-1956

4.2 Fatores genéticos

Também há diferenças no que diz respeito ao perfil genético molecular, entre os cancros da cabeça e pescoço relacionados com o HPV comparativamente com aqueles relacionados com o tabaco e álcool. Assim, nos estádios iniciais da carcinogénese nos tumores HPV-negativos, há deleções importantes, nomeadamente, no gene supressor tumoral p53 e na CDKN2A (que codifica a proteína supressora tumoral p16), levando à desregulação do ciclo celular e instabilidade genómica. Já nos tumores HPV-positivos, há uma diminuição da expressão de p53 *wild-type* e um aumento de p16 [58].

4.3 Fatores anatómicos

Várias teorias tentam explicar o facto dos cancros da cabeça e pescoço HPV-positivos desenvolverem-se preferencialmente na orofaringe. Esta exhibe uma zona de transição escamo-colunar, tal como acontece no cólo uterino e no ânus. Os investigadores propuseram que a infeção

por HPV ocorra através de microtraumas, sendo que a entrada viral se dá pela exposição das células epiteliais basais. Assim, a acessibilidade a essas células na zona de transição pode explicar a suscetibilidade aumentada à infecção pelo HPV [59].

Outros investigadores vão ainda mais longe, ao tentarem explicar a tendência do cancro da orofaringe se originar preferencialmente nas amígdalas palatinas e linguais, uma vez que estas possuem invaginações que podem funcionar como um reservatório para o HPV, além disso, possuem tecido linfóide no seu interior que pode permitir que o vírus não seja detetado pelo sistema imune [60].

5. Relação do HPV com o prognóstico

5.1 Cancro da orofaringe

Verificou-se que os cancros da orofaringe HPV-positivos têm uma taxa de sobrevida aos 5 anos, entre 78 a 93% e uma taxa de recorrência de 14% aos 5 anos [61].

Uma meta-análise verificou que os doentes que desenvolvem cancro da orofaringe HPV-positivo têm um prognóstico melhor do que aqueles com cancro HPV-negativo, verificando-se que têm um risco 28% inferior de morte, o que pode ser explicado pela presença de TP53 funcional nos cancros HPV-positivos, tornando o tumor suscetível à apoptose induzida pela radiação [56].

Os investigadores do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) compararam o status do HPV e a sobrevida de doentes com cancro da orofaringe em estadios III e IV, tendo em conta as diferentes terapêuticas, demonstrando uma sobrevida três anos superior para aqueles com tumores HPV-positivos (82,4%), quando comparada com doentes com tumores HPV-negativos (57,1%) [62].

Os investigadores do *Eastern Cooperative Oncology Group* utilizaram um regime de quimioterapia de indução de paclitaxel e carboplatina em doentes com cancro da orofaringe, HPV-positivo e HPV-negativo. Após um seguimento médio de 39,1 meses, os doentes com tumores HPV-positivos demonstraram uma maior sobrevida global do que os doentes com tumores HPV-negativos. Entre os doentes com tumores da orofaringe, os investigadores descobriram que os doentes HPV-positivos tiveram uma melhor resposta à quimioterapia de indução (82% versus 58%) e ao tratamento primário com quimioterapia e radioterapia (84% versus 54%) do que os doentes HPV-negativos [63]. Os tumores HPV-positivos têm maior radiosensibilidade, provavelmente devido à resposta apoptótica intacta à radiação [64]. Concluíram assim que o status de HPV nos cancros da orofaringe está fortemente relacionado com a resposta terapêutica e a sobrevida. Além disso, os doentes que desenvolvem cancros HPV-positivos são frequentemente

jovens, não fumadores, com poucas comorbilidades, altamente funcionais e socialmente ativos, melhorando a resposta ao tratamento e a recuperação, com consequente maior sobrevida, comprovada por vários estudos prospetivos [62, 63].

Verificou-se que o tabaco piora o prognóstico nos doentes com cancros da orofaringe HPV-positivos, sendo que ainda não está claro se existe uma verdadeira interação entre o uso do tabaco e o vírus. Pensa-se que o efeito na patogénese seja devido às propriedades cancerígenas do fumo do tabaco, o que pode aumentar o risco de desenvolvimento de alterações genéticas. Além disso, o tabaco é imunossupressor, o que no cenário da infeção pelo HPV, seja possível que possa anular as capacidades de resposta do organismo contra o vírus [61].

5.1.1 Estadiamento de acordo com o status do HPV

Alguns investigadores propõem que o sistema de estadiamento do cancro da orofaringe inclua para além da avaliação do tumor primário (T), dos gânglios linfáticos (N) e metastização à distância (M), também o status do HPV e história de tabagismo. Os fatores preditivos mais relevantes para a sobrevida global são o tamanho do tumor (T), invasão dos gânglios linfáticos (N), carga tabágica e status do HPV [65].

Assim, os doentes foram classificados em baixo, intermédio e alto risco. Os doentes de baixo risco são aqueles que têm as seguintes características: tumores HPV-positivos com 10 Unidades Maço-Ano (UMA) ou tumores com estadio N0-N2a, HPV-positivos com > 10 UMA; apresentando uma taxa de sobrevida global de 93% aos 3 anos. Os de risco intermédio são aqueles com tumores N2b-N3, HPV-positivos com > 10 UMA ou tumores T2-T3, HPV-negativos com <10 UMA; com uma taxa de sobrevida global de 71% aos 3 anos. Por fim, o grupo de alto risco é constituído por tumores T4, HPV-negativos ou tumores HPV-negativos com > 10 UMA, com uma taxa de sobrevida global de 46% aos 3 anos [65]. Esse valor prognóstico dos diferentes grupos de risco tendo em conta o status do HPV também foi verificado num estudo realizado na Europa [66].

Um estudo retrospectivo realizado por O' Sullivan et al, em que foram analisados 505 doentes com cancro da orofaringe, no Hospital de Toronto, no Canada, permitiu concluir que os doentes foram estratificados em baixo e alto risco para o desenvolvimento de metástases à distância, de acordo com o status do HPV e os estadios T e N. O grupo dos cancros HPV-positivos com T1-3N0-2c foi o grupo com o menor risco de metastização à distância, com uma taxa de controlo local de 93% e regional de 95% [67]. Isto também foi confirmado por um outro estudo, que indica uma sobrevida global a este grupo de doentes de 96% [68].

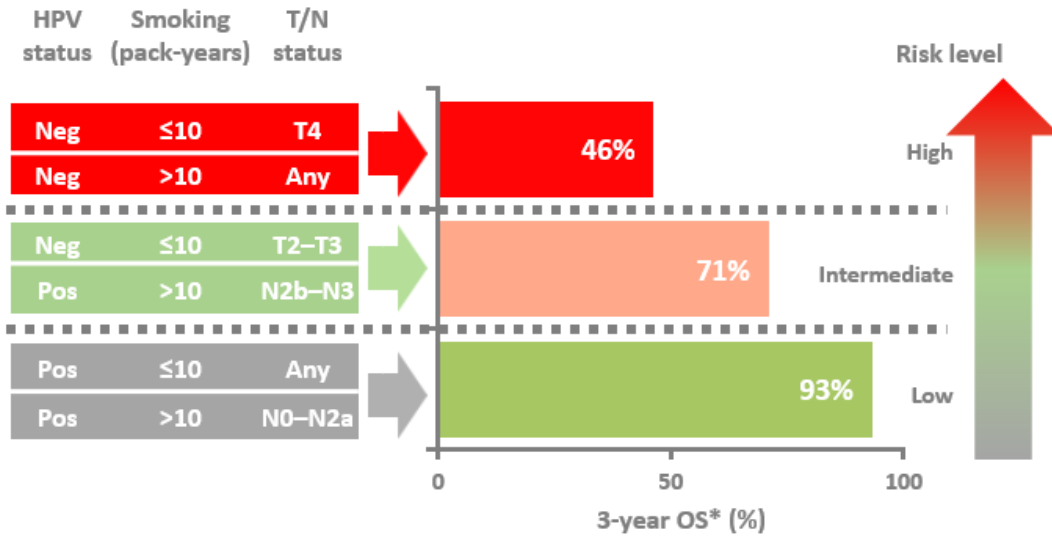
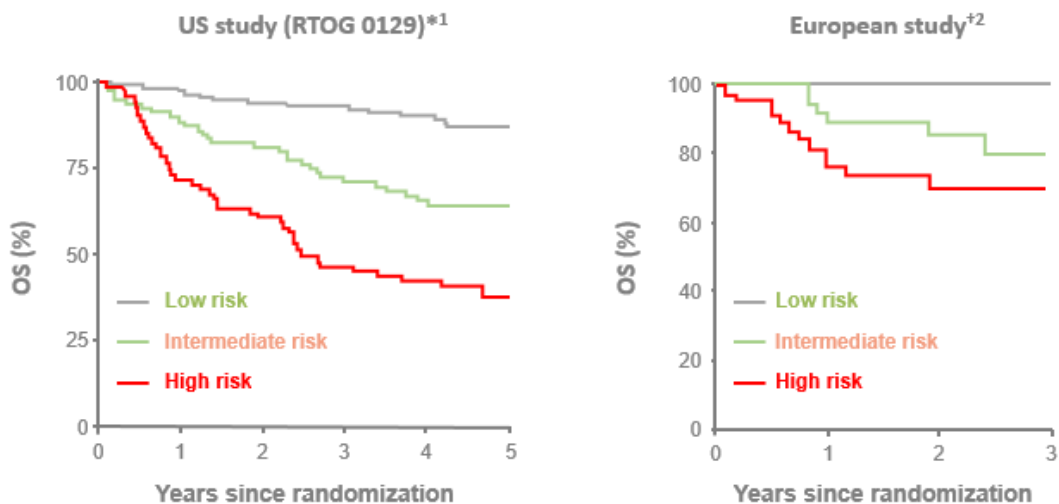


Gráfico 8. Taxa de sobrevida global de acordo com o status do HPV, a carga tabágica e o estadio T/N. Adaptado de: Ang KK, et al. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer Survival. N Engl J Med 2010;363:24–35



*Patients were treated with cisplatin 100 mg/m² q3w + RT
 *Patients were treated with ICT (cisplatin + docetaxel + 5-FU), CRT (cisplatin 100 mg/m² q3w or 50 mg/m² qw, + RT) or RT alone

Gráfico 9. O valor prognóstico dos diferentes grupos de risco, demonstrado, tanto nos EUA, como na Europa. Adaptado de: 1) Ang KK, et al. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer Survival. N Engl J Med 2010;363:24–35. 2) Granata R, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. Ann Oncol 2012;23:1832–1837

5.2 Cancro da cavidade oral

O papel do HPV no cancro da cavidade oral ainda permanece ambíguo, ao contrário do que foi mencionado para o cancro da orofaringe. Vários estudos afirmam que o HPV, especialmente, o tipo 16 está presente em 10 a 25% dos tumores da cavidade oral, o que é mais elevado do que na população de controlo saudável, mas menos frequente do que no cancro da orofaringe [69]. Contudo, foi demonstrado que nem todos os cancros da cavidade oral HPV-positivos podem ser considerados como etiologicamente causados pelo HPV. Um estudo recente mostra uma discrepância entre a presença de HPV na cavidade oral e a sua atividade oncogénica. Ao analisar a expressão de E6/E7 nos cancros da cavidade oral HPV-positivos, detetaram a presença de oncogenes virais em apenas 6 a 7% dos casos, o que suporta a ideia de que o HPV não ser biologicamente ativo na maioria dos cancros da cavidade oral. Além disso, a maioria dos cancros da cavidade oral HPV-positivos são negativos para a expressão de p16INK4A e; por outro lado, pode ser encontrada em níveis elevados nos cancros HPV-negativos. Além disso, existem tumores HPV / p16INK4a positivos, em que a expressão do oncogene viral não pode ser determinada. Aparentemente, nestes cancros, os níveis de p16INK4a podem não contribuir para prever o status do HPV ativo [70].

Um estudo realizado por Li-Ang Lee et al concluiu que a infeção por HPV no cancro da cavidade oral não diminui o risco de recidiva da doença nem foi associada a uma melhor sobrevida em doentes em estadio avançado sujeitos a cirurgia radical e a terapia adjuvante baseada em radioterapia. Pelo contrário, doentes com cancro da cavidade oral em estadio avançado com uma infeção pelo HPV-16 eram três vezes mais propensos a desenvolver metástases à distância e com uma probabilidade 2 a 3 vezes superior de morrer mais cedo, relativamente aos doentes HPV-negativos. Nesse mesmo estudo, a prevalência da infeção pelo HPV foi de 21,3%, incluindo casos não complicados e avançados. Os doentes HPV-positivos apresentaram taxas semelhantes de sobrevida livre de doença e sobrevida específica da doença mas uma taxa menor de sobrevida global, comparativamente com os doentes HPV-negativos [71].

Duray et al, verificaram que os cancros da cavidade oral tinham uma alta prevalência de HPV de alto risco, na ordem dos 44% e que esta infeção estava associada a um pior prognóstico. O HPV de alto risco foi associado a uma diminuição na taxa de sobrevida livre de doença aos 5 anos, comparativamente com o HPV de baixo risco e nos casos HPV-negativos [72].

Contudo, esses resultados são diferentes de outras pesquisas recentes sobre o impacto do HPV no cancro da cavidade oral. Num estudo de base populacional realizado na Suécia, não se verificou

uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida aos 5 anos, em doentes com carcinoma da cavidade oral e da orofaringe, entre os grupos de doentes HPV positivos e negativos [73].

6. Conclusão

No que diz respeito ao cancro da cabeça e pescoço, a cavidade oral e a orofaringe representam mais do que apenas diferentes locais anatómicos. A patogénese, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico para estes dois tumores têm-se vindo a alterar. É importante que os médicos estejam cientes destas diferenças, de modo que a abordagem multidisciplinar adequada possa ser fornecida para otimizar os resultados. É importante reconhecer que os cancros da cabeça e pescoço HPV-negativos e HPV-positivos são duas entidades biológica e clinicamente distintas.

O status do HPV é um fator prognóstico independente para sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em doentes com carcinomas de células escamosas da orofaringe, o que é consistente com a hipótese de que os carcinomas de células escamosas da orofaringe HPV-positivos e HPV-negativos são distintos e têm causas diferentes, diferentes fatores de risco e diferente prognóstico. Esta diferença resultou na formulação de parâmetros de estratificação de risco usando o status do HPV.

O prognóstico superior para o carcinoma de células escamosas da orofaringe HPV-positivo, quando comparado com o cancro HPV-negativo, parece ter bases multifatoriais. Os fatores relacionados com o melhor prognóstico no subgrupo dos cancros da orofaringe HPV-positivos passam por uma maior sensibilidade intrínseca à radiação ou melhor radiosensibilização com o uso da cisplatina, levando a um maior controlo loco-regional, tal como uma taxa de resposta à quimioterapia de indução superior. Além disso, têm na sua base alterações genéticas distintas, que podem estar associadas a uma melhor resposta à terapêutica. Por fim, atingem doentes mais jovens, com bom estado geral, menos comorbilidades, contribuindo para uma melhor sobrevida.

Já no que se refere ao cancro da cavidade oral, os estudos não são tão evidentes, existindo uns que concluíram que os cancros associados a HPV de alto risco sofreram uma diminuição na taxa de sobrevida livre de doença aos 5 anos, comparativamente com os cancros HPV de baixo grau ou HPV negativos, e outros estudos que afirmam que não há diferenças estatisticamente significativas entre o status do HPV e o prognóstico nos cancros da cavidade oral.

Assim, concluo que serão necessários mais estudos para permitir tirar conclusões acerca do prognóstico do HPV nos cancros da cavidade oral, bem como para podermos caracterizar

epidemiologicamente os nossos doentes com cancro da cavidade oral e orofaringe de forma adequada.

Referências Bibliográficas

- [1] Lampri ES, Chondrogiannis G, et al. Biomarkers of head and neck cancer, tools or a gordian knot? *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jul 15;8(7):10340-57.
- [2] Torre LA, Bray F, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
- [3] National Cancer Institute. A snapshot of head and neck cancers. November 5, 2014. Available in: <http://www.cancer.gov/research/progress/snapshots/headandneck>. Accessed September 23, 2015.
- [4] Martel C, Ferlay J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:607-15.
- [5] Chen, Hong, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Relationship between *EPHX1* Polymorphisms and the Risk of Head and Neck Cancer. 2015; Ed. Keitaro Matsuo. *PLoS ONE* 10.4: e0123347.
- [6] Heck, Julia E, et al. Sexual Behaviours and the Risk of Head and Neck Cancers: A Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39.1:166–181.
- [7] Aaron Lewis, MD, et al, The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic Review Article, *Oncology Journal*, September 15, 2015
- [8] Deschler DG, Richmon JD, et al. The “new” head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151: 375-380.
- [9] Ferlay J, Soerjomataram I, et al. GLOBOCAN 2012 version 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. globocan.iarc.fr.
- [10] Steliarova-Foucher E, O’Callaghan M, et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. eco.iarc.fr.
- [11] Blomberg M, Nielsen A, et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*. 2011;129:733-741.
- [12] Johnson-Obaseki S, McDonald JT, et al. Head and neck cancer in Canada: trends 1992 to 2007. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:74-78.
- [13] Ghantous Y, Yaffi V, et al. Oral cavity cancer, epidemiology and early diagnosis. 2015 Jul;32(3):55-63, 71.

- [14] Patel SC, Carpenter WR, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol.* 2011;29:1488-1494.
- [15] Muller S, Pan Y, et al. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971-2006. The Emory University experience. *Head Neck Pathol.* 2008;2: 60-66.
- [16] Toporcov TN, Znaor A, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44:169-185.
- [17] Howlader N, Noone AM, et al. eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012 [based on the November 2014 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2015]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
- [18] Chaturvedi AK, Anderson WF et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4550-4559.
- [19] Monteiro LS, Antunes L, et al. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42:345-351.
- [20] Chaturvedi AK, Engels EA et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32):4294-301.
- [21] World Health Organization (WHO). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2013. who.int/tobacco/global_report/2013/en/
- [22] Gandini S, Botteri E, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2008;122:155-164.
- [23] Sivasithamparam, J. Visk, et al. Modifiable risk behaviors in patients with head and neck cancer. *Cancer.* 2013;119: 2419–2426.
- [24] Turati F, Garavello W, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol.* 2013; 48:107-118.
- [25] Varoni, Elena M, et al. Ethanol *versus* Phytochemicals in Wine: Oral Cancer Risk in a Light Drinking Perspective. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015; 16.8: 17029–17047.
- [26] Hashibe M, Brennan P et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541-550.
- [27] Petti S, Mohd M et al. Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:e1-e6.

- [28] Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. 2014; PLoS One 9:e113385.
- [29] Petti S, Masood M, Scully C. The magnitude of tobacco smoking-betel quid chewing-alcohol drinking interaction effect on oral cancer in South-East Asia. A meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2014;9(11):e113385.
- [30] Hooper SJ, Wilson MJ, et al. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. Head Neck. 2009;31:1228-1239.
- [31] Alter BP, Giri N, et al. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. Int J Cancer. 2013;133:1513-1515.
- [32] Sahingur SE, Yeudall WA. Chemokine Function in Periodontal Disease and Oral Cavity Cancer. Frontiers in Immunology. 2015;6:214.
- [33] Tezal M, Sullivan MA. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(9):2406-12.
- [34] Gillison ML, D'Souza G et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Nat Cancer Inst. 2008;100:407-20.
- [35] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. JAMA. 2012;307:693-703.
- [40] Mirghani H, Amen F, et al. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma Oral Oncol. 2015;51:229-236.
- [36] Kim L, King T, Agulnik M. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. Oncology 2010; 24:915-9
- [37] Vidal L, Gillison ML. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(6):1125-1142
- [38] Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. Head Neck Pathol. 2012;6(suppl 1):S63-S74.
- [39] Smeets SJ, Hesselink AT, 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):2465-2472.
- [40] Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008;37:1-10.

- [41] van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e386-e390.
- [42] Ho MW, Risk JM, et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol*. 2012;48:969-976.
- [43] Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncol*. 2005;41: 551-561.
- [44] Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*, 45, 2009, 301-8.
- [45] Haya-Fernández MC, Bagán JV et al. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2004;10(6):346–8.
- [46] Kalu U. E. Ogbureke and Christopher Bingham. Overview of Oral Cancer, *Oral Cancer*, Dr. Kalu U. E. 2012; Ogbureke (Ed.), ISBN: 978-953-51-0228-1.
- [47] Sood AJ, McIlwain W et al. The association between T-stage and clinical nodal metastasis In HPV-positive oropharyngeal cancer. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:463-468.
- [48] McIlwain WR, Sood AJ et al. Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:441-447.
- [49] Lewis JS Jr, Khan RA et al. Recognition of nonkeratinizing morphology in oropharyngeal squamous cell carcinoma—prospective cohort and interobserver variability study. *Histopathology*. 2012;60:427-436.
- [50] El-Naggar AK, Westra WH. p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck*. 2012;34:459-461.
- [51] College of American Pathologists protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the pharynx. cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Pharynx_12protocol.pdf.
- [52] Sturgis EM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*. 2007; 110(17): 1429-1435
- [53] Mirghani H, Amen F et al. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol*. 2015;51:229-236
- [54] Ndiaye C, Mena M, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15:1319-1331.
- [55] Mehanna H, Beech T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013;35:747-755.

- [56] D'Sousa G, Kreinner AR, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N England J Med.* 2007;356 (19):1944-1956.
- [57] Gillison ML, D'Souza G, 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; 100:407-420.
- [58] Hennessey, P.T, et al. "Human Papillomavirus and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Recent Evidence and Clinical Implications." *Journal of Dental Research* 88.4 (2009): 300–306.
- [59] Herfs M, Vargas SO, et al. A novel blueprint for "top down" differentiation defines the cervical squamocolumnar junction during development, reproductive life, and neoplasia. *J Pathol.* 2013; 229:460-468.
- [60] Lyford-Pike S, Peng S, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2013;73:17331741.
- [61] Lin BM, Wang H, et al. Longterm prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2013;119:3462-3471.
- [62] Ang KK, Harris J, et al. 2010. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 363:24–35.
- [63] Fakhry C, Westra WH, et al. 2008. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 100:261–69.
- [64] Fakhry C, Westra WH, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:261–269.
- [65] Ang KK, Harris J, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
- [66] Granata R, et al. Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study. *Ann Oncol* 2012;23:1832–1837
- [67] O'Sullivan B et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(5):543-550.

- [68] Cmelak A, Li S, et al. EI 308: Reduced-dose IMRT in human papillomavirus-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas after clinical complete response to induction chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014; 32(suppl):5s. Abstract LBA6006.
- [69] Walline HM, Komarck C, et al. High-risk human papillomavirus detection in oropharyngeal, nasopharyngeal, and oral cavity cancers: comparison of multiple methods. *JAMA otolaryngol–head Neck Surg* 2013;139:1320-7.
- [70] Reuschenbach M, Kansy K, et al. Lack of evidence of human papillomavirus-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in southern Germany. *Oral Oncol*. 2013; 49(9):937-42.
- [71] Lee L-A, Huang C-G, et al. Human Papillomavirus-16 Infection in Advanced Oral Cavity Cancer Patients Is Related to an Increased Risk of Distant Metastases and Poor Survival. Medeiros R, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40767.
- [72] Anaelle Duray et al. Human Papillomavirus DNA Strongly Correlates With a Poorer Prognosis in Oral Cavity Carcinoma. *The American Laryngological, Rhinological and Otological Society*, 2012;122:1558-65.
- [73] Annertz K, Rosenquist K, et al. High-risk HPV and survival in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma - 5-year follow up of a population-based study. *Acta otolaryngologica* 2014; 134:843-51.