Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Papilomavírus humano e prognóstico de tumores
de cabeça e pescoço**

Rossana Verónica Mendoza López

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo

2011

Papilomavírus humano e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço

Rossana Verónica Mendoza López

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo

2011

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Dedicatória

À minha família, que sempre permanece no meu coração: meus pais Rafael e Haydée, e minhas irmãs Mónica, Miriam, Giuliana e Paola.

Aos meus sobrinhos, Fabián, Gabriel, Andrés, Sofia e Thiago, minha felicidade sempre.

Aos meus tios e primos que sempre me brindaram o seu amor incondicional.

Agradecimentos

Aos participantes do estudo, que de forma anônima contribuíram nesta pesquisa, pois o que se busca com este trabalho é entender o processo da doença e contribuir de alguma forma para minimizar os seus efeitos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa concedida para realizar o doutorado e também pelo auxílio regular outorgado para esta pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, pela orientação, pela amizade e pelo apoio durante este tempo. Porque acreditou em mim e colocou a responsabilidade de um projeto em minhas mãos... Quando eu pensava que não ia conseguir ele deu força para continuar.

Aos professores participantes da minha banca de doutorado, Dra. Luisa Lina Villa, Dr. José Eluf Neto e Dr. Pedro Michaluart Júnior, pelas sugestões, críticas e comentários sobre a tese e que permitiram culminar o trabalho.

Ao Dr. Paul Brennan, meu supervisor durante o estágio na Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) em Lyon, França. Muito obrigada pela orientação e por ter me recebido no Grupo de Epidemiologia Genética.

Ao Dr. José Eduardo Levi, do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da USP, pelo apoio na realização das análises do material dos pacientes assim como pela orientação na parte laboratorial.

Ao Dr. Tim Waterboer, do Centro de Pesquisa em Câncer da Alemanha que me recebeu em Heidelberg e pelas explicações sobre os procedimentos laboratoriais relacionados à sorologia.

A Dra. Raquel Moyses, do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas de São Paulo, pela orientação e ajuda nas minhas dúvidas clínicas, e pela amizade brindada.

Ao pessoal do SEADE, Monica La Porte Teixeira e Rosa Maria Vieira de Freitas pelas informações sobre mortalidade do Estado de São Paulo.

À Dra. Rosalina Koifman da Escola Nacional de Saúde Pública, pelas informações de seguimento dos pacientes em Rio de Janeiro.

Aos professores do Departamento de Epidemiologia, pelos ensinamentos durante todo este tempo na Faculdade de Saúde Pública, meu respeito e admiração.

Aos meus amigos da Faculdade de Saúde Pública, que convivem no dia a dia comigo, obrigada pela amizade. Amigos para levar sempre no coração: Dalvinha, Maysa, Valeria, Bruna, Daniele, Raquel, Tatiana, Daniel, Clóvis, Agda, Sandra, Rita, Regina e Anderson.

Ao pessoal da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública: Cidinha, Vânia e Renilda, pela amabilidade e pelas orientações que me ajudaram nos processos administrativos.

Aos amigos brasileiros que me acolheram em São Paulo e no Rio de Janeiro e me brindaram sua amizade e seu carinho: Joelma, Fábio, Esther, Rose, Rejane, Babel e Fátima.

A minha amiga Natalia Rodrigues, pelo carinho e amizade, por ficar sempre por perto e pelo apoio na parte operacional deste projeto.

Aos meus amigos peruanos que estão sempre comigo, que também deixaram nossa terra para procurar novos horizontes. Amigos que conheço

pouco tempo, mas que parecem de toda uma vida... e que fazem parte de minha grande família, em Campinas: Richard, Elvis, Rosario, Roger, Lady, Charles, Juan Carlos, Justo, Mario e Richard E. e em especial ao Pedro que me ajudou na digitação dos questionários; e em São Paulo: Yezenia, Rosario, Rommy, Daniel e Carlos. A gente vai compartilhando e lembrando sempre de nossa terra.

A minha amiga Rita Guillén, minha irmã de coração, porque é uma pessoa lutadora, sempre à procura de soluções, sempre com um conselho sábio e com os braços abertos, que me ofereceu um ombro amigo para compartilhar minhas tristezas e alegrias. Você é um exemplo de mulher e de mãe, sempre disposta a dar tudo de si, por sempre meu respeito e minha admiração.

Ao meu primo Luis, o irmãozinho, pelo amor, apoio e paciência, porque me acompanhou durante este tempo fora da minha terra, com nossas conversas, os comentários, as notícias da família... Porque graças a ele mantive a minha família todos os dias perto de mim.

Ao meu amigo Moisés Valencia, que me acompanhou durante todo este tempo desde o Peru, por me escutar e ter paciência com as minhas idas e vindas. Valeu pelas músicas e pelas lembranças de uma amizade de mais de 20 anos.

À Dra. Maria Paula Curado, pela orientação no meu trabalho e pela amizade durante minha estada em Lyon, vou levar sempre você no meu coração, você foi um anjo para mim.

Ao pessoal dos hospitais e institutos que participaram deste estudo, com o seu apoio foi possível conseguir muitas das informações necessárias para este estudo.

À minha família no Peru, que sempre me deram a força necessária para continuar, mesmo nos momentos mais difíceis, superando a distância e as dificuldades. O amor mesmo na distância não diminui porque eles estão sempre comigo, porque tenho orgulho de ser parte de uma família que está sempre unida.

El amor al país en que uno nació no puede ser obligatorio, sino, al igual que cualquier otro amor, un movimiento espontáneo del corazón, como el que une a los amantes, a padres e hijos, a los amigos entre sí.

Mario Vargas Llosa

(Escritor peruano, premio Nobel de Literatura)

Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 10/50733-6.

Financiamento da Pesquisa “Papilomavírus humano e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço” pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 09/52031-1.

Resumo

López RVM. Papilomavírus humano e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2011.

Introdução. O Papilomavírus humano (HPV), particularmente o tipo 16, têm sido associado com risco e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço. Contudo, o papel do DNA do HPV e resposta sorológica na sobrevida neste grupo de pacientes ainda não está claro. **Objetivos.** Avaliar o efeito do HPV (resposta sorológica e detecção do DNA no tecido tumoral) na sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, considerando-se as distintas localizações anatômicas (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe). **Material e métodos.** Coorte de 1.475 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, oriundos de dois estudos multicêntricos, diagnosticados entre novembro de 1998 e dezembro de 2008 e acompanhados até 30 de junho de 2009. Detecção de DNA do HPV no tecido tumoral foi feita pela técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em tecido fresco e material parafinado. Resposta sorológica às proteínas do HPV foi determinada pela técnica *Multiplex Luminex*. Sobrevida global e específica pela doença foram calculadas pelo método atuarial (tábuas de vida). Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e teste *Log-rank* para comparação de curvas de sobrevida foram calculados. Hazard ratio (HR) do efeito da infecção pelo HPV nos tumores de cabeça e pescoço e respectivo intervalo com 95% de confiança (IC95%) foram calculados via modelo de regressão de Cox ajustado pelas variáveis: estudo de origem dos casos, sexo, idade, educação, consumo de tabaco e de álcool, estadiamento do tumor e tratamento, assim como hábitos sexuais para a subcoorte com esta informação. **Resultados.** Prevalência de DNA do HPV 16 no tecido tumoral foi de 6,7% nos casos recentes (2003-2008) comparado com 1% nos casos iniciais (1998-2002) para a subcoorte de São Paulo. Aumento da soropositividade para HPV 16 E7 nos casos do estudo mais recente (2003-2008) comparado com os casos do estudo inicial (1998-2002) resultou estatisticamente significativo. Foi observada pobre concordância entre os resultados de sorologia e DNA do HPV. Pacientes mais jovens (≤ 50 anos), que não fumavam e com tumores de orofaringe apresentaram risco aumentado na resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16. Prática de sexo oral associou-se com resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16. Pacientes soropositivos para HPV 16 E6 apresentaram maior sobrevida global (HR=0,62; IC95%=0,44-0,87), adicionalmente observou-se que a resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV incrementou a sobrevida dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço (HR=0,34; IC95% 0,17-0,70) e de orofaringe (HR=0,17; IC95% 0,05-0,59). **Conclusões.** A prevalência da infecção pelo HPV entre pacientes com tumores de cabeça e pescoço aumentou no período estudado. O estudo sugere que resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16 pode estar associada com maior sobrevida global nos tumores de cabeça e pescoço, especificamente nos pacientes com tumores de orofaringe.

Descritores: Tumores de cabeça e pescoço, Papilomavírus humano, prevalência, sorologia, sobrevida, prognóstico.

Abstract

López RVM. Human papillomavirus and prognostic of head and neck cancer [Doctoral thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2011.

Introduction. Human papillomavirus (HPV), especially type 16, had been associated with risk and prognostic of head and neck cancer. However, the role of HPV DNA and serological response in survival of patients with head and neck cancer is not yet clear. **Objectives.** Evaluate the effect of HPV (serological response and HPV DNA tumor status) in survival of patients with squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN), according to anatomical sites (oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx). **Material and methods.** Cohort of 1,475 patients with SCCHN, from two multicentre studies diagnosed between November 1998 and December 2008 and followed-up until 30 of June 2009. HPV DNA detection was evaluated by PCR (Polymerase Chain Reaction) in fresh tissue and paraffin blocks. Antibodies to HPV in the serum were determined by Multiplex Luminex technique. Overall and disease specific survival were calculated by actuarial method. Kaplan-Meier survival curves and Log-rank test in order to compare survival curves were calculated. Hazard ratio (HR) and 95% of interval confidence (95%IC) for Cox model regression were used to evaluate the effect of HPV infection in SCCHN, adjusted by variables: study group, sociodemographics, tobacco and alcohol consumption, tumor clinical stage and treatment, and also sexual habits in the subcohort with available information. **Results.** HPV DNA 16 tumoral status prevalence was 6.7% in recent cases (2003-2008) compared to 1% in old cases (1998-2002), only for subcohort of São Paulo. Seropositivity to HPV 16 E7 increased in the late cases (2003-2008) compared to old cases (1998-2002) and was statistically significant. Poor concordance was showed between DNA HPV and serological response to HPV. Younger patients (≤ 50 years old), no smokers and with oropharyngeal tumors showed increased risk to HPV 16 E6 serological response. Oral sex was associated with HPV 16 E6 and E7 simultaneously. Seropositivity to HPV 16 E6 had longer overall survival (HR=0.62; 95%CI=0.44-0.87), additionally HPV 16 E6 and E7 serological response increased the survival of head and neck cancers (HR=0.34; 95%CI 0.17-0.70) and oropharyngeal cancer (HR=0.17; 95%CI 0.05-0.59) **Conclusions.** Prevalence of HPV infection in patients with SCCHN had increased in the study period. The study suggests that HPV 16 E6 serological response could be associated with increased overall survival in patients with SCCHN tumors and specifically with oropharyngeal cancer.

Descriptors: Head and neck tumors, Human papillomavirus, prevalence, serology, survival, prognostic study.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (<i>HUMAN PAPILLOMAVIRUS</i> - HPV)	25
1.2 HPV NA ETIOLOGIA DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	29
1.3 HPV NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	31
2 JUSTIFICATIVA	35
3 OBJETIVOS	37
4 MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA E POPULAÇÃO DO ESTUDO	39
4.2 SEGUIMENTO DOS PACIENTES	41
4.3 ANÁLISE DO HPV	44
4.4 RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV	48
4.5 DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL	49
4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO	49
4.6.1 Variável explanatória principal	49
4.6.1.1 Sorologia para HPV	50
4.6.1.2 Detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	51
4.6.2 Outras variáveis explanatórias	51
4.6.3 Variáveis para análise de sobrevida	54
4.7 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
4.7.1 Estatísticas descritivas	54
4.7.2 Prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV 16 e DNA do HPV no tecido tumoral para a subcoorte de pacientes de São Paulo	54
4.7.3 Concordância entre os resultados da resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV do tecido tumoral	55
4.7.4 Associação das características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16	55

4.7.5 Associação das características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	55
4.7.6 Análise de sobrevida	56
4.8 APROVAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ÉTICOS NA CONDUÇÃO DO ESTUDO	59
5 RESULTADOS	61
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS	61
5.2 PREVALÊNCIA DA RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV E DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL PARA A SUBCOORTE DE PACIENTES DE SÃO PAULO	65
5.3 CONCORDÂNCIA ENTRE A RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV E DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL	67
5.4 ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE HÁBITOS DE VIDA DOS PACIENTES COM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO E RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS E6 E E7 DO HPV 16	69
5.5 ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE HÁBITOS DE VIDA SEGUNDO DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL	81
5.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA	84
5.6.1 Sobrevida global e específica pela doença e tábuas de vida (método atuarial)	85
5.6.2 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (método do produto-límite) e teste Log-rank para comparação de curvas de sobrevida	86
5.6.2.1 Sobrevida global	86
5.6.3 Modelo de regressão de Cox	100
5.6.3.1 Sobrevida global	100
5.7 CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL PARA OROFARINGE	113
5.7.1 Pacientes com ≤ 50 anos de idade	113
5.7.2 Pacientes submetidos à cirurgia	114

5.7.3 Pacientes submetidos à radioterapia	115
5.7.3 Pacientes submetidos à quimioterapia	116
6 DISCUSSÃO	119
7 CONCLUSÕES	131
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
9 ANEXOS	155
Anexo 1 - Questionário do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe	156
Anexo 2 - Questionários eletrônicos do Estudo Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço (GENCAPO)	181
Anexo 2 a – Formulário Geral	182
Anexo 2 b – Formulário de dados clínicos e laboratoriais	186
Anexo 2 c – Formulário de dados anatomo-patológicos	191
Anexo 2 d – Formulário de acompanhamento	193
Anexo 3 - Formulário de levantamento de prontuários do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe	199
Anexo 4 - Resposta sorológica às proteínas do HPV – valores das médias de intensidade de fluorescência	205
Tabela A1 – Valores dos <i>cutoff</i> das médias de intensidade de fluorescência para resposta sorológica às proteínas do HPV	206
Anexo 5 - Aprovação do Estudo Latinoamericano pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP e pela CONEP	209
Anexo 6 - Aprovação do GENCAPO pela CONEP	211
Anexo 7 - Aprovação do Estudo “Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço” pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP	215
Anexo 8 - Resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	217
Tabela A2 – Resposta sorológica à proteína L1 do HPV	218
Tabela A3 – Resposta sorológica à proteína E6 do HPV	219
Tabela A4 – Resposta sorológica à proteína E7 do HPV	220

Tabela A5 – Resposta sorológica às proteínas E1, E2 e E4 do HPV 16	220
Tabela A6 – Casos segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	221
Anexo 9 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida global e específica pela doença	223
Anexo 10 – Regressão de Cox para sobrevida específica pela doença	251
Tabela A7 – Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se o estudo de origem dos casos, características sócio demográficas, consumo de tabaco e de álcool	252
Tabela A8 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se hábitos sexuais. Subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano	253
Tabela A9 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se as características clínicas dos casos do estudo	254
Tabela A10 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se os diferentes tratamentos	255
Tabela A11 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	256
Tabela A12 - Modelo I de regressão de Cox múltiplo para sobrevida específica pela doença	257
Tabela A13 - Modelo II de regressão de Cox múltipla para sobrevida específica pela doença	258
Tabela A14 - Modelo III de regressão de Cox múltiplo para a sobrevida específica pela doença, na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano	259

Lista de Anexos

Anexo 1 -	Questionário do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe	156
Anexo 2 -	Questionários eletrônicos do Estudo Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço (GENCAPO)	181
	Anexo 2 a – Formulário Geral	182
	Anexo 2 b – Formulário de dados clínicos e laboratoriais	186
	Anexo 2 c – Formulário de dados anatomo-patológicos	191
	Anexo 2 d – Formulário de acompanhamento	193
Anexo 3 -	Formulário de levantamento de prontuários do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe	199
Anexo 4 -	Resposta sorológica às proteínas do HPV – valores das médias de intensidade de fluorescência	205
	Tabela A1 - Valores dos <i>cutoff</i> das médias de intensidade de fluorescência para resposta sorológica às proteínas do HPV	206
Anexo 5 -	Aprovação do Estudo Latinoamericano pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP e pela CONEP	209
Anexo 6 -	Aprovação do GENCAPO pela CONEP	211
Anexo 7 -	Aprovação do Estudo “Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço” pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP	215
Anexo 8 -	Resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	217
	Tabela A2 – Resposta sorológica à proteína L1 do HPV	218
	Tabela A3 – Resposta sorológica à proteína E6 do HPV	219
	Tabela A4 – Resposta sorológica à proteína E7 do HPV	220

	Tabela A5 – Resposta sorológica às proteínas E1, E2 e E4 do HPV 16	220
	Tabela A6 – Casos segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	221
Anexo 9 -	Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida global e específica pela doença	223
Anexo 10 -	Regressão de Cox para sobrevida específica pela doença	251
	Tabela A7 – Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se o estudo de origem dos casos, características sócio demográficas, consumo de tabaco e de álcool	252
	Tabela A8 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se hábitos sexuais. Subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano	253
	Tabela A9 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se as características clínicas dos casos do estudo	254
	Tabela A10 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se os diferentes tratamentos	255
	Tabela A11 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral	256
	Tabela A12 - Modelo I de regressão de Cox múltiplo para sobrevida específica pela doença	257
	Tabela A13 - Modelo II de regressão de Cox múltipla para sobrevida específica pela doença	258
	Tabela A14 - Modelo III de regressão de Cox múltiplo para a sobrevida específica pela doença, na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano	259

Lista de tabelas

Tabela 4.1 -	Status vital dos pacientes da coorte em 30 de junho de 2009 por centro clínico, de acordo com as informações obtidas nos prontuários médicos, sistema <i>online</i> e bases de dados de óbitos da Fundação SEADE.	43
Tabela 4.2 -	Número de casos com amostras biológicas disponíveis.	45
Tabela 4.3 -	Tumores de cabeça e pescoço com códigos da Classificação Internacional de Doenças 10 ^a revisão (CID-10) por localização anatômica.	52
Tabela 5.1 -	Origem, características demográficas, hábito de tabagismo e consumo de álcool de acordo com a localização anatômica.	62
Tabela 5.2 -	Hábitos sexuais dos casos do estudo, de acordo com a localização anatômica para a subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.	63
Tabela 5.3 -	Características clínicas e tratamento dos casos do estudo, segundo localização anatômica.	64
Tabela 5.4 -	Prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral nos casos de São Paulo.	66
Tabela 5.5 -	Concordância entre resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral.	67
Tabela 5.6 -	Concordância entre a resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral segundo localização anatômica.	68
Tabela 5.7 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16.	70
Tabela 5.8 -	Características sociodemográficas, clínicas e de	72

	hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16.	
Tabela 5.9 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16.	73
Tabela 5.10 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.	74
Tabela 5.11 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.	77
Tabela 5.12 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.	78
Tabela 5.13 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.	79
Tabela 5.14 -	Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.	80
Tabela 5.15 -	Origem, características demográficas, consumo de tabaco e álcool, e hábitos sexuais dos casos do estudo, de acordo com detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.	83
Tabela 5.16 -	Status vital dos casos por localização anatômica.	84
Tabela 5.17 -	Probabilidade de sobrevida pelo método atuarial.	85
Tabela 5.18 -	Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se o estudo de origem dos casos,	102

	características sócio demográficas, hábito de tabagismo e consumo de álcool.	
Tabela 5.19 -	Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se hábitos sexuais. Subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.	103
Tabela 5.20 -	Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se as características clínicas.	104
Tabela 5.21 -	Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se os diferentes tratamentos.	105
Tabela 5.22 -	Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.	107
Tabela 5.23 -	Modelo I de regressão de Cox múltiplo para sobrevida global.	109
Tabela 5.24 -	Modelo II de regressão de Cox múltiplo para a sobrevida global.	111
Tabela 5.25 -	Modelo III de regressão de Cox múltipla para sobrevida global, na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.	112

Lista de figuras

Figura 4.1 -	Casos iniciais para análise.	44
Figura 4.2 -	Casos do estudo com informação de resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção de DNA do HPV no tecido tumoral.	47
Figura 5.1 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica às proteínas do HPV.	87
Figura 5.2 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.	87
Figura 5.3 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16.	88
Figura 5.4 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E2 do HPV 16.	88
Figura 5.5 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E4 do HPV 16.	89
Figura 5.6 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16.	89
Figura 5.7 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16.	90
Figura 5.8 -	Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína L1 do HPV 16.	90
Figura 5.9 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para cavidade oral.	92
Figura 5.10 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para orofaringe.	92
Figura 5.11 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para hipofaringe.	93
Figura 5.12 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para laringe.	93
Figura 5.13 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para cavidade oral.	94

Figura 5.14 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para orofaringe.	94
Figura 5.15 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para hipofaringe.	95
Figura 5.16 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para laringe.	95
Figura 5.17 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para cavidade oral.	96
Figura 5.18 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para orofaringe.	97
Figura 5.19 -	Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para laringe.	97
Figura 5.20 -	Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para cavidade oral.	98
Figura 5.21 -	Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para orofaringe.	98
Figura 5.22 -	Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para hipofaringe.	99
Figura 5.23 -	Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para laringe.	99
Figura 5.24 -	Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe e 50 anos ou menos de idade segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.	114
Figura 5.25 -	Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à cirurgia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.	115
Figura 5.26 -	Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à radioterapia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.	116
Figura 5.27 -	Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à quimioterapia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.	117

Lista de siglas utilizadas

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DKFZ – Deutsches Krebsforschungszentrum (Centro de Pesquisa em Câncer da Alemanha)

DNA – Deoxyribonucleic acid

DP – Desvio padrão

EP – Erro padrão

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GENCAPO – Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço

GSTM1 - Glutathione S-transferase M1

HPV – Human papillomavirus

HR – Hazard ratio

IARC – International Agency for Research on Cancer

IC 95% - Intervalo com 95% de confiança

IMT – Instituto de Medicina Tropical

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OR – Odds ratio

p53 – Proteína 53

PCR – Polymerase chain reaction

pRB – Proteína do retinoblastoma

SEADE – Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

TNF- α – Tumor necrosis factor alpha

VLP – Virus-like particle

1 INTRODUÇÃO

Os tumores que formam o conjunto do câncer de cabeça e pescoço estão entre os mais comuns na população mundial, com estimativas para 2008 de cerca de 500.000 novos casos e 300.000 mortes no mundo (FERLAY et al., 2010).

Existe grande variabilidade na frequência da doença por regiões geográficas. Países do sul da Europa (França, Itália, Espanha), leste da Europa (Rússia, Ucrânia), oeste da Ásia (Turquia, Iraque) e sul da América (Uruguai, Argentina, Brasil) apresentam altas taxas de incidência de câncer de cabeça e pescoço (BOYLE e LEVIN, 2008). Para 2010, no Brasil, foram estimados 14.120 novos casos de câncer de cavidade oral e orofaringe, ocupando a sétima posição no total das neoplasias malignas (BRASIL, 2009). Aproximadamente 73% dos casos atingem homens. As regiões sul e sudeste são as áreas com maior incidência no país (WÜNSCH FILHO, 2002). O Estado de São Paulo apresenta o maior número absoluto de tumores de cavidade oral e orofaringe, com aproximadamente 4.120 novos casos estimados em 2010, seguido do Rio de Janeiro com 1.950 novos casos (BRASIL, 2009).

Os tumores da região da cabeça e pescoço compreendem as sublocalizações anatômicas da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe, cada qual com características distintas em relação à epidemiologia, etiologia e prognóstico (STURGIS e CINCIRIPINI, 2007).

O tipo histológico mais frequente entre as neoplasias malignas de cabeça e pescoço é o carcinoma epidermóide ou espinocelular, representando aproximadamente 90% do total de casos (CURADO e HASHIBE, 2009; MEHANNA et al., 2011). Estes tumores são mais frequentes entre homens, embora um aumento nas mulheres tenha sido observado nos últimos anos, provavelmente como consequência de mudança nos hábitos de consumo de tabaco e álcool. Tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas são os principais fatores de risco para tumores malignos de cabeça e pescoço (HASHIBE et al., 2007; ZYGOGIANNI et al., 2011). Outros fatores, como dieta (baixo consumo de fibras e vegetais), precária higiene bucal, e exposições ocupacionais também foram identificados como de risco para a ocorrência destes tumores (CATTARUZA et al., 1996; MENVIELLE et al., 2004; ANDREOTTI et al., 2006; MARCHIONI et al., 2007; SARTOR et al., 2007; MARQUES et al., 2008).

Estudos sobre a relação entre polimorfismos genéticos e câncer de cabeça e pescoço sugerem que indivíduos com determinados perfis genéticos são mais suscetíveis à doença (OLSHAN et al., 2000; DEMOKAN et al., 2005; GEISLER et al., 2005; GATTÁS et al., 2006). Polimorfismos genéticos das metaloproteinases e de genes relacionados à invasão e metástase têm sido associado ao aumento do risco por câncer oral (NISHIZAWA et al., 2007; VAIRAKTARIS et al., 2008). Estudo no Brasil revelou que polimorfismos genéticos da região promotora do fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* TNF- α) podem estar associados com pior prognóstico em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (CORRÊA et al., 2011).

Recente estudo de metanálise encontrou risco aumentado para câncer oral em pacientes asiáticos, mas não em caucasianos na presença dos polimorfismos genéticos da glutathione S-transferase M1 (GSTM1), embora o efeito possa ser modificado pelo uso de tabaco (ZHANG et al., 2011).

A pesar do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas serem os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço, o papel desses fatores no prognóstico destes tumores ainda não é conclusivo. Alguns estudos realizados identificaram que o consumo de álcool piora o prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermóide de laringe e de hipofaringe (BOFFETTA et al., 1997; DIKSHIT et al., 2005). Entretanto, outros pesquisadores não observaram associação do consumo de tabaco e álcool na sobrevida de pacientes com tumores epidermóides da cavidade oral e da laringe (LASSALETTA et al., 2001; JOHANSEN et al., 2003; THARIAT et al., 2004; CAPILLA et al., 2007).

1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (*HUMAN PAPILLOMAVIRUS* - HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pequeno, icosaédrico, não encapsulado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla fita circular pertencente à família dos *Papillomaviridae* (SOUTO et al., 2005; IARC, 2007). Ele está dividido em 16 diferentes gêneros, e alguns tipos de HPV do gênero alfa (α) são considerados como de alto risco para câncer (NORRILD, 2007).

Mais de 100 tipos de HPV de todos os gêneros já foram identificados, porém, nem todos estão relacionados com câncer. Os HPV têm sido

classificados segundo seu poder carcinogênico baseado nas evidências encontradas em estudos epidemiológicos. De acordo com estes estudos a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer* – IARC, 2009) classificou os tipos de HPV nos seguintes grupos:

Grupo 1 (carcinogênicos para humanos): HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59.

Grupo 2A (provavelmente carcinogênicos para humanos): HPV 68.

Grupo 2B (possivelmente carcinogênicos para humanos): HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73 e 82. Baseados na sua analogia filogenética com suficiente ou limitada evidência em humanos: HPV 30, 34, 69, 85 e 97.

Grupo 3 (não carcinogênicos): HPV 6 e 11. Alguns tipos do gênero β e γ são incluídos neste grupo, exceto HPV 5 e 8 que são considerados como possíveis carcinogênicos para pacientes com epidermodisplasia verruciforme.

O genoma do HPV é formado por aproximadamente 8.000 pares de bases e organizado nos genes nas regiões E (*early*) e L (*late*) que regulam a expressão viral e a replicação do genoma. A região E é responsável pela codificação de proteínas necessárias para a expressão viral, replicação e sobrevivência do gene, enquanto a região L codifica as proteínas da estrutura viral (IARC, 2009; TORRENTE et al., 2010).

A proteína E1 ajuda no processo de replicação do DNA viral e está relacionada com a proteína E2, responsável pela transferência do genoma viral às células-filhas durante a divisão celular. A proteína E4 está expressa com maior frequência e se relaciona com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. Esta proteína está associada com a amplificação e liberação do DNA viral do HPV (IARC, 2009; RAMIREZ-SALAZAR et al., 2011).

As proteínas E6 e E7 oferecem um ambiente apropriado para a replicação do DNA viral e são comumente expressas nas células tumorais e envolvidas com a invasão tumoral. Estas duas proteínas estimulam a proliferação celular e interferem com as funções de proteínas supressoras de tumores - p53 e pRb (proteína do retinoblastoma) (ZUMBACH et al., 2000; ZUR HAUSEN, 2002; BOCCARDO et al., 2010). Ainda, em infecções persistentes por HPV de alto risco (por exemplo, os tipos 16 e 18), o vírus pode promover a transformação das células epiteliais em malignas, com a ajuda da inativação do p53 e pRb pelas oncoproteínas E6 e E7 (CHEN et al., 2011).

Anticorpos para as proteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco são marcadores tardios para carcinomas associados com HPV, com aumento da prevalência de acordo com estadiamento clínico mais avançado (RUBENSTEIN et al., 2011).

As proteínas L1 e L2 são consideradas, respectivamente, como a principal e a minoritária integrantes da cápside viral. Expressão aumentada em células eucariotas pode fazer a proteína L1 tornar-se uma partícula tipo vírus (*virus-*

like particle - VLP), que é base das vacinas profiláticas contra HPV, existindo atualmente duas: a bivalente (contra HPV 16 e 18) e a quadrivalente (contra HPV 6, 11, 16 e 18) (IARC, 2007; VILLA, 2011).

Infecções produzidas pelos tipos 16 e 18 foram associadas com alguns tumores específicos (IARC, 2007). A presença de HPV como fator de risco para câncer cervical foi amplamente estudada (ELUF NETO et al., 1994; MUÑOZ et al., 2003; VACCARELLA et al., 2006) e, atualmente, a infecção pelo HPV é considerada como causa necessária na ocorrência dos tumores de colo uterino (WALBOOMERS et al., 1999; FRANCO e SPENCE, 2008). SCHIFFMAN e KJAER (2003) identificaram a presença de infecção pelo HPV como fator de risco para câncer de região anogenital. Foi encontrado aumento de risco para câncer vulvar e vaginal na presença de infecção pelo HPV (SUN et al., 1996; BJØRGE et al., 1997).

A prevalência do DNA do HPV em tumores de cabeça e pescoço tem variado entre 18% a 82%, encontrando-se prevalência maior nos tumores da região da tonsila (GILLISON et al., 2000; HERRERO et al., 2003; BEGUM et al., 2005). Estudo realizado com dados de registro de câncer de base populacional nos Estados Unidos entre 1999 e 2007, assinalou uma prevalência de DNA do HPV de 29,4% no conjunto de tumores de cabeça e pescoço e prevalência de 50,6% para os tumores de orofaringe sendo o HPV 16 o tipo mais frequente (SETHI et al., 2011). KREIMER et al. (2005) em estudo de revisão encontraram prevalência global de 25,9%, sendo a prevalência do DNA do HPV de 35,6% para os tumores de orofaringe. Por outro lado a prevalência do tipo 16 foi de 30,9% nos tumores orofaríngeos.

Pacientes com carcinoma epidermóide de orofaringe apresentaram prevalência de DNA de HPV 16 em 72% das amostras estudadas em estudo caso-controle de base hospitalar (D'SOUZA et al., 2007). NÄSMAN et al. (2009) em estudo com pacientes diagnosticados entre 2002 e 2007 em Estocolmo, encontraram prevalência de 85% de HPV em tumores de tonsila, ainda, 93% dos tumores positivos para HPV foram do tipo 16. No Brasil, estudo encontrou baixa prevalência do DNA do HPV em tumores de cabeça e pescoço, 11% para o total de tumores, sendo que todos eles foram do tipo 16 (MIGUEL et al., 1998).

1.2 HPV NA ETIOLOGIA DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

A relação entre HPV e lesões na cavidade oral foi sugerida por SYRJÄNEN et al. (1983) em estudo com 40 biópsias de carcinoma epidermóide da cavidade oral. Os autores encontraram presença do HPV em 10% dos casos.

Desde então, número crescente de estudos tem relacionado presença de HPV com tumores de cabeça e pescoço (RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2011; SUDHOFF et al., 2011). Foi observado que pacientes infectados com HPV, principalmente o tipo 16, têm risco aumentado de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Especificamente, o carcinoma epidermóide de amígdala apresentou associação com o HPV 16 (DAHLSTROM et al., 2003; HERRERO et al., 2003; MANJARREZ et al., 2006; D'SOUZA et al., 2007). APPLEBAUM et al. (2007) encontraram riscos diferenciados para pacientes HPV 16 positivos de acordo com a localização anatômica; aumentado para

câncer de faringe (controlado pelo consumo de tabaco e álcool), porém, para o conjunto de tumores malignos de cabeça e pescoço não foi encontrada nenhuma associação.

Pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço HPV 16 positivos e pacientes HPV 16 negativos apresentaram diferentes fatores de risco para a doença (GILLISON et al., 2008). Os pacientes HPV 16 positivos apresentaram associação com algumas características de comportamento sexual e consumo de maconha, por outro lado, pacientes negativos para HPV 16 apresentaram associação com consumo de tabaco e álcool.

RIBEIRO et al. (2011) analisaram conjuntamente dados de dois grandes estudos caso-controle (na Europa Central e na América Latina) e encontraram risco aumentado de câncer de orofaringe e hipofaringe/laringe em pacientes com anticorpos anti HPV 16 E6 e E7.

Outros estudos assinalaram que a população com tumores de cabeça e pescoço e HPV positivos apresentava como características comuns serem mais jovens, não fumantes, com maior número de parceiros sexuais e prática de sexo oral (CHATURVEDI et al., 2008; AULUCK et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2011).

Estes dados sugerem que um grupo de tumores de cabeça e pescoço em pacientes mais jovens, não relacionados com os fatores de risco conhecidos, como tabaco e álcool, possam estar relacionados com a mudança de comportamentos na população (diminuição de consumo de tabaco e prática de sexo oral).

1.3 HPV NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

A associação entre o HPV e a sobrevida de pacientes com tumores de cabeça e pescoço ainda não está clara. Estudos epidemiológicos e de biologia molecular sugerem a presença de HPV como fator prognóstico para pacientes com câncer de cabeça e pescoço (GILLISON et al., 2000; ALLEN et al., 2010; FERREIRA et al., 2011).

ALVAREZ et al. (1997) não observaram relação entre presença de DNA do HPV e a sobrevida de pacientes com carcinomas de cavidade oral e faringe. Em estudo com 118 pacientes com tumores malignos de cabeça e pescoço, BAEZ et al. (2004) não encontraram associação significativa entre a detecção do DNA do HPV tipo 16 e a sobrevida destes pacientes. Outros estudos também não identificaram papel significativo do HPV na sobrevida global dos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço (PAZ et al., 1997; PINTOS et al., 1999). No entanto, outros estudos apontaram uma relação entre a presença do HPV, especificamente o tipo 16, e a sobrevida menos longa dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço. CLAYMAN et al. (1994) encontraram pior prognóstico dos carcinomas da laringe e da hipofaringe positivos para HPV. SZLÁDEK et al. (2005) confirmaram este resultado em pacientes com câncer de laringe.

Por outro lado, vários estudos observaram associação do HPV com sobrevida mais prolongada de pacientes com tumores malignos de cabeça e pescoço. HARAFA et al. (1996) relataram que pacientes com tumores em

estadio clínico IV, na presença de HPV, apresentavam maior sobrevida. GILLISON et al. (2000), em estudo de 252 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, encontraram maior sobrevida específica em pacientes HPV positivos. LINDEL et al. (2001) avaliaram a detecção do DNA do HPV em pacientes submetidos à radioterapia e encontraram maior sobrevida global nos pacientes com HPV positivo. DAHLGREN et al. (2003) também descreveram sobrevida específica mais longa em pacientes HPV positivos com carcinoma de tonsila. De acordo com estudo envolvendo 96 pacientes de carcinoma de tonsila em estadio III ou IV, após tratamento com quimioterapia e radioterapia, foi observada maior sobrevida livre de doença entre os HPV 16 positivos (FAKHRY et al., 2008).

ANG et al. (2010) acompanharam um grupo de pacientes com carcinoma epidermóide de orofaringe, participantes de um ensaio clínico, e avaliaram a sobrevida desses pacientes em relação à presença de infecção por meio da detecção do DNA do HPV no tecido tumoral. Os pesquisadores notaram que pacientes com DNA do HPV tiveram maior sobrevida em relação aqueles negativos para DNA do HPV.

Em estudo de metanálise conduzido por RAGIN e TAIOLI (2007), dentre os 37 trabalhos revisados, 24 apresentaram maior sobrevida global, e/ou específica pela doença, e/ou sobrevida livre de doença em pacientes positivos para HPV. Pacientes com tumores de cabeça e pescoço HPV positivos apresentaram risco de morrer 18% menor que pacientes HPV negativos.

Maior sobrevida também foi observada em estudos desenvolvidos em pacientes HPV positivos com câncer de orofaringe (MELLIN et al., 2002; ANG et al., 2010; POSNER et al., 2011). ROTNÁGLOVÁ et al. (2011) encontraram melhor prognóstico em pacientes com anticorpos anti HPV 16 E6 e E7. LINDQUIST et al. (2007) também encontraram maior sobrevida em pacientes com tumores de tonsila positivos para HPV 16.

O comportamento das proteínas E6 e E7 dos tipos de HPV de alto risco (especificamente o HPV 16) ainda não está claro. A presença de anticorpos anti HPV 16 E6 e E7 tem se mostrado associada com maior sobrevida para casos de câncer de orofaringe (RUBENSTEIN et al., 2011). Em alguns estudos, a presença de outros biomarcadores como p16+ e p53-, além do HPV de alto risco, também tem se mostrado associada a maior sobrevida em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (SMITH et al., 2010a, 2010b).

Os mecanismos do comportamento das proteínas E6 e E7 do HPV 16 precisam ser estudados e esclarecidos em relação à melhora do prognóstico de pacientes com tumores malignos de cabeça e pescoço.

Nesse sentido o uso da sorologia para HPV pode ser uma ferramenta epidemiológica útil para conhecimento de infecções passadas e presentes causadas pelo HPV, assim como pelo valor preditivo dos vários tipos de câncer associados com HPV e suas lesões precursoras. Vários métodos de detecção têm sido desenvolvidos para determinar a resposta sorológica às proteínas do HPV e durante muitos anos pesquisas têm sido desenvolvidas

com o objetivo de validar estes métodos. Testes sorológicos permitem analisar rapidamente a presença de anticorpos contra muitas proteínas em paralelo usando pouca quantidade de soro ou plasma (CHEN et al., 2005). Portanto, muitos tipos de HPV podem ser estudados o que permite o uso em estudos epidemiológicos com grandes populações. Além disso, encontrou-se boa concordância entre detecção do DNA do HPV e sorologia (KIMBAUER et al., 1994). Os testes sorológicos são razoavelmente tipo-específicos e são usualmente negativos em indivíduos que nunca foram infectados (DILLNER, 1999; KJAER et al., 2001)

Algumas desvantagens observadas para os testes sorológicos apontam principalmente sobre rapidez da eliminação do vírus, a soroconversão também pode ocorrer muitos meses após a infecção e pessoas infectadas recentemente podem não apresentar soroconversão (IARC, 2007).

No presente estudo foi examinado o efeito do HPV (resposta sorológica e DNA no tecido tumoral) no prognóstico de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, assim como as características associadas com a resposta sorológica às proteínas do HPV, com base em uma grande coorte prospectiva de pacientes brasileiros residentes nas cidades de Goiânia, Rio de Janeiro e São Paulo.

2 JUSTIFICATIVA

O papel do papilomavírus humano (HPV) no prognóstico de tumores malignos de cabeça e pescoço ainda não está bem compreendido. A junção dos dados de duas pesquisas multicêntricas configura o presente estudo, de acordo com nosso conhecimento, como o mais amplo já realizado para avaliar a influência do HPV na sobrevida global de pacientes com tumores malignos de cabeça e pescoço. Foi avaliado o efeito do HPV nos tumores de diferentes localizações anatômicas da cabeça e pescoço, ajustado pelas características dos pacientes (sociodemográficas, hábitos de vida, características clínicas e tratamento). Os resultados deste estudo poderão contribuir para o esclarecimento do papel do HPV na sobrevida dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Adicionalmente, será possível analisar as características dos pacientes em relação à detecção do DNA do HPV no tecido tumoral e resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16, consideradas como de alto risco para câncer.

3 OBJETIVOS

Avaliar o efeito do HPV na sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, considerando-se as distintas localizações anatômicas (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe), ajustado pelas variáveis: sexo, faixa etária, estadiamento clínico, hábito de tabagismo, consumo de álcool, tratamento, e hábitos sexuais.

Determinar a prevalência do DNA do HPV no tecido tumoral e resposta sorológica às proteínas do HPV.

Verificar a concordância entre os resultados da presença do DNA do HPV no tecido tumoral com resposta sorológica às proteínas do HPV.

Avaliar associação entre as características sociodemográficas, clínicas, hábitos de vida em relação ao HPV (resposta sorológica e DNA viral no tecido tumoral).

Avaliar o efeito da idade (subpopulação com 50 ou menos anos de idade) e do tratamento nos tumores malignos de orofaringe para a resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Esta coorte inclui casos oriundos de centros brasileiros incluídos no Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe¹ (BOFFETTA et al., 1998), coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer* - IARC), conduzido entre novembro de 1998 e maio de 2003; e casos do Projeto Temático FAPESP – Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço (GENCAPO)² (WÜNSCH FILHO et al., 2006), com recrutamento de casos desde agosto de 2002. Teses foram concluídas e artigos científicos publicados com base nos dados do Estudo Latinoamericano. A primeira etapa do Estudo GENCAPO foi concluída em dezembro de 2009 e a segunda etapa está em andamento desde o início de 2011.

Os pacientes do Estudo Latinoamericano incluídos no presente estudo foram recrutados em cinco hospitais da cidade de São Paulo (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Câncer A.C. Camargo, Hospital Heliópolis e Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho), um hospital de Goiânia (Hospital Araújo Jorge) e um hospital do Rio de Janeiro (Instituto Nacional do Câncer – INCA).

¹ Projeto financiado pela Comissão Européia (IC18CT970222)

² Projetos Temáticos FAPESP 2004/12054-9 e 2010/52268-0

Os casos do GENCAPO têm origem em três instituições do Estado de São Paulo (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital Heliópolis e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto).

Considerando o conjunto de dados analisados, o primeiro caso do presente estudo foi recrutado no dia 25 de novembro de 1998 e o último em 18 de dezembro de 2008, portanto, um período de recrutamento de casos de pouco mais de 10 anos.

Foram incluídos apenas casos de carcinoma epidermóide, confirmados por exame histopatológico e sem tratamento prévio para a doença. Outros tipos histológicos não foram considerados para este estudo. Para ambos os estudos somente casos com material de soro e/ou plasma foram incluídos inicialmente. Termos de consentimento livre e esclarecido foram assinados pelos participantes.

Informações gerais, bem como informação dos hábitos e estilo de vida dos pacientes do Estudo Latinoamericano foram obtidas a partir de questionário utilizado na entrevista com os pacientes (**Anexo 1**). O recrutamento de pacientes para o Estudo GENCAPO é contínuo desde o seu início e as informações são permanentemente atualizadas pelos centros participantes por meio do formulário eletrônico de acompanhamento, disponível *online* (**Anexo 2: a, b, c e d**).

As informações epidemiológicas, clínicas e de seguimento dos pacientes foram organizadas em bancos de dados de dois pacotes estatísticos (PASW Statistics 18 e Stata/SE 11.0 for Windows).

4.2 SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Os membros desta coorte foram acompanhados até 30 de junho de 2009, data final que permitia o seguimento por, no mínimo, seis meses para os pacientes que entraram no final do recrutamento e a procura de informação de seguimento nos centros clínicos, assim como o rastreamento de pacientes nos bancos de óbitos disponíveis em cada região.

As informações sobre status vital dos pacientes do Estudo Latinoamericano foram procuradas nos prontuários médicos dos hospitais de procedência, mediante o preenchimento de um formulário específico (**Anexo 3**).

A lista dos pacientes perdidos de acompanhamento ou com informação de falecimento dos hospitais de São Paulo foram enviados para a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) para verificação do status vital por meio das declarações de óbito. Em Goiânia, os atestados de óbito estavam disponíveis no Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, cuja equipe faz o seguimento ativo dos pacientes utilizando o banco de óbitos e por contato telefônico com o paciente e ou familiares. Na cidade do Rio de Janeiro os prontuários médicos dos pacientes com origem no hospital desta cidade (INCA) foram revisados e os óbitos verificados no banco de óbitos disponível na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio

Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) pela pesquisadora responsável na instituição.

As informações sobre os pacientes do Estudo GENCAPO são mantidas atualizadas rotineiramente com base nos formulários eletrônicos específicos do sistema *online*. Os responsáveis nos centros clínicos são encarregados de preencher os dados epidemiológicos, patológicos e de seguimento e mantê-los atualizados. Os dados de seguimento permitem obter informações clínicas na última data de visita do paciente ao hospital. Pacientes que faleceram foram também procurados no banco de óbitos da SEADE para confirmação da causa de morte. Pacientes sem informação de seguimento nos hospitais foram considerados como perdidos de acompanhamento e, também, foram procurados no banco de óbitos da SEADE.

O seguimento dos pacientes foi concluído no primeiro trimestre de 2011 e a situação final para este estudo segundo centro clínico é apresentada na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Status vital dos pacientes da coorte em 30 de junho de 2009 por centro clínico, de acordo com as informações obtidas nos prontuários médicos, sistema *online* e bases de dados de óbitos da Fundação SEADE.

Centro Clínico	Status Vital em 30/06/2009					Total
	Vivos	Óbitos por CCP ¹	Óbitos por outras causas	Perdidos de seguimento ²	Sem informação de seguimento ³	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Estudo Latinoamericano						
H.Clínicas FMUSP	18 (18,0)	52 (52,0)	16 (16,0)	8 (8,0)	6 (6,0)	100
H.São Paulo	2 (5,0)	29 (72,5)	1 (2,5)	6 (15,0)	2 (5,0)	40
ICAVC	8 (15,4)	27 (51,9)	4 (7,7)	11 (21,2)	2 (3,8)	52
AC Camargo	24 (28,2)	46 (54,1)	7 (8,2)	8 (9,4)	0	85
H.Heliópolis	16 (26,2)	31 (50,8)	6 (9,8)	7 (11,5)	1 (1,6)	61
H.Araujo Jorge, GO	63 (20,3)	189 (61,0)	23 (7,4)	29 (9,4)	6 (1,9)	310
INCA, RJ	32 (7,9)	261 (64,6)	18 (4,5)	62 (15,3)	31 (7,7)	404
GENCAPO						
H.Heliópolis	71 (64,5)	30 (27,3)	0	6 (5,5)	3 (2,7)	110
H.Clínicas FMUSP	84 (60,0)	46 (32,9)	9 (6,4)	1 (0,7)	0	140
H.Clínicas FMRP	114 (50,0)	80 (35,1)	17 (7,5)	13 (5,7)	4 (1,8)	228
Total	432 (28,2)	791 (51,7)	101 (6,6)	151 (9,9)	55 (3,6)	1530

¹ CCP: Câncer de cabeça e pescoço.

² Pacientes perdidos de seguimento em 30 de junho de 2009.

³ Pacientes que fizeram entrevista no diagnóstico, mas sem seguimento posterior.

Os 55 casos sem informação de seguimento foram excluídos. O número de casos para análise após esse primeiro critério de exclusão foi de 1.475 pacientes (Figura 4.1).

Figura 4.1 - Casos iniciais para análise.

4.3 ANÁLISE DO HPV

Os casos deste estudo foram analisados para a determinação do status do DNA do HPV no tecido tumoral e para a resposta sorológica às proteínas do HPV. A detecção do DNA do HPV no tecido tumoral foi realizada pelo Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical de USP e a resposta sorológica às proteínas do HPV foi processada pelo Centro de Pesquisa em Câncer da Alemanha (*Deutsches Krebsforschungszentrum* – DKFZ).

Os casos com amostras biológicas (soro e/ou plasma; e/ou tecido tumoral) disponíveis para análise são apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 - Número de casos com amostras biológicas disponíveis.

Centro Clínico	Amostras biológicas disponíveis	
	Soro e/ou plasma	Tecido tumoral
Estudo Latinoamericano		
H. Clínicas FMUSP, SP	85	59
H. São Paulo, SP	37	13
ICAVC, SP	46	24
H. AC Camargo, SP	85	0
H. Heliópolis, SP	59	15
H. Araujo Jorge, GO	264	5
INCA, RJ	366	188
GENCAPO		
H. Heliópolis, SP	104	75
H. Clínicas FMUSP, SP	139	127
H. Clínicas FMRP, SP	224	176
Total	1409	682

Observa-se que 95,5% (1409/1475) dos casos tinham soro ou plasma disponíveis para análise da resposta sorológica às proteínas do HPV. Porém, somente para 46,2% (682/1475) dos casos foi possível obter material do tecido tumoral para análise do DNA do HPV. A solicitação de material do tecido tumoral foi realizada nos serviços de patologia de cada centro (para o GENCAPO e H. AC Camargo) após autorização dos comitês de ética de cada centro clínico, mas não foi possível obter material para

todos os casos. Em um dos centros foi possível localizar somente seis blocos de parafina, portanto não foi possível inclui-los na análise. Material do Estudo Latinoamericano (excluindo o Hospital AC Camargo) tinha sido analisado anteriormente.

Na Figura 4.2 é apresentado o número de casos segundo as análises da resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral disponíveis.

Figura 4.2 - Casos do estudo com informação de resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção de DNA do HPV no tecido tumoral.

4.4 RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV

Testes para determinação da resposta sorológica às proteínas do HPV têm sido usado em estudos epidemiológicos com grandes populações devido à rapidez e ao maior número de amostras que pode ser analisado (DILLNER, 1999).

Amostras de soro e/ou plasma sanguíneo dos pacientes foram testados para anticorpos específicos de diferentes tipos de HPV. Foram usados os antígenos das proteínas L1, E1, E2, E4, E6 e E7 para vários tipos de HPV pela técnica de sorologia multiplex Luminex (WATERBOER et al., 2005). A tecnologia Luminex está baseada em *beads* de poliestireno com um diâmetro de 5,6µm. Estes *beads* são preenchidos com dois diferentes corantes fluorescentes criando 100 diferentes conjuntos de *beads*, que podem ser distinguidos pela sua fluorescência interna. Com esta tecnologia é possível, a partir de uma amostra de soro, analisar anticorpos para até 100 diferentes antígenos, facilitando a pesquisa com grande número de casos em menor tempo e com sensibilidade maior quando comparada com o método ELISA (WATERBOER et al., 2006).

A partir dos valores de intensidade da fluorescência (reatividade para o anticorpo específico), a média mais ou menos três desvio padrões (excluindo os valores *outliers*) ou valores padronizados foram utilizados para classificar a amostra como positiva ou negativa para determinado anticorpo. Os valores de pontos de corte (*cutoff*) foram definidos por estudos anteriores

(CLIFFORD et al., 2007; MICHAEL et al., 2008) e são apresentados no **Anexo 4**.

4.5 DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL

A detecção do DNA do HPV no tecido tumoral foi realizada em duas etapas diferentes. Para os casos do Estudo Latinoamericano, o DNA foi extraído do tecido fresco e a extração do DNA foi realizada utilizando o QIAamp DNA Mini Kit da Qiagen (Valencia, CA, USA).

A extração do DNA para as amostras parafinadas do GENCAPO foi realizada utilizando-se o kit Nucleon HT da GE (*Amersham Life Sciences*). O material parafinado foi analisado pelo método Inno-LiPA HPV Genotyping Extra da empresa Innogenetics (KLETER et al., 1999), método que apresenta uma alta sensibilidade de detecção do DNA do HPV e é um método confiável para identificação de genótipos de HPV em material parafinado.

4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.6.1 Variável explanatória principal

A variável explanatória principal deste estudo é a infecção pelo HPV entre os pacientes com tumores de cabeça e pescoço. A infecção foi avaliada por dois procedimentos: sorologia para HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

4.6.1.1 Sorologia para HPV

A resposta sorológica às proteínas do HPV foi classificada como negativa ou positiva. Foram avaliadas as proteínas L1, E1, E2, E4, E6 e E7 para diferentes tipos de HPV.

- a. Resposta sorológica à proteína L1 do HPV: foram analisados os seguintes tipos de HPV:

Alfa-papilomavírus	HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 45, HPV 52, HPV 58
Beta-papilomavírus	HPV 8, HPV 38, HPV 49
Gama-papilomavírus	HPV 4
Mu-papilomavírus	HPV 1 HPV 77

- b. Resposta sorológica à proteína E6: foram analisados os seguintes tipos de HPV:

Alfa-papilomavírus	HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 45, HPV 52, HPV 58
--------------------	--

- c. Resposta sorológica à proteína E7: foram analisados os seguintes tipos de HPV:

Alfa-papilomavírus	HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 45, HPV 52, HPV 58
--------------------	--

- d. Resposta sorológica à proteína E1: analisado para o HPV 16

- e. Resposta sorológica à proteína E2: analisado para o HPV 16

- f. Resposta sorológica à proteína E4: analisado para o HPV 16

4.6.1.2 Detecção do DNA do HPV no tecido tumoral

Os tipos de HPV detectados foram:

Alfa-papilomavírus HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 26, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 40, HPV 43, HPV 44, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 53, HPV 54, HPV 56, HPV 58, HPV 59, HPV 62, HPV 66, HPV 68, HPV 69, HPV 70, HPV 71, HPV 73, HPV 74, HPV 82

4.6.2 Outras variáveis explanatórias

- a. Idade: considerada a idade na data da entrevista para ambos os estudos (Latinoamericano e GENCAPO), considerando o valor contínuo e a categorização em faixas etárias (≤ 50 anos, 51-60 anos, 61-70 anos e > 70 anos).
- b. Sexo: variável categórica.
- c. Grupo de estudo: variável categórica classificada como Estudo Latinoamericano e GENCAPO.
- d. Localização anatômica segundo a Classificação Internacional de Doenças 10^a revisão (CID-10): foram consideradas as localizações anatômicas dos tumores de cabeça e pescoço, de acordo com a classificação de HASHIBE et al. (2007) (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 - Tumores de cabeça e pescoço com códigos da Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão (CID-10) por localização anatômica.

Localização anatômica	CID-10
1. Cavidade oral	
Lábio, língua, gengiva, assoalho da boca, palato duro.	C00.3, C00.4, C00.5, C00.6, C00.8, C00.9 ; C02.0, C02.1, C02.2, C02.3; C03.0, C03.1, C03.9; C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C06.0, C06.1, C06.2, C06.8, C06.9
2. Orofaringe	
Base da língua, amígdala lingual, palato mole, úvula, amígdala, orofaringe.	C01.9; C02.4; C05.1, C05.2; C09.0, C09.1, C09.8, C09.9; C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9
3. Hipofaringe	
Seio piriforme, hipofaringe.	C12.9; C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9
4. Laringe	
Glote, supra glote, sub glote.	C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9
5. Cabeça e pescoço não especificado	
CP ¹ não especificado ou sobreposto	C02.8, C02.9; C05.8, C05.9; C14.0, C14.2, C14.8

¹ CP: Cabeça e pescoço.

- e. Consumo de tabaco: variável categórica classificada como “Não fuma”, “Ex-fumante” e “Fumante atual”. A condição de consumo de tabaco foi considerada na época de entrevista. Pacientes que deixaram de fumar há menos de um ano da época da entrevista foram considerados como fumantes atuais.
- f. Consumo de álcool: variável categórica classificada como “Não bebe”, “Somente no passado”, “Bebe atualmente”. Foi considerado como “Bebe atualmente” os pacientes que pararam de beber há menos de um ano da época de entrevista.
- g. Número de parceiros sexuais: considerou-se o total de parceiros sexuais durante a vida (regulares e casuais) e foi classificado como: “Até 5”, “6-10”, “11-20”, “21-50”, “51-100” e “>100”. Variável disponível apenas para o Estudo Latinoamericano.
- h. Prática de sexo oral: variável categórica classificada como “Não” e “Sim”. Variável disponível apenas para o Estudo Latinoamericano.
- i. Estadiamento do tumor segundo classificação TNM (T: *Tumor*; N: *Lymph Nodes*; M: *Metastasis*). Esta variável foi subdividida em três: TNM-T: estadiamento do tumor (T1-T4); TNM-N: presença de linfonodos (N0-N3); e TNM-M: presença de metástases (M0-M1). Para efeitos da análise somente a variável TNM-T foi utilizada e reclassificada como T1-T2, T3 e T4.
- j. Cirurgia: variável dicotômica em relação à realização ou não de cirurgia para o tumor principal.

k. Radioterapia: variável dicotômica sobre a realização de radioterapia como tratamento para o tumor principal.

l. Quimioterapia: variável dicotômica sobre a realização de quimioterapia como tratamento para o tumor principal.

4.6.3 Variáveis para análise de sobrevida

Tempo de sobrevida: tempo decorrido entre o diagnóstico pelo câncer de cabeça e pescoço e o óbito (todas as causas e pelo câncer).

Status vital dos pacientes: no final do seguimento os pacientes foram classificados segundo o seu status vital em 30 de Junho de 2009 como: vivo, óbito por neoplasia de cabeça e pescoço, óbito por outra causa (não neoplasia de cabeça e pescoço) e perdido de seguimento.

4.7 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.7.1 Estatísticas descritivas

Inicialmente realizou-se a descrição das variáveis qualitativas (tabelas de frequências e porcentagens) e das variáveis quantitativas (média e desvio padrão [DP]).

4.7.2 Prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV 16 e DNA do HPV no tecido tumoral para a subcoorte de pacientes de São Paulo

Frequências e porcentagens foram calculadas para a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV do tecido tumoral de acordo. A associação foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson e hipótese de não associação foi testada para as variáveis de interesse.

4.7.3 Concordância entre os resultados da resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral

A concordância entre a resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral foi medida pela estatística de Kappa (HULLEY et al., 2008).

4.7.4 Associação das características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16

Modelos de regressão logística foram construídos considerando como variável dependente a resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16. Os modelos foram ajustados pelas variáveis: estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, hábito de tabagismo, consumo de álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento para o total de pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Adicionalmente foram construídos modelos ajustados pelas variáveis anteriores e hábitos sexuais (número de parceiros sexuais na vida e prática de sexo oral) somente para a subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano. Foram calculados os valores dos *odds ratio* (OR) ajustados para os modelos finais, assim como os valores dos intervalos com 95% de confiança para os OR.

4.7.5 Associação das características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral

Frequências e porcentagens foram calculadas para a detecção do DNA do HPV tecido tumoral (categorizado como: negativo, positivo para HPV 16,

positivo para HPV – não tipo 16). A associação entre as variáveis explanatórias e a detecção do DNA do HPV foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson.

4.7.6 Análise de sobrevida

Os eventos de interesse na análise de sobrevida foram a data de ocorrência do óbito por todas as causas e pela causa específica (câncer de cabeça e pescoço).

Os pacientes vivos ao final do seguimento (30 de junho de 2009) foram censurados para a análise da sobrevida global e sobrevida específica pela doença. O tempo de sobrevivência foi determinado como a diferença, em meses, entre a data do óbito e a data do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Para aqueles pacientes perdidos do acompanhamento, foi considerado tempo de sobrevivência a diferença entre a última data em que comprovadamente vivos e a data do diagnóstico. Pacientes perdidos de acompanhamento bem como os óbitos por outras causas que não câncer de cabeça e pescoço, foram censurados para o cálculo da sobrevida específica pela doença. Análises da sobrevida específica pela doença foram realizadas e incluídas nos anexos dos resultados.

Tábuas de vida segundo o método atuarial foram construídas para o cálculo da probabilidade de sobrevida após um, três e cinco anos, tanto para a sobrevida global quanto para a sobrevida específica pela doença.

As funções de sobrevida foram estimadas empregando-se o método de produto-limite ou Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER, 1958). As curvas de

sobrevida correspondentes às variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste *Log-rank* (CARVALHO et al., 2005).

A regressão de Cox foi utilizada para avaliar associação do tempo de sobrevida com a presença de infecção pelo HPV. A avaliação dos efeitos dos fatores associados ao prognóstico foi baseada no cálculo de *hazard ratios* (HR), intervalos com 95% de confiança foram calculados para as variáveis independentes de interesse (COX, 1972; CARVALHO et al., 2005; COLOSIMO e GIOLO, 2006).

A análise de sobrevida foi feita considerando o conjunto de tumores de cabeça e pescoço e as localizações anatômicas específicas (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe). Na análise do conjunto total de tumores de cabeça e pescoço o subgrupo de localizações múltiplas foi incluído.

- Análise de sobrevida com base na resposta sorológica às proteínas do HPV

A análise de sobrevida foi realizada considerando-se diferentes grupos com distintas condições de resposta sorológica às proteínas do HPV: resposta sorológica às proteínas (geral: todas as proteínas e todos os tipos de HPV), resposta sorológica às proteínas E1, E2, E4, E6, E7 e L1 independentemente.

- Análise de sobrevida considerando detecção do DNA do HPV no tecido tumoral

Avaliação da detecção do DNA do HPV: negativo, positivo para 16, outros tipos.

Outras variáveis independentes para o tempo de sobrevida global e sobrevida específica pela doença foram usadas para o ajuste do modelo e foram construídos distintos modelos, de acordo com as variáveis de ajuste incluídas: estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, hábito de tabagismo, consumo de álcool, estadiamento clínico do tumor, tratamento e hábitos sexuais (para a subcoorte de casos com informação).

Resultados baseados na sobrevida específica pela doença embora realizados são apresentados em anexo. Sobrevida global aponta-se como mais robusta devido a que muitos casos considerados como óbitos por outras causas podem ter sido por causas associadas ao câncer.

Modelo I: Ajuste pelas variáveis: estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, hábito de tabagismo e consumo de álcool.

Modelo II: Ajuste pelas variáveis: estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, hábito de tabagismo e de álcool, estadiamento clínico do tumor (reagrupado nas categorias T1/T2, T3 e T4), tratamento (reagrupado como: sem informação de tratamento no centro clínico de origem, cirurgia, radioterapia, cirurgia e radioterapia, e outros tratamentos).

Modelo III: Apenas para a subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano, além do ajuste por todas as variáveis incluídas no Modelo II, incluiu-se ainda o ajuste pelas variáveis hábitos sexuais (número de parceiros sexuais e prática de sexo oral).

Para as análises estatísticas foram usados os pacotes estatísticos PASW Statistics 18 e Stata/SE 11.0 for Windows. Hipóteses nulas serão rejeitadas para um nível descritivo (valor de p) menor que 0,05 (5%).

4.8 APROVAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ÉTICOS NA CONDUÇÃO DO ESTUDO

O Estudo Latinoamericano foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP e pela CONEP (**Anexo 5**). O GENCAPO teve aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (**Anexo 6**). O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP (**Anexo 7**). Mas, adicionalmente os estudos referidos foram também aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) locais das instituições envolvidas nas duas pesquisas.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS CASOS

A maioria dos casos aqui analisados tem origem no Estudo Latinoamericano (68,1%). A idade média dos pacientes foi de 57,5 anos (desvio padrão [DP] = 10,5 anos), observando-se que mais de 60% dos casos estavam na faixa etária de 51 a 70 anos. Aproximadamente 86% dos casos eram do sexo masculino. Dos casos com informação disponível, 72,2% (721/999) foram referidos como a raça branca. Mais da metade dos pacientes possuíam escolaridade entre 1 a 7 anos.

Aproximadamente, 70% dos pacientes foram considerados como fumantes atuais e mais de 50% consumiam bebidas alcoólicas na época da entrevista.

Para os casos do Estudo Latinoamericano, quase um terço dos casos referiu entre 1 e 5 parceiros sexuais durante a vida (33,8%) e aproximadamente 80% afirmou não praticar sexo oral.

As características dos 1.475 casos incluídos para análise no estudo são apresentadas nas Tabelas 5.1 e 5.2.

Tabela 5.1 - Origem, características demográficas, hábito de tabagismo e consumo de álcool de acordo com a localização anatômica.

	Cavidade oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	CP localizações múltiplas	Total
	N=374	N=311	N=163	N=490	N=137	N=1475
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Estudo de origem</i>						
Latinoamericano	216 (57,8)	244 (78,5)	121 (74,2)	321 (65,5)	102 (74,5)	1004 (68,1)
GENCAPO	158 (42,2)	67 (21,5)	42 (25,8)	169 (34,5)	35 (25,5)	471 (31,9)
<i>Sexo</i>						
Feminino	67 (17,9)	48 (15,4)	11 (6,7)	53 (10,8)	31 (22,6)	210 (14,2)
Masculino	307 (82,1)	263 (84,6)	152 (93,3)	437 (89,2)	106 (77,4)	1265 (85,8)
<i>Faixa etária (anos)</i>						
≤50	112 (29,9)	91 (29,3)	35 (21,5)	101 (20,6)	46 (33,6)	385 (26,1)
51-60	137 (36,6)	124 (39,9)	66 (40,5)	164 (33,5)	47 (34,3)	538 (36,5)
61-70	83 (22,2)	73 (23,5)	44 (27,0)	150 (30,6)	27 (19,7)	377 (25,6)
>70	42 (11,2)	23 (7,4)	18 (11,0)	75 (15,3)	17 (12,4)	175 (11,9)
Média (DP) ¹	56,7 (11,1)	55,5 (10,1)	58,4 (9,9)	59,5 (10,1)	56,3 (10,8)	57,5 (10,5)
<i>Cor/raça²</i>						
Branco	202 (69,4)	147 (71,4)	76 (70,4)	231 (75,2)	65 (74,7)	721 (72,2)
Mulato	45 (15,5)	39 (18,9)	26 (24,1)	46 (15,0)	15 (17,2)	171 (17,1)
Negro	35 (12,0)	19 (9,2)	6 (5,6)	26 (8,5)	5 (5,7)	91 (9,1)
Outra cor/raça	9 (3,1)	1 (0,5)	0	4 (1,3)	2 (2,3)	16 (1,6)
<i>Educação³</i>						
Não frequentou escola	53 (14,2)	46 (14,8)	29 (17,8)	86 (17,7)	26 (19,0)	240 (16,3)
1 até 7 anos	187 (50,0)	178 (57,2)	87 (53,4)	256 (52,6)	69 (50,4)	777 (52,8)
8-10 anos	84 (22,5)	48 (15,4)	35 (21,5)	105 (21,6)	26 (19,0)	298 (20,2)
11 anos ou mais	50 (13,4)	39 (12,5)	12 (7,4)	40 (8,2)	16 (11,7)	157 (10,7)
<i>Consumo de tabaco⁴</i>						
Nunca fumou	24 (6,5)	15 (4,9)	4 (2,6)	21 (4,4)	13 (9,6)	77 (5,3)
Somente no passado	69 (18,8)	64 (20,9)	42 (26,9)	153 (31,9)	24 (17,6)	352 (24,4)
Fuma atualmente	274 (74,7)	227 (74,2)	110 (70,5)	306 (63,8)	99 (72,8)	1016 (70,3)
<i>Consumo de álcool⁵</i>						
Nunca bebeu	38 (10,4)	13 (4,2)	8 (5,1)	54 (11,3)	16 (11,7)	129 (8,9)
Somente no passado	99 (27,1)	126 (41,2)	66 (42,3)	188 (39,2)	44 (32,1)	523 (36,2)
Ainda bebe	228 (62,5)	167 (54,6)	82 (52,6)	238 (49,6)	77 (56,2)	792 (54,8)

¹ DP: Desvio padrão.

² Sem informação para 476 casos.

³ Sem informação para 3 casos.

⁴ Sem informação para 30 casos.

⁵ Sem informação para 31 casos.

Tabela 5.2 - Hábitos sexuais dos casos do estudo, de acordo com a localização anatômica para a subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.

	Cavidade oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	CP localizações múltiplas	Total
	N=216	N=244	N=121	N=321	N=102	N=1004
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Nº de parceiros sexuais</i>						
Nenhum	0	0	1 (0,8)	0	0	1 (0,1)
1-5	72 (33,3)	84 (34,4)	36 (29,8)	104 (32,4)	43 (42,2)	339 (33,8)
6-10	43 (19,9)	47 (19,3)	14 (11,6)	55 (17,1)	17 (16,7)	176 (17,5)
11-20	32 (14,8)	37 (15,2)	28 (23,1)	58 (18,1)	11 (10,8)	166 (16,5)
21-50	34 (15,7)	35 (14,3)	22 (18,2)	50 (15,6)	18 (17,6)	159 (15,8)
51-100	16 (7,4)	16 (6,6)	13 (10,7)	33 (10,3)	5 (4,9)	83 (8,3)
>100	19 (8,8)	25 (10,2)	7 (5,8)	21 (6,5)	8 (7,8)	80 (8,0)
<i>Prática de sexo oral[†]</i>						
Não	173 (80,8)	176 (73,3)	95 (81,2)	258 (81,4)	68 (69,4)	770 (78,1)
Sim	41 (19,2)	64 (26,7)	22 (18,8)	59 (18,6)	30 (30,6)	216 (21,9)

[†] Informação disponível para 986 casos do Estudo Latinoamericano.

As características clínicas e tipos de tratamento dos casos do estudo são apresentados na Tabela 5.3. A maioria dos pacientes apresentava estadiamento do tumor avançado (T3 e T4) e mais de 50% dos tumores apresentava comprometimento dos linfonodos. Dos pacientes com informação disponível 0,8% (10/1252) apresentaram de metástases.

Não foi possível determinar algum tipo de tratamento para o tumor primário em 138 casos, isto é, não constava no prontuário médico informação alguma sobre tratamento recebido na instituição de origem. Nos pacientes com tumores de cavidade oral a cirurgia é o tratamento mais comum, seguida do tratamento combinado de cirurgia e radioterapia. Situação similar é observada em pacientes com tumores de laringe. Nos pacientes com tumores de orofaringe e hipofaringe, a radioterapia é o tratamento de eleição, seguido da combinação de cirurgia e radioterapia.

Tabela 5.3 - Características clínicas e tratamento dos casos do estudo, segundo localização anatômica.

	Cavidade oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	CP localizações múltiplas	Total
	N=374	N=311	N=163	N=490	N=137	N=1475
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Estadiamento do tumor TNM T¹						
T1	33 (9,1)	16 (5,4)	3 (2,0)	55 (11,6)	18 (13,3)	125 (8,8)
T2	113 (31,0)	78 (26,5)	25 (16,4)	93 (19,7)	33 (24,4)	342 (24,1)
T3	70 (19,2)	95 (32,3)	56 (36,8)	160 (33,8)	31 (23,0)	412 (29,1)
T4	148 (40,7)	105 (35,7)	68 (44,7)	165 (34,9)	53 (39,3)	539 (38,0)
Presença de linfonodos TNM N²						
N0	187 (52,5)	93 (31,8)	27 (18,1)	269 (58,4)	62 (47,0)	638 (45,9)
N1	58 (16,3)	60 (20,5)	33 (22,1)	102 (22,1)	27 (20,5)	280 (20,1)
N2	95 (26,7)	95 (32,5)	56 (37,6)	76 (16,5)	39 (29,5)	361 (26,0)
N3	16 (4,5)	44 (15,1)	33 (22,1)	14 (3,0)	4 (3,0)	111 (8,0)
Metástase TNM M³						
M0	322 (99,4)	271 (98,5)	126 (99,2)	405 (99,3)	118 (100)	1242 (99,2)
M1	2 (0,6)	4 (1,5)	1 (0,8)	3 (0,7)	0	10 (0,8)
Tratamento⁴						
Cirurgia (Cir)	142 (41,0)	42 (15,3)	28 (19,9)	183 (40,2)	36 (29,8)	431 (32,2)
Radioterapia (Rdt)	38 (11,0)	80 (29,2)	39 (27,7)	74 (16,3)	29 (24,0)	260 (19,4)
Quimioterapia (Qt)	3 (0,9)	9 (3,3)	3 (2,1)	5 (1,1)	0	20 (1,5)
Cir+Rdt	120 (34,7)	70 (25,5)	38 (27,0)	137 (30,1)	39 (32,2)	404 (30,2)
Cir+Qt	0	0	1 (0,7)	2 (0,4)	1 (0,8)	4 (0,3)
Rdt+Qt	19 (5,5)	51 (18,6)	20 (14,2)	23 (5,1)	6 (5,0)	119 (8,9)
Cir+Rdt+Qt	24 (6,9)	22 (8,0)	12 (5,5)	31 (6,8)	10 (8,3)	99 (7,4)

¹ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T), 57 casos sem informação.

² TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para presença de linfonodos (N), 85 casos sem informação.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para presença de metástase (M), 223 casos sem informação.

⁴ Sem informação de tratamento realizado na instituição para 138 casos.

5.2 PREVALÊNCIA DA RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV E DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL PARA A SUBCOORTE DE PACIENTES DE SÃO PAULO

Na Tabela 5.4 observa-se que ao longo dos anos ocorreu aumento na proporção de soropositividade ao HPV 16 entre os pacientes com tumores de cabeça e pescoço, considerando-se a prevalência do Estudo Latinoamericano (1998-2002) e do Estudo GENCAPO (2003-2008).

Aumento na proporção na resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 foi observado entre os pacientes dos dois estudos, embora sem diferença estatisticamente significativa. Por outro lado, a resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16 do Estudo Latinoamericano para o Estudo GENCAPO aumentou de 20,2% para 32,3%, diferença estatisticamente significativa.

Na análise da presença conjunta de resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 encontrou-se que a proporção de positividade no GENCAPO foi mais de duas vezes aquela do Estudo Latinoamericano.

Detecção do DNA do HPV no tecido tumoral foi de 1% nos casos do Estudo Latinoamericano e 6,7% no Estudo GENCAPO.

Resultados de prevalência para a resposta sorológica às proteínas para outros tipos de HPV e detecção do DNA do HPV DNA são apresentados no

Anexo 8.

Tabela 5.4 – Prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral nos casos de São Paulo.

	Estudo		Total N (%)	Valor de p ¹
	Latinoamericano (Anos 1998-2002)	GENCAPO (Anos 2003-2008)		
	N (%)	N (%)		
<i>Sorologia para HPV</i>	N=312	N=467	N=779	<0,0001
Negativo	33 (10,6)	59 (12,6)	92 (11,8)	
HPV 16	173 (55,4)	338 (72,4)	511 (65,6)	
HPV (não tipo 16)	106 (34,0)	70 (15,0)	176 (22,6)	
<i>HPV 16 E6</i>				0,210
Positivo	18 (5,8)	38 (8,1)	56 (7,2)	
<i>HPV 16 E7</i>				<0,0001
Positivo	63 (20,2)	151 (32,3)	214 (27,5)	
<i>HPV 16 E6 e E7</i>				0,093
Positivo	5 (1,6)	17 (3,6)	22 (2,8)	
<i>DNA do HPV</i>	N=101	N=252	N=353	<0,0001
Negativo	100 (99,0)	209 (82,9)	309 (87,5)	
HPV 16	1 (1,0)	17 (6,7)	18 (5,1)	
HPV (não tipo 16)	0	26 (10,3)	26 (7,4)	

¹ Teste de associação qui-quadrado de Pearson.

5.3 CONCORDÂNCIA ENTRE A RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS DO HPV E DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL

Observou-se pobre concordância entre os valores do DNA do HPV e da sorologia, embora 85% (17/20) dos casos onde foi detectado o DNA do HPV 16 tenha sido positivo para resposta sorológica às proteínas do HPV 16 (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Concordância entre resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral.

DNA do HPV	Sorologia para HPV			Total	Estatística de Kappa (valor de p)
	Negativo	HPV 16	HPV outros tipos		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Negativo	62 (11,7)	312 (58,8)	111 (20,9)	485 (91,3)	0,015 (0,114)
HPV 16	1 (0,2)	17 (3,2)	2 (0,4)	20 (3,8)	
HPV outros tipos	1 (0,2)	20 (3,8)	5 (0,9)	26 (4,9)	
Total	64 (12,1)	349 (65,7)	118 (22,2)	531(100)	

Na Tabela 5.6 são apresentadas concordâncias entre a detecção do DNA do HPV e a resposta sorológica às proteínas do HPV de acordo com a localização anatômica. Na cavidade oral, de cinco casos positivos para o DNA do HPV 16, três casos tiveram resposta sorológica para às proteínas do HPV 16. Na orofaringe, 100% dos casos com DNA do HPV (não tipo 16)

tiveram resposta sorológica às proteínas do HPV 16. Na laringe, 100% dos casos com DNA do HPV 16 tiveram resposta sorológica às proteínas do HPV 16, embora o valor da concordância tenha sido baixo ele resultou estatisticamente significativo. Para outras regiões da cabeça e pescoço, todos os casos positivos para HPV 16 tiveram resposta sorológica às proteínas do HPV 16.

Tabela 5.6 – Concordância entre a resposta sorológica às proteínas do HPV e DNA do HPV no tecido tumoral segundo localização anatômica.

Localização anatômica	DNA do HPV	Sorologia para HPV			Total N (%)	Estatística de Kappa (valor de p)
		Negativo	HPV 16	HPV outros tipos		
		N (%)	N (%)	N (%)		
Cavidade oral	Negativo	8 (5,8)	93 (66,9)	28 (20,1)	129 (92,8)	-0,016 (0,236)
	HPV 16	1 (0,7)	3 (2,2)	1 (0,7)	5 (3,6)	
	HPV outros tipos	0	5 (3,6)	0	5 (3,6)	
	Total	9 (6,5)	101 (72,7)	29 (20,9)	139 (100)	
Orofaringe	Negativo	14 (12,3)	60 (52,6)	31 (27,2)	105 (92,1)	0,017 (0,394)
	HPV 16	0	5 (4,4)	1 (0,9)	6 (5,3)	
	HPV outros tipos	0	3 (2,6)	0	3 (2,6)	
	Total	14 (12,3)	68 (59,6)	32 (28,1)	114 (100)	
Hipofaringe	Negativo	6 (10,2)	39 (66,1)	11 (18,6)	56 (94,9)	0,023 (0,230)
	HPV 16	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	
	HPV outros tipos	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	
	Total	6 (10,2)	41 (69,5)	12 (20,3)	59 (100)	
Laringe	Negativo	28 (17,7)	89 (56,3)	21 (13,3)	138 (87,3)	0,047 (0,028)
	HPV 16	0	5 (3,2)	0	5 (3,2)	
	HPV outros tipos	1 (0,6)	10 (6,3)	4 (2,5)	15 (9,5)	
	Total	29 (18,4)	104 (65,8)	25 (15,8)	158 (100)	
Cabeça e pescoço, NE ¹	Negativo	6 (9,8)	31 (50,8)	20 (32,8)	57 (93,4)	0,025 (0,294)
	HPV 16	0	3 (4,9)	0	3 (4,9)	
	HPV outros tipos	0	1 (1,6)	0	1 (1,6)	
	Total	6 (9,8)	35 (57,4)	20 (32,8)	61 (100)	

¹ Cabeça e pescoço, não especificado e localizações múltiplas.

5.4 ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE HÁBITOS DE VIDA DOS PACIENTES COM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO E RESPOSTA SOROLÓGICA ÀS PROTEÍNAS E6 E E7 DO HPV 16

Na Tabela 5.7 são apresentadas as características associadas com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16. Pacientes com idades entre 61 e 70 anos reduziram em 66% o risco de soropositividade para HPV 16 E6, comparado com aqueles pacientes de até 50 anos. Pacientes com mais de 70 anos apresentaram risco reduzido em aproximadamente 70%, de soropositividade para HPV 16 E6.

Pacientes tabagistas (ex-fumantes ou fumantes atuais) mostraram redução do risco de soropositividade para HPV 16 E6.

Pacientes com tumores de orofaringe tem 2,14 vezes o risco de serem soropositivos para HPV 16 E6 em relação aos pacientes com tumores de cavidade oral.

Tabela 5.7 – Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16.

	Total N=1190	Resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
<i>Estudo</i>				
Latinoamericano	815	763 (93,6)	52 (6,4)	1,00
GENCAPO	375	345 (92,0)	30 (8,0)	1,34 (0,73-2,46)
<i>Sexo</i>				
Feminino	159	147 (92,5)	12 (7,5)	1,00
Masculino	1031	961 (93,2)	70 (6,8)	0,88 (0,42-1,83)
<i>Faixa etária (anos)</i>				
≤50	304	276 (90,8)	28 (9,2)	1,00
51-60	437	399 (91,3)	38 (8,7)	0,93 (0,54-1,58)
61-70	307	296 (96,4)	11 (3,6)	0,34 (0,16-0,72)
>70	142	137 (96,5)	5 (3,5)	0,29 (0,10-0,80)
<i>Educação</i>				
Não frequentou escola	188	177 (94,1)	11 (5,9)	1,00
1 até 7 anos	650	606 (93,2)	44 (6,8)	0,90 (0,44-1,85)
8-10 anos	227	213 (93,8)	14 (6,2)	0,55 (0,22-1,36)
11 anos ou mais	125	112 (89,6)	13 (10,4)	0,99 (0,41-2,41)
<i>Consumo de tabaco</i>				
Nunca fumou	56	46 (82,1)	10 (17,9)	1,00
Somente no passado	291	271 (93,1)	20 (6,9)	0,32 (0,12-0,81)
Fuma atualmente	843	791 (93,8)	52 (6,2)	0,20 (0,08-0,48)
<i>Consumo de álcool</i>				
Nunca bebeu	104	97 (93,3)	7 (6,7)	1,00
Somente no passado	426	406 (95,3)	20 (4,7)	1,08 (0,37-3,12)
Ainda bebe	660	605 (91,7)	55 (8,3)	2,12 (0,77-5,84)
<i>Localização anatômica</i>				
Cavidade oral	347	326 (93,9)	21 (6,1)	1,00
Orofaringe	278	250 (89,9)	28 (10,1)	2,14 (1,13-4,07)
Hipofaringe	133	131 (98,5)	2 (1,5)	0,34 (0,08-1,53)
Laringe	432	401 (92,8)	31 (7,2)	1,53 (0,83-2,80)
<i>Estadiamento do tumor TNM T³</i>				
T1/T2	385	353 (91,7)	32 (8,3)	1,00
T3	353	332 (94,1)	21 (5,9)	0,65 (0,36-1,19)
T4	452	423 (93,6)	29 (6,4)	0,85 (0,49-1,49)
<i>Tratamento</i>				
S/I de tratamento ⁴	97	95 (97,9)	2 (2,1)	1,00
Cirurgia	347	319 (91,9)	28 (8,1)	4,06 (0,91-18,15)
Radioterapia	214	200 (93,5)	14 (6,5)	3,29 (0,72-15,10)
Cirurgia+Radioterapia	335	310 (92,5)	25 (7,5)	3,92 (0,89-17,30)
Outro tratamento	197	184 (93,4)	13 (6,6)	2,70 (0,59-12,49)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

⁴ S/I: Sem informação de tratamento na instituição de origem.

Na Tabela 5.8 são apresentadas as características dos pacientes em relação à resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16. Casos do GENCAPO tiveram 2,4 vezes o risco de apresentar soropositividade para HPV 16 E7. Pacientes entre 61 e 70 anos apresentaram risco aumentado em 55% de soropositividade para HPV 16 E7 comparados aos indivíduos com 50 anos ou menos de idade.

Na Tabela 5.9 são apresentadas as características em relação à resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16. Pacientes do Estudo GENCAPO tiveram um risco aumentado de apresentar soropositividade para HPV 16 E6 ou E7.

Na análise da resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 simultaneamente, observou-se que homens apresentaram risco diminuído de soropositividade para HPV 16 E6 e E7 de aproximadamente 70%. Pacientes com mais de 70 anos de idade tiveram risco reduzido em 90% de apresentar soropositividade simultânea ao HPV 16 E6 e E7. Pacientes ex-fumantes ou fumantes atuais também tiveram risco reduzido de soropositividade para HPV 16 E6 e E7. Por outro lado, pacientes que consumiam bebidas alcoólicas, tiveram risco aumentado em quase oito vezes de serem soropositivos para HPV 16 E6 e E7 comparados com aqueles que não bebiam. Pacientes com tumores na região da orofaringe tiveram seis vezes o risco de serem soropositivos para HPV 16 E6 e E7 em relação aos pacientes com tumores de cavidade oral (Tabela 5.10).

Tabela 5.8 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16.

	Total N=1190	Resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
<i>Estudo</i>				
Latinoamericano	815	658 (80,7)	157 (19,3)	1,00
GENCAPO	375	248 (66,1)	127 (33,9)	2,40 (1,65-3,48)
<i>Sexo</i>				
Feminino	159	125 (78,6)	34 (21,4)	1,00
Masculino	1031	781 (75,8)	250 (24,2)	1,08 (0,68-1,70)
<i>Faixa etária (anos)</i>				
≤50	304	242 (79,6)	62 (20,4)	1,00
51-60	437	331 (75,7)	106 (24,3)	1,15 (0,80-1,65)
61-70	307	222 (72,3)	85 (27,7)	1,55 (1,05-2,30)
>70	142	111 (78,2)	31 (21,8)	1,08 (0,64-1,80)
<i>Educação</i>				
Não frequentou escola	188	147 (78,2)	41 (21,8)	1,00
1 até 7 anos	650	511 (78,6)	139 (21,4)	1,11 (0,73-1,67)
8-10 anos	227	155 (68,3)	72 (31,7)	1,14 (0,68-1,91)
11 anos ou mais	125	93 (74,4)	32 (25,6)	1,13 (0,64-1,99)
<i>Consumo de tabaco</i>				
Nunca fumou	56	39 (69,6)	17 (30,4)	1,00
Somente no passado	291	222 (76,3)	69 (23,7)	0,65 (0,33-1,30)
Fuma atualmente	843	645 (76,5)	198 (23,5)	0,66 (0,34-1,28)
<i>Consumo de álcool</i>				
Nunca bebeu	104	82 (78,8)	22 (21,2)	1,00
Somente no passado	426	325 (76,3)	101 (23,7)	1,36 (0,74-2,49)
Ainda bebe	660	499 (75,6)	161 (24,4)	1,45 (0,80-2,64)
<i>Localização anatômica</i>				
Cavidade oral	347	268 (77,2)	79 (22,8)	1,00
Orofaringe	278	209 (75,2)	69 (24,8)	1,30 (0,87-1,95)
Hipofaringe	133	101 (75,9)	32 (24,1)	1,21 (0,74-1,99)
Laringe	432	328 (75,9)	104 (24,1)	1,12 (0,79-1,59)
<i>Estadiamento do tumor TNM T³</i>				
T1/T2	385	288 (74,8)	97 (25,2)	1,00
T3	353	270 (76,5)	83 (23,5)	0,96 (0,67-1,36)
T4	452	348 (77,0)	104 (23,0)	0,95 (0,68-1,32)
<i>Tratamento</i>				
S/I de tratamento ⁴	97	73 (75,3)	24 (24,7)	1,00
Cirurgia	347	254 (73,2)	93 (26,8)	0,74 (0,42-1,30)
Radioterapia	214	166 (77,6)	48 (22,4)	0,90 (0,50-1,59)
Cirurgia+Radioterapia	335	259 (77,3)	76 (22,7)	0,69 (0,39-1,20)
Outro tratamento	197	154 (78,2)	43 (21,8)	0,67 (0,37-1,21)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

⁴ S/I: Sem informação de tratamento na instituição de origem.

Tabela 5.9 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16.

	Total N=1190	Resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
<i>Estudo</i>				
Latinoamericano	815	621 (76,2)	194 (23,8)	1,00
GENCAPO	375	231 (61,6)	144 (38,4)	2,20 (1,54-3,12)
<i>Sexo</i>				
Feminino	159	120 (75,5)	39 (24,5)	1,00
Masculino	1031	732 (71,0)	299 (29,0)	1,21 (0,78-1,86)
<i>Faixa etária (anos)</i>				
≤50	304	225 (74,0)	79 (26,0)	1,00
51-60	437	305 (69,8)	132 (30,2)	1,14 (0,81-1,60)
61-70	307	215 (70,0)	92 (30,0)	1,25 (0,86-1,82)
>70	142	107 (75,4)	35 (24,6)	0,90 (0,55-1,47)
<i>Educação</i>				
Não frequentou escola	188	141 (75,0)	47 (25,0)	1,00
1 até 7 anos	650	478 (73,5)	172 (26,5)	1,15 (0,78-1,69)
8-10 anos	227	148 (65,2)	79 (34,8)	1,03 (0,63-1,68)
11 anos ou mais	125	85 (68,0)	40 (32,0)	1,17 (0,69-2,00)
<i>Consumo de tabaco</i>				
Nunca fumou	56	35 (62,5)	21 (37,5)	1,00
Somente no passado	291	210 (72,2)	81 (27,8)	0,60 (0,31-1,14)
Fuma atualmente	843	607 (72,0)	236 (28,0)	0,59 (0,32-1,10)
<i>Consumo de álcool</i>				
Nunca bebeu	104	77 (74,0)	27 (26,0)	1,00
Somente no passado	426	311 (73,0)	115 (27,0)	1,18 (0,67-2,08)
Ainda bebe	660	464 (70,3)	196 (29,7)	1,36 (0,78-2,38)
<i>Localização anatômica</i>				
Cavidade oral	347	252 (72,6)	95 (27,4)	1,00
Orofaringe	278	196 (70,5)	82 (29,5)	1,29 (0,89-1,88)
Hipofaringe	133	99 (74,4)	34 (25,6)	1,05 (0,65-1,70)
Laringe	432	305 (70,6)	127 (29,4)	1,17 (0,84-1,63)
<i>Estadiamento do tumor TNM T³</i>				
T1/T2	385	270 (70,1)	115 (29,9)	1,00
T3	353	254 (72,0)	99 (28,0)	0,96 (0,69-1,33)
T4	452	328 (72,6)	124 (27,4)	0,96 (0,70-1,31)
<i>Tratamento</i>				
S/I de tratamento ⁴	97	72 (74,2)	25 (25,8)	1,00
Cirurgia	347	234 (67,4)	113 (32,6)	0,99 (0,57-1,71)
Radioterapia	214	156 (72,9)	58 (27,1)	1,10 (0,63-1,92)
Cirurgia+Radioterapia	335	245 (73,1)	90 (26,9)	0,85 (0,50-1,46)
Outro tratamento	197	145 (73,6)	52 (26,4)	0,83 (0,47-1,47)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

⁴ S/I: Sem informação de tratamento na instituição de origem.

Tabela 5.10 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

	Total N=1190	Resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
<i>Estudo</i>				
Latinoamericano	815	800 (98,2)	15 (1,8)	1,00
GENCAPO	375	362 (96,5)	13 (3,5)	2,44 (0,85-7,04)
<i>Sexo</i>				
Feminino	159	152 (95,6)	7 (4,4)	1,00
Masculino	1031	1010 (98,0)	21 (2,0)	0,29 (0,10-0,84)
<i>Faixa etária (anos)</i>				
≤50	304	293 (96,4)	11 (3,6)	1,00
51-60	437	425 (97,3)	12 (2,7)	0,66 (0,26-1,64)
61-70	307	303 (98,7)	4 (1,3)	0,31 (0,09-1,08)
>70	142	141 (99,3)	1 (0,7)	0,10 (0,01-0,91)
<i>Educação</i>				
Não frequentou escola	188	183 (97,3)	5 (2,7)	1,00
1 até 7 anos	650	639 (98,3)	11 (1,7)	0,46 (0,14-1,51)
8-10 anos	227	220 (96,9)	7 (3,1)	0,45 (0,12-1,75)
11 anos ou mais	125	120 (96,0)	5 (4,0)	0,66 (0,16-2,66)
<i>Consumo de tabaco</i>				
Nunca fumou	56	50 (89,3)	6 (10,7)	1,00
Somente no passado	291	283 (97,3)	8 (2,7)	0,19 (0,05-0,77)
Fuma atualmente	843	829 (98,3)	14 (1,7)	0,07 (0,02-0,24)
<i>Consumo de álcool</i>				
Nunca bebeu	104	102 (98,1)	2 (1,9)	1,00
Somente no passado	426	420 (98,6)	6 (1,4)	2,35 (0,34-16,02)
Ainda bebe	660	640 (97,0)	20 (3,0)	7,86 (1,26-48,92)
<i>Localização anatômica</i>				
Cavidade oral	347	342 (98,6)	5 (1,4)	1,00
Orofaringe	278	263 (94,6)	15 (5,4)	6,54 (2,04-21,01)
Hipofaringe	133	133 (100)	0	2,12 (0,63-7,16)
Laringe	432	424 (98,1)	8 (1,9)	0,34 (0,11-1,05)
<i>Estadiamento do tumor TNM T³</i>				
T1/T2	385	371 (96,4)	14 (3,6)	1,00
T3	353	348 (98,6)	5 (1,4)	0,34 (0,11-1,05)
T4	452	443 (98,0)	9 (2,0)	0,66 (0,26-1,72)
<i>Tratamento</i>				
S/I de tratamento ⁴	97	96 (99,0)	1 (1,0)	1,00
Cirurgia	347	339 (97,7)	8 (2,3)	1,65 (0,18-15,45)
Radioterapia	214	210 (98,1)	4 (1,9)	1,55 (0,16-15,29)
Cirurgia+Radioterapia	335	324 (96,7)	11 (3,3)	2,82 (0,33-24,19)
Outro tratamento	197	193 (98,0)	4 (2,0)	1,13 (0,12-11,04)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

⁴ S/I: Sem informação de tratamento na instituição de origem.

Análise da subcoorte de casos do Estudo Latinoamericano incluindo os hábitos sexuais é apresentada a seguir.

Pacientes que fumaram no passado ou fumavam na época da entrevista apresentaram risco reduzido, em 78% e 90%, respectivamente, de serem soropositivos para HPV 16 E6. Por outro lado, pacientes que consumiam bebidas alcoólicas apresentaram risco aumentado de quase dez vezes de serem soropositivos para HPV 16 E6. O número de parceiros sexuais e a prática do sexo oral não foram variáveis associadas estatisticamente com resposta sorológica à proteínas E6 do HPV 16 (Tabela 5.11).

A variável educação relacionou-se com soropositividade para HPV 16 E7. Risco aumentado foi observado em pacientes entre 1 e 7 anos de escolaridade, 8 a 10 anos e 11 ou mais anos de escolaridade (Tabela 5.12). Não houve associação estatisticamente significativa entre hábitos sexuais e soropositividade para HPV 16 E7.

Na Tabela 5.13, são apresentados os resultados para os fatores associados com a resposta ao HPV 16 E6 ou E7. Pacientes entre 8 e 10 anos de escolaridade apresentaram 3,24 vezes o risco de serem soropositivos para HPV 16 E6 ou E7 em relação aos pacientes que não frequentaram a escola.

Pacientes do sexo masculino apresentaram risco 83% menor de serem soropositivos para o HPV 16 E6 e E7 simultaneamente. Observou-se também associação entre consumo de tabaco e soropositividade para HPV 16 E6 e E7. Pacientes que fumaram no passado ou ainda fumavam na época da entrevista tiveram risco reduzido de serem soropositivos para

ambas as proteínas do HPV 16. Pacientes que praticavam sexo oral tiveram risco de aproximadamente quatro vezes de serem soropositivos para HPV 16 E6 e E7 comparados com aqueles que não praticavam sexo oral. Por outro lado, o número de parceiros sexuais não foi associado com a resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 E6 e E7 (Tabela 5.14).

Tabela 5.11 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.

	Total N=804	Resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16		OR ¹
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	(IC95% OR) ²
Sexo				
Feminino	109	98 (89,9)	11 (10,1)	1,00
Masculino	695	654 (94,1)	41 (5,9)	0,44 (0,18-1,06)
Faixa etária (anos)				
≤50	221	203 (91,9)	18 (8,1)	1,00
51-60	268	244 (91,0)	24 (9,0)	1,23 (0,62-2,46)
61-70	221	214 (96,8)	7 (3,2)	0,40 (0,15-1,04)
>70	94	91 (96,8)	3 (3,2)	0,34 (0,09-1,28)
Educação				
Não frequentou escola	144	137 (95,1)	7 (4,9)	1,00
1 até 7 anos	557	522 (93,7)	35 (6,3)	0,95 (0,38-2,33)
8-10 anos	37	34 (91,9)	3 (8,1)	0,91 (0,19-4,29)
11 anos ou mais	66	59 (89,4)	7 (10,6)	1,14 (0,34-3,90)
Consumo de tabaco				
Nunca fumou	30	23 (76,7)	7 (23,3)	1,00
Somente no passado	188	174 (92,6)	14 (7,4)	0,22 (0,06-0,73)
Fuma atualmente	586	555 (94,7)	31 (5,3)	0,10 (0,03-0,33)
Consumo de álcool				
Nunca bebeu	56	54 (96,4)	2 (3,6)	1,00
Somente no passado	293	281 (95,9)	12 (4,1)	4,00 (0,64-24,92)
Ainda bebe	455	417 (91,6)	38 (8,4)	9,98 (1,67-59,66)
Nº de parceiros sexuais				
Até 5	250	232 (92,8)	18 (7,2)	1,00
6-10	147	133 (90,5)	14 (9,5)	1,24 (0,53-2,86)
11-20	143	139 (97,2)	4 (2,8)	0,41 (0,12-1,36)
21-50	129	120 (93,0)	9 (7,0)	0,88 (0,34-2,31)
51-100	70	66 (94,3)	4 (5,7)	1,01 (0,29-3,47)
>100	65	62 (95,4)	3 (4,6)	0,58 (0,14-2,43)
Prática de sexo oral				
Não	635	600 (94,5)	35 (5,5)	1,00
Sim	169	152 (89,9)	17 (10,1)	1,42 (0,70-2,85)
Localização anatômica				
Cavidade oral	204	192 (94,1)	12 (5,9)	1,00
Orofaringe	219	197 (90,0)	22 (10,0)	1,77 (0,80-3,89)
Hipofaringe	98	98 (100)	0	-
Laringe	283	265 (93,6)	18 (6,4)	1,36 (0,60-3,08)
Estadiamento do tumor TNM T³				
T1/T2	241	223 (92,5)	18 (7,5)	1,00
T3	257	241 (93,8)	16 (6,2)	0,66 (0,30-1,42)
T4	306	288 (94,1)	18 (5,9)	0,74 (0,35-1,55)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

Tabela 5.12 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.

	Total N=804	Resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Sexo				
Feminino	109	92 (84,4)	17 (15,6)	1,00
Masculino	695	558 (80,3)	137 (19,7)	1,23 (0,65-2,36)
Faixa etária (anos)				
≤50	221	182 (82,4)	39 (17,6)	1,00
51-60	268	216 (80,6)	52 (19,4)	1,24 (0,77-1,99)
61-70	221	173 (78,3)	48 (21,7)	1,62 (0,97-2,70)
>70	94	79 (84,0)	15 (16,0)	1,13 (0,56-2,25)
Educação				
Não frequentou escola	144	126 (87,5)	18 (12,5)	1,00
1 até 7 anos	557	448 (80,4)	109 (19,6)	1,77 (1,01-3,08)
8-10 anos	37	25 (67,6)	12 (32,4)	3,83 (1,57-9,35)
11 anos ou mais	66	51 (77,3)	15 (22,7)	2,24 (1,01-5,01)
Consumo de tabaco				
Nunca fumou	30	23 (76,7)	7 (23,3)	1,00
Somente no passado	188	156 (83,0)	32 (17,0)	0,61 (0,23-1,64)
Fuma atualmente	586	471 (80,4)	115 (19,6)	0,72 (0,28-1,84)
Consumo de álcool				
Nunca bebeu	56	49 (87,5)	7 (12,5)	1,00
Somente no passado	293	239 (81,6)	54 (18,4)	1,55 (0,59-4,05)
Ainda bebe	455	362 (79,6)	93 (20,4)	1,73 (0,66-4,49)
Nº de parceiros sexuais				
Até 5	250	204 (81,6)	46 (18,4)	1,00
6-10	147	121 (82,3)	26 (17,7)	0,83 (0,47-1,47)
11-20	143	116 (81,1)	27 (18,9)	0,86 (0,48-1,52)
21-50	129	97 (75,2)	32 (24,8)	1,21 (0,69-2,12)
51-100	70	59 (84,3)	11 (15,7)	0,69 (0,32-1,49)
>100	65	53 (81,5)	12 (18,5)	0,82 (0,39-1,74)
Prática de sexo oral				
Não	635	512 (80,6)	123 (19,4)	1,00
Sim	169	138 (81,7)	31 (18,3)	0,83 (0,52-1,32)
Localização anatômica				
Cavidade oral	204	167 (81,9)	37 (18,1)	1,00
Orofaringe	219	176 (80,4)	43 (19,6)	1,08 (0,65-1,80)
Hipofaringe	98	76 (77,6)	22 (22,4)	1,31 (0,71-2,43)
Laringe	283	231 (81,6)	52 (18,4)	1,00 (0,61-1,64)
Estadiamento do tumor TNM T³				
T1/T2	241	192 (79,7)	49 (20,3)	1,00
T3	257	208 (80,9)	49 (19,1)	0,89 (0,56-1,42)
T4	306	250 (81,7)	56 (18,3)	0,85 (0,55-1,33)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

Tabela 5.13 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.

	Total N=804	Resposta sorológica às proteínas E6 ou E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Sexo				
Feminino	109	87 (79,8)	22 (20,2)	1,00
Masculino	695	526 (75,7)	169 (24,3)	1,13 (0,63-2,04)
Faixa etária (anos)				
≤50	221	170 (76,9)	51 (23,1)	1,00
51-60	268	198 (73,9)	70 (26,1)	1,28 (0,83-1,98)
61-70	221	168 (76,0)	53 (24,0)	1,28 (0,80-2,06)
>70	94	77 (81,9)	17 (18,1)	0,91 (0,48-1,74)
Educação				
Não frequentou escola	144	121 (84,0)	23 (16,0)	1,00
1 até 7 anos	557	421 (75,6)	136 (24,4)	1,60 (0,96-2,64)
8-10 anos	37	23 (62,2)	14 (37,8)	3,24 (1,39-7,51)
11 anos ou mais	66	48 (72,7)	18 (27,3)	1,85 (0,88-3,88)
Consumo de tabaco				
Nunca fumou	30	20 (66,7)	10 (33,3)	1,00
Somente no passado	188	147 (78,2)	41 (21,8)	0,49 (0,20-1,20)
Fuma atualmente	586	446 (76,1)	140 (23,9)	0,51 (0,22-1,20)
Consumo de álcool				
Nunca bebeu	56	48 (85,7)	8 (14,3)	1,00
Somente no passado	293	230 (78,5)	63 (21,5)	1,80 (0,72-4,50)
Ainda bebe	455	335 (73,6)	120 (26,4)	2,34 (0,94-5,77)
Nº de parceiros sexuais				
Até 5	250	194 (77,6)	56 (22,4)	1,00
6-10	147	108 (73,5)	39 (26,5)	1,06 (0,64-1,76)
11-20	143	113 (79,0)	30 (21,0)	0,78 (0,45-1,34)
21-50	129	92 (71,3)	37 (28,7)	1,14 (0,67-1,93)
51-100	70	55 (78,6)	15 (21,4)	0,82 (0,41-1,63)
>100	65	51 (78,5)	14 (21,5)	0,79 (0,39-1,60)
Prática de sexo oral				
Não	635	484 (76,2)	151 (23,8)	1,00
Sim	169	129 (76,3)	40 (23,7)	0,85 (0,55-1,30)
Localização anatômica				
Cavidade oral	204	157 (77,0)	47 (23,0)	1,00
Orofaringe	219	164 (74,9)	55 (25,1)	1,09 (0,69-1,74)
Hipofaringe	98	76 (77,6)	22 (22,4)	1,01 (0,55-1,83)
Laringe	283	216 (76,3)	67 (23,7)	1,06 (0,67-1,66)
Estadiamento do tumor TNM T³				
T1/T2	241	181 (75,1)	60 (24,9)	1,00
T3	257	195 (75,9)	62 (24,1)	0,92 (0,60-1,41)
T4	306	237 (77,5)	69 (22,5)	0,85 (0,56-1,29)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

Tabela 5.14 - Características sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 nos casos do Estudo Latinoamericano.

	Total N=804	Resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16		OR ¹ (IC95% OR) ²
		Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Sexo				
Feminino	109	103 (94,5)	6 (5,5)	1,00
Masculino	695	686 (98,7)	9 (1,3)	0,17 (0,04-0,76)
Faixa etária (anos)				
≤50	221	215 (97,3)	6 (2,7)	1,00
51-60	268	262 (97,8)	6 (2,2)	1,03 (0,25-4,29)
61-70	221	219 (99,1)	2 (0,9)	0,53 (0,08-3,33)
>70	94	93 (98,9)	1 (1,1)	0,39 (0,04-4,17)
Educação				
Não frequentou escola	144	142 (98,6)	2 (1,4)	1,00
1 até 7 anos	557	549 (98,6)	8 (1,4)	0,89 (0,14-5,53)
8-10 anos	37	36 (97,3)	1 (2,7)	0,68 (0,04-11,44)
11 anos ou mais	66	62 (93,9)	4 (6,1)	1,41 (0,14-13,79)
Consumo de tabaco				
Nunca fumou	30	26 (86,7)	4 (13,3)	1,00
Somente no passado	188	183 (97,3)	5 (2,7)	0,11 (0,01-0,76)
Fuma atualmente	586	580 (99,0)	6 (1,0)	0,03 (0,00-0,19)
Consumo de álcool				
Nunca bebeu	56	55 (98,2)	1 (1,8)	1,00
Somente no passado	293	290 (99,0)	3 (1,0)	8,43 (0,40-176,51)
Ainda bebe	455	444 (97,6)	11 (2,4)	34,25 (1,74-675,71)
Nº de parceiros sexuais				
Até 5	250	242 (96,8)	8 (3,2)	1,00
6-10	147	146 (99,3)	1 (0,7)	0,15 (0,01-1,74)
11-20	143	142 (99,3)	1 (0,7)	0,14 (0,01-2,15)
21-50	129	125 (96,9)	4 (3,1)	1,02 (0,19-5,30)
51-100	70	70 (100)	0	-
>100	65	64 (98,5)	1 (1,5)	0,18 (0,01-4,01)
Prática de sexo oral				
Não	635	628 (98,9)	7 (1,1)	1,00
Sim	169	161 (95,3)	8 (4,7)	4,06 (1,04-15,91)
Localização anatômica				
Cavidade oral	204	202 (99,0)	2 (1,0)	1,00
Orofaringe	219	209 (95,4)	10 (4,6)	4,28 (0,80-22,91)
Hipofaringe	98	98 (100)	0	-
Laringe	283	280 (98,9)	3 (1,1)	1,19 (0,17-8,35)
Estadiamento do tumor TNM T³				
T1/T2	241	234 (97,1)	7 (2,9)	1,00
T3	257	254 (98,8)	3 (1,2)	0,20 (0,03-1,17)
T4	306	301 (98,4)	5 (1,6)	0,57 (0,14-2,39)

¹ Odds ratio, ajustado por estudo de origem, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, localização anatômica, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Intervalo com 95% de confiança.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

5.5 ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE HÁBITOS DE VIDA SEGUNDO DETECÇÃO DO DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL

Na Tabela 5.15 são descritos os dados do estudo de origem, características demográficas, consumo de tabaco e de álcool, características do tumor e tratamentos realizados na subcoorte de 542 pacientes com informação disponível de detecção do DNA do HPV.

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a detecção do DNA do HPV e o estudo de origem dos casos. DNA do HPV foi mais frequente no estudo do GENCAPO. HPV 16 e outros tipos de HPV foram mais frequentes no sexo feminino do que no masculino, embora a relação não tenha sido estatisticamente significativa. Para análise da idade, uma categoria adicional de menores de 40 anos foi construída. Maior proporção de casos HPV positivos (todos os tipos) foi observada na faixa etária de menores de 40 anos, e observa-se também que a proporção de positividade para HPV diminui com o aumento da idade.

Indivíduos com 8 a 10 anos de escolaridade apresentaram maior proporção de positividade para HPV, e a relação entre presença de HPV e escolaridade foi estatisticamente significativa. Entre pessoas que nunca fumaram, cerca de 13% apresentaram positividade para HPV 16. Em pacientes ex-fumantes a positividade foi 3,6% e em pacientes fumantes 3,0%.

O consumo de álcool foi estatisticamente associado com a presença de HPV. Pacientes que nunca beberam apresentaram maior positividade para o

HPV 16 que pessoas que beberam no passado ou ainda bebem. Por outro lado, aquelas que beberam no passado foram positivas em maior proporção para outros tipos de HPV.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre o estadiamento clínico do tumor e a presença do HPV DNA, mesmo assim é possível observar uma maior proporção de positividade para HPV 16 nos tumores com estadio inicial (T1 e T2). Tumores avançados (T4) foram mais positivos para outros tipos de HPV.

Não foi possível observar uma diferença estatisticamente significativa entre o tratamento recebido e a detecção do DNA do HPV. Dos pacientes que receberam como tratamento inicial a cirurgia e radioterapia, 6,8% deles foram positivos para outros tipos de HPV, não 16.

Tabela 5.15 – Origem, características demográficas, consumo de tabaco e álcool, e hábitos sexuais dos casos do estudo, de acordo com detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

	Total N=542	DNA do HPV			Valor de p ⁴
		Negativo N (%)	HPV 16 N (%)	HPV positivo (não 16) N (%)	
Estudo					<0,0001
Latinoamericano	290	287 (99,0)	3 (1,0)	0	
GENCAPO	252	209 (82,9)	17 (6,7)	26 (10,3)	
Sexo					0,097
Feminino	75	65 (86,7)	6 (8,0)	4 (5,3)	
Masculino	467	431 (92,3)	14 (3,0)	22 (4,7)	
Faixa etária (anos)					0,277
≤40	18	14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	
41-50	129	115 (89,1)	6 (4,7)	8 (6,2)	
51-60	206	188 (91,3)	7 (3,4)	11 (5,3)	
61-70	136	127 (93,4)	5 (3,7)	4 (2,9)	
>70	53	52 (98,1)	0	1 (1,9)	
Educação					<0,0001
Não freqüentou escola	73	66 (90,4)	3 (4,1)	4 (5,5)	
1 até 7 anos	264	256 (97,0)	4 (1,5)	4 (1,5)	
8-10 anos	144	121 (84,0)	8 (5,6)	15 (10,4)	
11 anos ou mais	60	52 (86,7)	5 (8,3)	3 (5,0)	
Consumo de tabaco					0,058
Nunca fumou	22	19 (86,4)	3 (13,6)	0	
Somente no passado	137	123 (89,8)	5 (3,6)	9 (6,6)	
Fuma atualmente	368	342 (92,9)	11 (3,0)	15 (4,1)	
Consumo de álcool					0,003
Nunca bebeu	49	42 (85,7)	5 (10,2)	2 (4,1)	
Somente no passado	184	164 (89,1)	5 (2,7)	15 (8,2)	
Ainda bebe	292	277 (94,9)	8 (2,7)	7 (2,4)	
Localização anatômica					0,129
Cavidade oral	142	132 (93,0)	5 (3,5)	5 (3,5)	
Orofaringe	119	110 (92,4)	6 (5,0)	3 (2,5)	
Hipofaringe	60	57 (95,0)	1 (1,7)	2 (3,3)	
Laringe	159	139 (87,4)	5 (3,1)	15 (9,4)	
Cabeça e pescoço, NE ¹	62	58 (93,5)	3 (4,8)	1 (1,6)	
Estadiamento do tumor TNM T²					0,502
T1/T2	174	156 (89,7)	9 (5,2)	9 (5,2)	
T3	138	130 (94,2)	4 (2,9)	4 (2,9)	
T4	201	183 (91,0)	6 (3,0)	12 (6,0)	
Tratamento					0,168
S/I de tratamento ³	48	46 (95,8)	1 (2,1)	1 (2,1)	
Cirurgia	177	157 (88,7)	9 (5,1)	11 (6,2)	
Radioterapia	97	96 (99,0)	1 (1,0)	0	
Cirurgia+Radioterapia	146	130 (89,0)	6 (4,1)	10 (6,8)	
Outro tratamento	74	67 (90,5)	3 (4,1)	4 (5,4)	

¹ Cabeça e pescoço, não especificado e localizações múltiplas.

² TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T).

³ S/I: Sem informação de tratamento na instituição de origem.

⁴ Valor do teste qui-quadrado.

5.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A situação dos pacientes no final do seguimento segundo localização anatômica é apresentada na Tabela 5.16.

Não foi possível determinar o status vital em 151 casos (10,2%), sendo 131 casos pertencentes ao Estudo Latinoamericano (86,8%) e 20 casos do GENCAPO (13,2%). Estes casos perdidos de acompanhamento foram considerados como dados censurados para a análise de sobrevida.

Tabela 5.16 - Status vital dos casos por localização anatômica.

Localização anatômica	Status vital em 30 de junho de 2009				Total N=1475
	Vivo	Óbito por CCP ¹	Óbito por outras causas	Perdido de seguimento	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Cavidade oral	123 (32,9)	186 (49,7)	28 (7,5)	37 (9,9)	374
Orofaringe	66 (21,2)	198 (63,7)	24 (7,7)	23 (7,4)	311
Hipofaringe	25 (15,3)	118 (72,4)	13 (8,0)	7 (4,3)	163
Laringe	185 (37,8)	207 (42,2)	30 (6,1)	68 (13,9)	490
Cabeça e pescoço, NE ²	33 (24,1)	82 (59,9)	6 (4,4)	16 (11,7)	137
Total	432 (29,3)	791 (53,6)	101 (6,8)	151 (10,2)	1475

¹ CCP: Câncer de cabeça e pescoço.

² Cabeça e pescoço, não especificado e localizações múltiplas.

5.6.1 Sobrevida global e sobrevida específica pela doença e tábuas de vida (método atuarial)

A mediana do tempo de sobrevida desta coorte de pacientes com tumores de cabeça e pescoço foi de aproximadamente 26 meses considerando a sobrevida global e de 31 meses para a sobrevida específica pela doença.

A probabilidade acumulada de sobrevida global em 5 anos após o diagnóstico de tumor de cabeça e pescoço para todos os pacientes foi de 34%, e de sobrevida específica pela doença 39% (Tabela 5.17).

Tabela 5.17 - Probabilidade de sobrevida pelo método atuarial.

Sobrevida (em meses)	Média (EP) ¹	Mediana	Sobrevida (%)				
			1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos
Global	52,0 (1,5)	25,8	69%	51%	43%	37%	34%
Específica	57,6 (1,6)	31,0	71%	54%	48%	43%	39%

¹ EP: Erro padrão.

5.6.2 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (método do produto-limite) e teste Log-rank para comparação de curvas de sobrevida

As curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global e sobrevida específica pela doença do conjunto de pacientes com tumores de cabeça e pescoço incluídos neste estudo assim como das variáveis explanatórias são apresentadas no **Anexo 9**.

5.6.2.1 Sobrevida global

A resposta sorológica às proteínas do HPV não se traduziu em diferenças nas curvas de sobrevida global (Figura 5.1). Similarmente, a detecção do DNA do HPV no tecido tumoral também não levou a diferenças nas curvas de sobrevida global (Figura 5.2).

Pacientes com resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16 apresentaram maior sobrevida global comparados com pacientes soronegativos (Figura 5.3).

Não se observaram diferenças entre as curvas de sobrevida global para pacientes soropositivos a HPV 16 E2 e E4 em relação aos pacientes soronegativos (Figuras 5.4 e 5.5).

Maior sobrevida global foi observada para pacientes soropositivos para HPV 16 E6 (Figura 5.6). Porém, não se observou diferenças entre as curvas de sobrevida global para a resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16 (Figura 5.7). Também não se observou diferenças entre as curvas de sobrevida global para a resposta sorológica à proteína L1 do HPV 16 (Figura 5.8).

Figura 5.1 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica às proteínas do HPV.

Figura 5.2 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

Figura 5.3 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16.

Figura 5.4 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E2 do HPV 16.

Figura 5.5 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E4 do HPV 16.

Figura 5.6 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16.

Figura 5.7 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16.

Figura 5.8 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo resposta sorológica à proteína L1 do HPV 16.

Adicionalmente foi realizada uma análise segundo localização anatômica somente para a resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

Não foi possível observar diferenças entre as curvas de sobrevida para a resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 na cavidade oral (Figura 5.9). Por outro lado, diferença estatisticamente significativa foi observada entre as curvas de soropositividade ao HPV 16 E6 para a região da orofaringe (Figura 5.10). A Figura 5.11 apresenta as curvas de sobrevida para hipofaringe considerando soropositividade para HPV 16 E6. Na região da laringe observou-se diferença entre as curvas de sobrevida em relação a soropositividade para HPV 16 E6 (Figura 5.12).

Curvas de sobrevida para a resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16 não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para as localizações anatômicas: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (Figuras 5.13, 5.14, 5.15 e 5.16).

Figura 5.9 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura 5.10 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para orofaringe.

Figura 5.11 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para hipofaringe.

Figura 5.12 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para laringe.

Figura 5.13 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura 5.14 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para orofaringe.

Figura 5.15 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para hipofaringe.

Figura 5.16 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para laringe.

Na Figura 5.17 estão delineadas as curvas de sobrevida para resposta sorológica conjunta às proteínas do E6 e E7 do HPV para os tumores de cavidade oral. Não houve diferença estatisticamente significativa. Nos tumores da região da orofaringe observou-se diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida da resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 (Figura 5.18). Para os pacientes com tumores malignos de laringe não foi possível identificar diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida global (Figura 5.19).

Detecção do DNA do HPV no tecido tumoral não se traduziu em diferença estatisticamente significativa para as curvas de sobrevida em todas as localizações anatômicas (Figuras 5.20, 5.21, 5.22 e 5.23).

Figura 5.17 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura 5.18 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para orofaringe.

Figura 5.19 - Curvas de sobrevida global da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para laringe.

Figura 5.20 - Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para cavidade oral.

Figura 5.21 - Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para orofaringe.

Figura 5.22 - Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para hipofaringe.

Figura 5.23 - Curvas de sobrevida global da detecção do DNA do HPV para laringe.

5.6.3 Modelo de regressão de Cox

Foram construídos modelos de regressão de Cox univariados e múltiplos de sobrevida global para o conjunto de tumores de cabeça e pescoço e por distintas localizações anatômicas. Os resultados da sobrevida específica pela doença são apresentados no **Anexo 10**.

5.6.3.1 Sobrevida global

Na Tabela 5.18 são apresentados os resultados da regressão de Cox univariada para a sobrevida global.

No conjunto dos tumores de cabeça e pescoço, os pacientes do GENCAPO apresentaram maior sobrevida global em comparação àqueles do Estudo Latinoamericano. Pacientes do sexo masculino tiveram menor sobrevida global considerando-se o conjunto dos tumores de cabeça e pescoço, tumores da orofaringe e tumores de laringe. Pacientes entre 51 e 60 anos apresentaram melhor prognóstico comparado aos pacientes com até 50 anos apenas para os tumores localizados na laringe. Pacientes com maior escolaridade tiveram maior sobrevida global considerando-se o total de tumores de cabeça e pescoço, e especificamente para os tumores da orofaringe.

Pacientes com tumores de orofaringe que fumaram no passado, ou que ainda fumam, apresentaram menor sobrevida global. Pacientes que beberam no passado ou que ainda bebem no presente também apresentaram menor sobrevida em comparação com pacientes que não consumiam bebidas alcoólicas.

Não houve diferenças estatisticamente significantes na sobrevida global para as variáveis de hábitos sexuais, de acordo com dados disponíveis somente para os pacientes do Estudo Latinoamericano (Tabela 5.19).

A Tabela 5.20 apresenta os valores do *hazard ratio* (HR) para as características clínicas dos casos. Pacientes com tumores de orofaringe e hipofaringe apresentaram menor sobrevida comparados com indivíduos com tumores de cavidade oral. Por outro lado, pacientes com tumores de laringe apresentaram maior sobrevida em relação àqueles com tumores de cavidade oral. Pacientes com tumores em estadiamento mais avançado mostraram pior prognóstico comparados a pacientes com tumores em estadiamento inicial T1 tanto o conjunto dos tumores de cabeça e pescoço quanto por distintas localizações anatômicas. A presença de linfonodos no diagnóstico indicou menor sobrevida global nos pacientes com tumores de cabeça e pescoço, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos HR da sobrevida global para a presença de metástases em todos os grupos de pacientes estudados.

Na análise univariada da sobrevida global de acordo com o tratamento realizado, observou-se que pacientes submetidos à cirurgia tiveram reduzido o risco de morte por todas as causas comparado aos pacientes não submetidos à cirurgia. Também, pacientes com tumores de orofaringe e hipofaringe tiveram reduzido o risco de morrer quando submetidos à radioterapia. Os pacientes submetidos à quimioterapia apresentaram menor sobrevida global (Tabela 5.21).

Tabela 5.18 - Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se o estudo de origem dos casos, características sócio demográficas, hábito de tabagismo e consumo de álcool.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Estudo</i>					
Latinoamericano	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
GENCAPO	0,75 (0,64-0,89)	0,79 (0,58-1,07)	0,82 (0,56-1,22)	0,70 (0,45-1,09)	0,92 (0,67-1,26)
<i>Sexo</i>					
Feminino	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masculino	1,40 (1,15-1,71)	1,04 (0,73-1,48)	1,59 (1,08-2,34)	1,04 (0,53-2,04)	2,22 (1,35-3,64)
<i>Faixa etária (anos)</i>					
≤50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
51-60	0,99 (0,83-1,17)	1,29 (0,92-1,80)	1,09 (0,79-1,52)	0,77 (0,49-1,21)	0,63 (0,43-0,92)
61-70	1,05 (0,88-1,26)	1,06 (0,72-1,54)	1,27 (0,88-1,83)	0,94 (0,58-1,51)	0,98 (0,69-1,40)
>70	1,18 (0,94-1,48)	1,41 (0,87-2,26)	1,14 (0,67-1,93)	1,04 (0,54-2,00)	1,31 (0,88-1,95)
<i>Educação (em anos)</i>					
Não frequentou escola	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1 até 7 anos	0,87 (0,73-1,04)	0,83 (0,57-1,22)	0,69 (0,48-1,00)	0,82 (0,52-1,28)	0,95 (0,68-1,31)
8-10 anos	0,67 (0,53-0,84)	0,73 (0,45-1,17)	0,53 (0,32-0,87)	0,64 (0,36-1,13)	0,67 (0,43-1,06)
11 anos ou mais	0,67 (0,51-0,87)	0,75 (0,45-1,25)	0,59 (0,36-0,97)	0,53 (0,25-1,11)	0,66 (0,36-1,19)
<i>Consumo de tabaco</i>					
Nunca fumou	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Somente no passado	1,26 (0,89-1,79)	1,05 (0,56-1,98)	2,41 (1,09-5,34)	0,32 (0,11-0,92)	1,09 (0,54-2,20)
Fuma atualmente	1,67 (1,21-2,32)	1,16 (0,66-2,04)	2,48 (1,16-5,30)	0,41 (0,15-1,12)	1,58 (0,81-3,10)
<i>Consumo de álcool</i>					
Nunca bebeu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Somente no passado	1,76 (1,32-2,36)	1,06 (0,63-1,79)	1,59 (0,74-3,42)	0,90 (0,39-2,11)	2,36 (1,34-4,15)
Ainda bebe	1,84 (1,39-2,44)	1,12 (0,69-1,81)	1,55 (0,72-3,33)	0,97 (0,42-2,24)	2,55 (1,47-4,44)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela 5.19 - Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se hábitos sexuais. Subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Nº de parceiros sexuais</i>					
Até 5	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6-10	1,12 (0,90-1,39)	0,81 (0,51-1,27)	0,99 (0,66-1,49)	1,30 (0,69-2,45)	1,28 (0,84-1,95)
11-20	1,23 (0,98-1,54)	1,33 (0,82-2,15)	1,21 (0,79-1,86)	1,25 (0,74-2,11)	1,09 (0,70-1,70)
21-50	1,21 (0,97-1,52)	1,20 (0,75-1,92)	1,08 (0,69-1,71)	1,07 (0,61-1,87)	1,15 (0,73-1,82)
51-100	1,21 (0,91-1,60)	0,72 (0,35-1,45)	1,53 (0,87-2,69)	0,82 (0,40-1,67)	1,57 (0,95-2,57)
>100	1,25 (0,94-1,66)	0,70 (0,37-1,35)	1,17 (0,71-1,92)	0,95 (0,40-2,27)	1,58 (0,88-2,85)
<i>Prática de sexo oral</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,01 (0,84-1,20)	1,07 (0,71-1,59)	0,74 (0,54-1,03)	1,13 (0,70-1,81)	1,04 (0,72-1,51)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela 5.20 - Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se as características clínicas.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Localização anatômica</i>					
Cavidade oral	1,00				
Orofaringe	1,37 (1,13-1,65)				
Hipofaringe	1,86 (1,49-2,31)				
Laringe	0,71 (0,59-0,86)				
Cabeça e pescoço, NE	1,24 (0,97-1,59)				
<i>Estadiamento do tumor TNM</i>					
<i>T³</i>					
T1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T2	1,80 (1,31-2,49)	1,29 (0,70-2,36)	1,63 (0,70-3,81)	3,12 (0,41-23,56)	1,83 (1,07-3,15)
T3	2,26 (1,65-3,09)	1,71 (0,92-3,19)	2,08 (0,90-4,81)	5,06 (0,70-36,67)	1,83 (1,10-3,04)
T4	3,18 (2,35-4,31)	2,59 (1,45-4,61)	3,17 (1,39-7,25)	5,60 (0,77-40,60)	2,92 (1,78-4,78)
<i>Presença de linfonodos TNM</i>					
<i>N³</i>					
N0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
N1	1,30 (1,06-1,59)	1,22 (0,78-1,89)	1,02 (0,67-1,55)	0,88 (0,46-1,68)	1,47 (1,02-2,11)
N2	2,46 (2,04-2,96)	1,91 (1,30-2,81)	1,68 (1,17-2,42)	1,51 (0,86-2,65)	3,08 (2,12-4,49)
N3	2,78 (2,15-3,60)	3,45 (1,77-6,72)	1,69 (1,09-2,63)	1,26 (0,69-2,33)	5,07 (2,60-9,89)
<i>Metástase TNM M³</i>					
M0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
M1	0,90 (0,40-2,00)	0,64 (0,09-4,56)	0,60 (0,15-2,42)	0,47 (0,07-3,40)	2,29 (0,57-9,27)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T), linfonodos (N) e metástase (M).

Tabela 5.21 - Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se os diferentes tratamentos.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Cirurgia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	0,37 (0,32-0,42)	0,32 (0,24-0,42)	0,41 (0,31-0,55)	0,47 (0,33-0,67)	0,45 (0,35-0,58)
<i>Radioterapia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,12 (0,98-1,29)	1,07 (0,82-1,41)	0,72 (0,54-0,97)	0,67 (0,46-0,97)	1,30 (1,00-1,69)
<i>Quimioterapia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,35 (1,14-1,60)	1,48 (1,02-2,15)	1,37 (1,02-1,84)	0,99 (0,65-1,52)	1,10 (0,76-1,58)
<i>Tratamento</i>					
Sem tratamento	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cirurgia	0,17 (0,14-0,22)	0,21 (0,13-0,32)	0,23 (0,13-0,41)	0,28 (0,15-0,53)	0,18 (0,11-0,28)
Radioterapia	0,50 (0,40-0,62)	0,73 (0,44-1,19)	0,50 (0,33-0,77)	0,46 (0,27-0,79)	0,47 (0,29-0,74)
Quimioterapia	1,40 (0,87-2,24)	1,89 (0,57-6,27)	2,46 (1,17-5,20)	1,17 (0,34-3,96)	1,10 (0,42-2,84)
Cirurgia+Radioterapia	0,23 (0,18-0,28)	0,21 (0,13-0,33)	0,23 (0,14-0,36)	0,25 (0,14-0,43)	0,29 (0,19-0,46)
Cirurgia+Quimioterapia	0,42 (0,13-1,33)	-	-	2,86 (0,37-21,88)	0,36 (0,05-2,63)
Radioterapia+Quimioterapia	0,42 (0,32-0,55)	0,38 (0,20-0,75)	0,51 (0,32-0,81)	0,42 (0,22-0,80)	0,28 (0,14-0,56)
Cirurgia+Radioterapia+Quimioterapia	0,30 (0,22-0,41)	0,40 (0,22-0,74)	0,37 (0,20-0,68)	0,18 (0,07-0,48)	0,29 (0,16-0,55)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Na Tabela 5.22 estão descritos os resultados da regressão de Cox univariada para a sobrevida global, de acordo com a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

No conjunto de tumores de cabeça e pescoço, observou-se melhora na sobrevida em pacientes positivos ao HPV DNA 16, com redução da mortalidade em 57% e, a soropositividade para HPV 16 E6, com redução da mortalidade de 42%. Quanto à resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 também se notou redução da mortalidade de 63% nos pacientes positivos. Os pacientes com tumores de orofaringe, a resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16 indicou maior sobrevida global. Também apresentaram redução na mortalidade de aproximadamente 50% os casos com soropositividade para HPV 16 E6, e de 81% os casos com presença conjunta de soropositividade para HPV 16 E6 e E7. Para os pacientes com tumores de hipofaringe, somente a resposta sorológica às proteínas do HPV (não tipo 16) foi indicador de maior sobrevida global.

Tabela 5.22 - Regressão de Cox univariada para sobrevida global, considerando-se a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,97 (0,79-1,19)	1,18 (0,78-1,80)	1,06 (0,70-1,61)	0,78 (0,47-1,28)	0,86 (0,58-1,27)
HPV positivo (não 16)	0,92 (0,74-1,15)	1,02 (0,64-1,65)	1,25 (0,81-1,93)	0,56 (0,32-0,99)	0,76 (0,49-1,16)
<i>DNA do HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,43 (0,19-0,97)	0,84 (0,21-3,42)	0,54 (0,17-1,70)	-	0,32 (0,04-2,33)
HPV positivo (não 16)	0,75 (0,42-1,35)	0,99 (0,31-3,16)	1,25 (0,30-5,11)	1,15 (0,27-4,84)	0,78 (0,31-1,94)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,78 (0,61-1,00)	0,94 (0,59-1,51)	0,53 (0,32-0,89)	0,87 (0,45-1,66)	0,89 (0,54-1,46)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,98 (0,84-1,16)	1,09 (0,79-1,49)	0,89 (0,64-1,22)	1,18 (0,77-1,83)	0,91 (0,66-1,26)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,97 (0,83-1,13)	0,98 (0,72-1,34)	0,81 (0,57-1,14)	0,88 (0,58-1,32)	1,10 (0,80-1,52)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,58 (0,42-0,79)	0,93 (0,51-1,72)	0,49 (0,30-0,81)	0,47 (0,07-3,39)	0,53 (0,28-1,00)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,01 (0,86-1,19)	1,13 (0,82-1,55)	0,75 (0,53-1,04)	1,32 (0,87-2,01)	1,02 (0,74-1,40)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,82 (0,62-1,07)	0,94 (0,53-1,64)	0,58 (0,30-1,09)	1,14 (0,58-2,26)	0,77 (0,46-1,30)
<i>HPV 16 E6 ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,95 (0,81-1,10)	1,06 (0,79-1,44)	0,80 (0,59-1,08)	1,24 (0,82-1,88)	0,91 (0,67-1,22)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,37 (0,20-0,69)	1,71 (0,55-5,39)	0,19 (0,07-0,50)		0,38 (0,09-1,52)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Na Tabela 5.23 são apresentados os resultados do Modelo I da regressão de Cox ajustada para a sobrevida global (estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, hábito de tabagismo e consumo de álcool) de acordo com a presença de HPV. Pacientes soropositivos para HPV 16 E6 com tumores de cabeça e pescoço apresentaram maior sobrevida global que pacientes soronegativos. A resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV, também se traduziu em efeito de melhor prognóstico nos pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Nos tumores de orofaringe somente se observou maior sobrevida global em pacientes soropositivos para HPV 16 E6 e E7, com redução da mortalidade global da ordem de 76%. Nos tumores de hipofaringe, pacientes soropositivos para HPV (não tipo 16) tiveram redução de mortalidade global em 50%.

Tabela 5.23 - Modelo I de regressão de Cox múltiplo para sobrevida global¹.

Característica	Total ² HR (IC95%) ³ N=1374	Cavidade oral HR (IC95%) ³ N=357	Orofaringe HR (IC95%) ³ N=294	Hipofaringe HR (IC95%) ³ N=144	Laringe HR (IC95%) ³ N=446
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,00 (0,81-1,23)	1,13 (0,74-1,73)	1,23 (0,80-1,88)	0,80 (0,46-1,38)	0,89 (0,58-1,35)
HPV positivo (não 16)	0,88 (0,71-1,11)	0,95 (0,59-1,53)	1,31 (0,84-2,05)	0,50 (0,27-0,94)	0,79 (0,50-1,24)
<i>HPV DNA</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,63 (0,26-1,56)	2,24 (0,47-10,76)	0,82 (0,16-4,20)	-	0,74 (0,10-5,65)
HPV positivo (não 16)	1,27 (0,66-2,42)	1,12 (0,25-5,04)	3,34 (0,57-19,38)	0,88 (0,14-5,66)	1,95 (0,69-5,50)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,87 (0,67-1,13)	1,01 (0,61-1,66)	0,66 (0,38-1,15)	0,89 (0,44-1,80)	0,81 (0,48-1,38)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,00 (0,85-1,18)	1,06 (0,76-1,48)	1,02 (0,72-1,45)	1,04 (0,64-1,70)	0,94 (0,67-1,32)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,08 (0,91-1,28)	1,02 (0,73-1,44)	0,91 (0,64-1,30)	1,17 (0,73-1,87)	1,21 (0,85-1,71)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,62 (0,45-0,86)	0,93 (0,50-1,73)	0,63 (0,36-1,10)	0,41 (0,05-3,60)	0,61 (0,32-1,17)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,07 (0,91-1,26)	1,15 (0,82-1,61)	0,82 (0,58-1,16)	1,09 (0,69-1,72)	1,06 (0,76-1,48)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,85 (0,65-1,12)	0,98 (0,56-1,74)	0,71 (0,37-1,37)	1,16 (0,55-2,42)	0,74 (0,43-1,28)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,99 (0,85-1,16)	1,07 (0,78-1,47)	0,90 (0,66-1,24)	1,04 (0,66-1,62)	0,97 (0,71-1,33)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,45 (0,24-0,85)	1,79 (0,55-5,79)	0,24 (0,08-0,66)		0,43 (0,10-1,76)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool.² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

No segundo modelo de regressão múltipla de Cox ajustada adicionalmente por estadiamento clínico do tumor no diagnóstico e tratamento realizado (Tabela 5.24), para o conjunto de pacientes com tumores de cabeça e pescoço, aqueles soropositivos para HPV 16 E6 apresentaram maior sobrevida global comparados com pacientes soronegativos. Pacientes com resposta sorológica as proteínas E6 e E7 do HPV também apresentaram sobrevida global maior.

Nos tumores de orofaringe, pacientes soropositivos para HPV 16 E6 e E7 mostraram maior sobrevida global.

Na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano construiu-se um outro modelo (Modelo III), considerando todas as variáveis de ajuste incluídas no Modelo II mais as variáveis relacionadas com os hábitos sexuais (número de parceiros sexuais e prática de sexo oral). Nesta análise, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global para as variáveis relacionadas com o HPV (Tabela 5.25).

Tabela 5.24 - Modelo II de regressão de Cox múltiplo para a sobrevida global¹.

Característica	Total ² HR (IC95%) ³ N=1322	Cavidade oral HR (IC95%) ³ N=347	Orofaringe HR (IC95%) ³ N=278	Hipofaringe HR (IC95%) ³ N=133	Laringe HR (IC95%) ³ N=432
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,11 (0,90-1,37)	1,26 (0,81-1,96)	1,25 (0,80-1,94)	0,83 (0,42-1,64)	1,17 (0,75-1,82)
HPV positivo (não 16)	1,02 (0,81-1,29)	1,23 (0,75-2,03)	1,45 (0,91-2,32)	0,59 (0,28-1,24)	1,00 (0,63-1,60)
<i>DNA do HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,57 (0,21-1,58)	1,81 (0,34-9,60)	0,03 (0,00-2,29)	-	0,92 (0,11-7,89)
HPV positivo (não 16)	1,00 (0,51-1,96)	2,19 (0,44-10,84)	0,73 (0,07-7,21)	0,13 (0,01-1,97)	1,07 (0,35-3,23)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,90 (0,69-1,17)	1,01 (0,61-1,68)	0,64 (0,35-1,17)	0,84 (0,37-1,91)	0,90 (0,52-1,54)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,02 (0,86-1,21)	0,98 (0,69-1,41)	0,96 (0,65-1,41)	1,14 (0,67-1,95)	1,02 (0,72-1,44)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,00 (0,85-1,19)	1,18 (0,83-1,69)	0,81 (0,56-1,18)	0,89 (0,53-1,50)	1,01 (0,71-1,44)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,62 (0,44-0,87)	1,02 (0,54-1,92)	0,60 (0,32-1,13)	0,55 (0,05-5,99)	0,67 (0,34-1,34)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,99 (0,84-1,17)	1,02 (0,72-1,45)	0,75 (0,53-1,08)	1,08 (0,67-1,74)	1,00 (0,72-1,41)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,93 (0,70-1,23)	1,01 (0,56-1,85)	0,87 (0,42-1,82)	1,10 (0,50-2,40)	1,03 (0,57-1,85)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,95 (0,81-1,12)	0,98 (0,71-1,37)	0,84 (0,60-1,18)	1,05 (0,66-1,69)	0,99 (0,72-1,37)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,34 (0,17-0,70)	1,84 (0,55-6,11)	0,17 (0,05-0,59)		0,21 (0,03-1,51)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela 5.25 - Modelo III de regressão de Cox múltipla para sobrevida global, na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano¹.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ² N=898	Cavidade oral HR (IC95%) ² N=204	Orofaringe HR (IC95%) ² N=219	Hipofaringe HR (IC95%) ² N=98	Laringe HR (IC95%) ² N=283
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,10 (0,87-1,40)	1,40 (0,80-2,42)	1,26 (0,76-2,10)	0,63 (0,28-1,42)	1,34 (0,78-2,33)
HPV positivo (não 16)	1,02 (0,79-1,32)	1,27 (0,70-2,29)	1,60 (0,96-2,66)	0,52 (0,22-1,22)	1,09 (0,62-1,90)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,99 (0,70-1,39)	1,80 (0,92-3,54)	0,64 (0,29-1,41)	0,60 (0,20-1,79)	1,55 (0,77-3,11)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,07 (0,88-1,31)	1,05 (0,67-1,65)	1,07 (0,68-1,70)	1,42 (0,74-2,76)	1,14 (0,73-1,76)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,97 (0,79-1,20)	1,12 (0,69-1,81)	0,82 (0,53-1,25)	0,74 (0,39-1,41)	0,83 (0,53-1,31)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,80 (0,55-1,16)	0,95 (0,43-2,09)	0,82 (0,42-1,59)		1,12 (0,55-2,31)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,98 (0,80-1,19)	1,21 (0,76-1,93)	0,74 (0,49-1,12)	0,69 (0,38-1,27)	0,98 (0,64-1,49)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,93 (0,68-1,27)	0,94 (0,46-1,92)	0,85 (0,37-1,92)	0,97 (0,41-2,32)	0,94 (0,48-1,86)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,97 (0,80-1,16)	1,10 (0,71-1,68)	0,83 (0,57-1,21)	0,69 (0,38-1,27)	1,03 (0,70-1,51)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,50 (0,22-1,17)	2,37 (0,51-11,03)	0,30 (0,08-1,08)		0,73 (0,09-5,93)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, hábitos sexuais, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

5.7 CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL PARA OROFARINGE

Considerando os resultados da análise de regressão de Cox que sinalizaram que os pacientes com tumores de orofaringe apresentaram maior sobrevida global (Tabelas 5.23, 5.24 e 5.25) na condição da presença de resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16; apresenta-se a seguir as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para estes pacientes com 50 ou menos anos de idade. Também foram analisadas as curvas de sobrevida de acordo com o tratamento realizado para pacientes de todas as idades.

5.7.1 Pacientes com ≤ 50 anos de idade

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida para a resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16 (Figura 5.24).

Figura 5.24 - Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe e 50 anos ou menos de idade segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

5.7.2 Pacientes submetidos à cirurgia

Embora o número de casos para determinar a sobrevida nos pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 submetidos à cirurgia tenha sido pequeno, foi possível observar diferenças entre as curvas de sobrevida (Figura 5.25).

Figura 5.25 - Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à cirurgia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

5.7.3 Pacientes submetidos à radioterapia

Encontraram-se diferenças estatisticamente significantes entre as curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à radioterapia e com resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16 (Figuras 5.26).

Figura 5.26 - Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à radioterapia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

5.7.4 Pacientes submetidos à quimioterapia

Observaram-se diferenças estatisticamente significantes entre as curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe, submetidos a tratamento quimioterápico e resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 conjuntamente (Figura 5.27).

Figura 5.27 - Curvas de sobrevida de pacientes com tumores de orofaringe submetidos à quimioterapia segundo resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo detectou-se a infecção pelo HPV em pacientes com carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço mediante duas abordagens: presença do DNA viral no tecido tumoral e resposta sorológica às proteínas do HPV. As mulheres apresentaram infecção por HPV no tecido tumoral em 13,3% dos casos, comparado com 7,7% de positividade nos homens. Maior prevalência de DNA do HPV no tecido tumoral foi observado em pacientes mais jovens. Pacientes de até 40 anos de idade 22,2% foram positivos para DNA do HPV; pacientes entre 41 e 50 anos 10,9%; pacientes entre 51 e 60 anos 8,7%; pacientes entre 61 e 70 anos 6,6%; e maiores de 70 anos 1,9%. A prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV foi 88,2% entre os casos, sendo que 65,6% positivos para HPV 16.

A sobrevida global e a sobrevida específica pela doença cinco anos após o diagnóstico foram 34% e 39%, respectivamente. Para o conjunto de tumores malignos de cabeça e pescoço, encontrou-se que pacientes que apresentavam soropositividade para HPV 16 E6 tiveram sobrevida global mais longa, independente de outras variáveis.

Neste estudo, foi possível avaliar um grande número de casos procedentes de dois projetos multicêntricos desenvolvidos no Brasil em dois períodos distintos, o primeiro conduzido entre 1998 e 2003 (Estudo Latinoamericano) e o outro iniciado em 2002 e ainda em andamento (Estudo GENCAPO). A maioria dos casos do estudo foi composta por indivíduos do sexo masculino e com idade média de aproximadamente 58 anos, com predominância da faixa etária dos 51 aos 70 anos. Outros estudos também observaram

frequências semelhantes nessas características dos pacientes (SMITH et al., 2010a; ANDERSON et al., 2011; UKPO et al., 2011). Em relação à raça/cor houve predominância da raça branca, achados similares aos encontrados em outros estudos brasileiros (FRANCO et al., 1993, FARIA et al., 2003; MAROCCHIO et al., 2010).

Aproximadamente 95% dos pacientes do estudo eram ex-fumantes ou fumantes atuais, e 91% dos casos informaram terem consumido bebidas alcoólicas no passado ou na época da entrevista, prevalências compatíveis com estudos que relacionaram o consumo de tabaco e álcool com os tumores de cabeça e pescoço (ANSARY-MOGHADDAM et al., 2009; SMITH et al., 2010a; VARELA-LEMA et al., 2010; LUBIN et al., 2011).

Tumor com estadiamento clínico avançado (III e IV) foi constatado em 67% dos casos e presença de linfonodos em pouco mais de 25%. Alguns estudos internacionais encontraram maior proporção de presença de linfonodos em tumores de cabeça e pescoço (SMITH et al., 2010a; UKPO et al., 2011).

A presença do DNA viral no tecido tumoral, considerando-se todos os tipos de HPV, foi de 12,5% entre os casos, com prevalência de 5,1% para o tipo 16. Estudos em grupos de pacientes nos Estados Unidos, na Índia e na Europa encontraram prevalências maiores. UKPO et al. (2011) em análise de 196 pacientes nos Estados Unidos, detectaram presença de DNA do HPV E6/E7 em 78,1% dos casos. Na Índia, KULKARNI et al. (2011) encontraram prevalência de DNA do HPV da ordem de 70,6% em pacientes com tumores de cavidade oral, sendo o tipo mais prevalente o 18 (54,2%), seguido do tipo

16 (41,7%). Estudo caso-controle realizado nos Estados Unidos, identificou prevalência de DNA do HPV 16 no tecido tumoral de 72% (D'SOUZA et al., 2007). Por outro lado, RIBEIRO et al. (2011) encontraram baixa prevalência de HPV em dois grandes estudos caso-controle realizados na Europa e na América Latina, com 3,1% dos casos positivos para DNA do HPV 16 E7. KREIMER et al. (2005) examinaram estudos de várias regiões geográficas e encontraram prevalência média de aproximadamente 26% para a detecção de DNA do HPV em pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Como assinalaram HERRERO et al. (2003) e RIBEIRO et al. (2011), uma possível explicação da baixa prevalência nos estudos realizados é a pequena porcentagem de pacientes que não fumavam ou bebiam, condições que podem estar relacionados com a presença do HPV.

Neste estudo, aproximadamente 88% dos casos tiveram resposta sorológica às proteínas do HPV, sendo que 65,6% do total de casos apresentaram resposta sorológica às proteínas do HPV 16. A prevalência foi de 7,2% para HPV 16 E6 e 27,5% para HPV 16 E7. ZUMBACH et al. (2000) encontraram prevalência de 10,9% para sorologia para HPV 16 E6 e 6,5% para sorologia positiva para HPV 16 E7. RUBENSTEIN et al. (2011) encontraram aproximadamente 20% de prevalência para anticorpos anti HPV 16 E6 em estudo com 109 pacientes com tumores de cabeça e pescoço nos Estados Unidos, resultado similar ao encontrado por SMITH et al. (2006) para soropositividade para HPV 16 E6. Algumas explicações têm sido feitas para valores tão discrepantes entre as prevalências encontradas, por exemplo, diferenças geográficas e hábitos em relação ao consumo de tabaco e álcool

que podem influenciar os valores de soropositividade. Embora existam diferenças, encontrou-se no presente estudo relação inversa entre sorologia para HPV 16 E6 e E7 e o consumo de tabaco, mas nenhuma correspondência foi observada com consumo de álcool.

A concordância entre a resposta sorológica às proteínas do HPV e a detecção de DNA do HPV no tecido tumoral foi baixa. Resposta sorológica às proteínas e DNA do HPV no tecido tumoral ambos negativos representaram 11,7% dos casos. Apenas em 3,2% dos casos a presença do DNA do HPV 16 no tecido tumoral correspondeu também à resposta sorológica às proteínas do HPV 16.

Pacientes maiores de 61 anos apresentaram menor risco para resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16. Também quem fumou no passado ou fumava na época da entrevista teve menor risco para resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16, porém não foi encontrada associação com consumo de álcool. Os resultados para idade encontram correspondência com o estudo de SMITH et al. (2010a), que detectaram associação entre a resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16 e pacientes com tumores de cabeça e pescoço de idades inferiores a 55 anos, entretanto, os autores não encontraram associação entre consumo de tabaco ou de álcool com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16.

Com base nos dados dos pacientes do Estudo Latinoamericano não se observou associação do número de parceiros sexuais e da prática do sexo oral com a presença de anticorpos anti HPV 16 E6, E7 e E6 ou E7.

Entretanto a prática de sexo oral aumentou o risco da resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16, conjuntamente, em aproximadamente quatro vezes. D'SOUZA et al. (2007) encontraram associação entre número de parceiros sexuais e presença de DNA do HPV. Hábitos sexuais foram também associados com risco de câncer de cabeça e pescoço em pacientes positivos para HPV 16 em estudo caso- controle (GILLISON et al., 2008).

Na subcoorte de casos com informação disponível de DNA do HPV no tecido tumoral, observou-se que pacientes com diagnóstico mais recente, do sexo feminino, com idade menor de 40 anos, com mais de oito anos de escolaridade, que não fumavam e não consumiam bebidas alcoólicas, apresentaram prevalência mais alta para todos os tipos de HPV. Estes resultados são similares aos obtidos por outros estudos (MCKAIG et al., 1998; D'SOUZA et al., 2007).

Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significantes nas curvas de sobrevida global para a resposta sorológica às proteínas do HPV, na análise individual por cada tipo de anticorpo foi observado que pacientes com resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16 mostraram maior sobrevida comparada com pacientes que não apresentaram resposta sorológica. Notoriamente, curva de sobrevida maior foi observada nos pacientes com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16. Resposta sorológica para outras proteínas (E2, E4, E7 e L1) do HPV não apresentaram curvas com diferenças estatisticamente significantes. SMITH et al. (2010a) encontraram maior sobrevida específica pela doença e sobrevida livre de recorrência nos pacientes com resposta sorológica às

proteínas E6 e E7 do HPV 16, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes.

Na análise utilizando o modelo de regressão univariada de Cox, no total de casos com tumores de cabeça e pescoço observou-se redução da mortalidade global para pacientes positivos para presença de DNA do HPV 16, mas esta redução não foi observada na sobrevida específica pela doença; analogamente ao encontrado por SMITH et al. (2010b) em estudo com 237 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, onde os HPV negativos tiveram 2,1 vezes o risco de morrer em relação aos pacientes HPV positivos. UKPO et al. (2011) também encontraram maior sobrevida global em pacientes positivos para HPV de alto risco (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 e 70) com HR estatisticamente significativo. Todavia, os valores de HR para sobrevida específica pela doença e sobrevida livre de doença, embora indicassem menor risco para pacientes HPV positivos, não foram estatisticamente significantes.

O efeito da resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 no conjunto de tumores de cabeça e pescoço ainda permaneceu estatisticamente significativo no modelo ajustado pelas variáveis: sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, estadiamento clínico do tumor e tratamento. Foi observada redução em 55% na mortalidade global na presença de resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16. RUBENSTEIN et al. (2011) também encontraram menor sobrevida para pacientes soronegativos para HPV 16 E6 na sobrevida global, específica pela doença e na recorrência.

Adicionalmente, encontraram menor sobrevida em pacientes soronegativos para HPV 16 E7.

Para a subcoorte do Estudo Latinoamericano não foi possível encontrar associação entre sobrevida global e presença do HPV, tanto por sorologia, quanto pelo DNA do HPV no tecido tumoral, ajustada pelas variáveis de hábitos sexuais (número de parceiros e prática de sexo oral). Mas, na sobrevida específica pela doença, observou-se que pacientes com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16, conjuntamente, apresentaram sobrevida específica mais longa que pacientes com resposta sorológica negativa.

A escolha do tratamento em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço depende principalmente da localização do tumor e estadiamento clínico, assim como das comorbidades presentes no indivíduo. Embora uma pequena parcela de pacientes não possuísse informações sobre tratamento realizado, foi possível observar que cirurgia e a combinação de cirurgia e radioterapia foram os tratamentos de eleição para a maioria dos pacientes. Somente nos pacientes com tumores de orofaringe e hipofaringe a radioterapia foi a primeira opção de tratamento. Alguns estudos indicaram que pacientes positivos para HPV têm melhor resposta quando submetidos à radioterapia ou à quimioterapia, provavelmente pelo aumento da sensibilidade, pois pacientes soropositivos seriam menos expostos ao tabaco (BUTZ et al., 1996; LINDEL et al., 2001; LINDQUIST et al., 2007). Neste estudo, somente 16,4% dos pacientes foram submetidos à quimioterapia, a maioria deles com tumores na região da orofaringe e

hipofaringe. Na análise conjunta de tratamento e resposta sorológica às proteínas do HPV 16 para os tumores de orofaringe não foi possível observar aumento da sobrevida em pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia, ou seja, independente do tratamento realizado, pacientes soropositivos para HPV 16 E6 apresentaram maior sobrevida. Em estudo recente realizado na Suécia, pacientes com tumores de tonsila e positivos para HPV, submetidos à radioterapia convencional, radioterapia acelerada e quimioterapia, não apresentaram diferenças entre as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença em relação aos tratamentos, embora tenha se observado tendência à sobrevida mais longa nos pacientes submetidos à quimioterapia (ATTNER et al., 2011).

A perda de seguimento dos casos neste estudo foi de 10,2%. As perdas foram consideradas como dados censurados e incluídos na análise. Embora sem informação sobre o status vital na data final de seguimento foi possível obter informações sobre o tempo de vida destes pacientes. A não inclusão das censuras na análise de sobrevida poderia levar a conclusões enviesadas (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

Não foi possível obter material do tecido tumoral para todos os casos. No Estudo Latinoamericano, amostras de tecido fresco foram obtidas como partes do protocolo do estudo caso-controle. No GENCAPO, cortes dos blocos de parafina foram usados para extração de DNA e posterior análise da presença do HPV. A técnica utilizada para ambos os grupos de pacientes foi PCR. Embora alguns estudos reportem melhor sensibilidade para amostras frescas comparadas aquelas de material parafinado, neste estudo

conseguiu-se detectar maior prevalência de HPV nos casos com material parafinado. Como reportado por TERMINE et al. (2008), os estudos baseados no uso do PCR revelam alta prevalência de HPV quando comparados com pesquisas que utilizaram hibridização in situ, especialmente no grupo de tumores de cavidade oral.

Contrariamente aos achados em outros estudos, não foi possível determinar associação entre a detecção do DNA do HPV nos tumores de cabeça e pescoço e a sobrevida dos pacientes; associação positiva somente foi encontrada nos tumores de hipofaringe. Ainda, no modelo de regressão de Cox ajustado observou-se maior sobrevida global e específica pela doença para os tumores orofaríngeos, mas os valores dos HR não foram estatisticamente significativos. Vários autores reportaram melhor prognóstico em pacientes com tumores orofaríngeos na presença de HPV, inclusive do tipo 16 (MELLIN et al., 2002; LINDQUIST et al., 2007; ANG et al., 2010; POSNER et al., 2011).

A técnica de sorologia para HPV ainda é utilizada de forma restrita. MANNARINI et al. (2009) assinalaram que a presença de anticorpos contra HPV deveria ser um marcador de detecção do vírus, obtido de forma mais fácil. SMITH et al. (2008) sugerem o uso da sorologia como forma de obter resultados clínicos e utilizá-lo como guia de tratamento, sem as restrições da obtenção de tecido tumoral nos pacientes. Este estudo é o primeiro a avaliar a presença de anticorpos para HPV com a sobrevida em uma ampla amostra de pacientes brasileiros com tumores de cabeça e pescoço. Avaliou-se somente o papel do HPV 16 com as principais oncoproteínas relacionadas

com invasão tumoral (E6 e E7), e outras proteínas do HPV 16 (L1, E1, E2 e E4).

Os resultados deste estudo sugerem: primeiro, mais alta prevalência de DNA do HPV entre mulheres, pessoas com menos de 40 anos, não fumantes e não consumidores de bebidas alcoólicas; segundo, melhor prognóstico entre pacientes com sorologia positiva para HPV 16 E6 no grupo de pacientes com tumores de cabeça e pescoço, independente da idade, sexo, escolaridade, consumo de tabaco e álcool, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

O papel das proteínas E6 e E7 para os HPV de alto risco é importante e está relacionada com a invasão tumoral e a replicação viral. Ainda não há explicações plausíveis sobre como os anticorpos para estas duas proteínas atuam nos indivíduos com tumores de cabeça e pescoço, embora haja algumas hipóteses para o câncer de colo de útero. MESCHÉDE et al. (1998) e STANLEY (2003) especularam que a invasão e o desenvolvimento vascular do tumor pode resultar na liberação das proteínas E6 e E7 a partir da massa tumoral como consequência da necrose, e sua exposição no sistema circulatório possa gerar a resposta humoral, isto é, a presença dos anticorpos. A relação com o melhor prognóstico talvez se explique pelas características deste grupo de pacientes com anticorpos positivos, não expostos aos fatores de risco conhecidos como tabaco e álcool. Ainda, o papel de outros biomarcadores como p53 e p16 poderiam também estar relacionados com a presença do HPV e aumento da sobrevida. Um provável efeito conjunto destes biomarcadores poderia estar relacionado com o

melhor prognóstico. A dificuldade para o uso destes marcadores é a não existência de valores específicos de *cutoff*, dependendo do pesquisador a escolha do valor de corte para considerar os positivos ou os negativos.

Em síntese, é necessário considerar não somente o papel da soropositividade para o HPV, mas também o efeito que outros biomarcadores que podem estar relacionados com melhor prognóstico no grupo de pacientes com tumores de cabeça e pescoço, e possam auxiliar o clínico na escolha do melhor tratamento para estes pacientes.

Os resultados desta pesquisa indicaram melhora considerável no prognóstico dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço na presença de resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV 16, confirmando os resultados de estudos realizados em outras populações. Há necessidade de estudos que esclareçam os mecanismos de ação do fenômeno encontrado. Desta forma, alternativas de tratamento poderão ser planejadas mais adequadamente.

7 CONCLUSÕES

- A prevalência de DNA do HPV no tecido tumoral dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço foi de 12,5%.
- A prevalência da resposta sorológica às proteínas do HPV foi de 88,2%, dos quais 74,4% (511/687) soropositivos para o HPV 16.
- A concordância entre os resultados do HPV DNA e a sorologia foi baixa e não estatisticamente significativa.
- Pacientes mais jovens (até 50 anos de idade), que não fumam e com tumores da região da orofaringe têm risco aumentado de serem soropositivos para HPV 16 E6.
- A prática de sexo oral evidenciou-se como associado para resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16.
- Pacientes diagnosticados entre 2003-2008, com mais de oito anos de escolaridade e que não consumiam bebidas alcoólicas foram associados com detecção do DNA do HPV.
- Pacientes com tumores de cabeça e pescoço com resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16 e resposta sorológica conjunta às proteínas E6 e E7 do HPV 16 apresentaram melhor prognóstico comparado aos pacientes com resposta negativa àquelas proteínas.

- Pacientes com tumores malignos de orofaringe com resposta sorológica às proteínas E6 e E7 do HPV apresentaram sobrevida mais longa comparada aos pacientes com resposta negativa àquelas proteínas.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen CT, Lewis JS Jr., El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010; 120:1756-1772.

Alvarez IA, Lazo PS, Gonzalez SR, Tapia JPR, Batalla FN, Nieto CS. Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas. *American Journal of Otolaryngology* 1997; 18:375-381.

Anderson KS, Wong J, D'Souza G, Riemer AB, Lorch J, Haddad R, Pai SI, Longtine J, McClean M, LaBaer J, Kelsey KT, Posner M. Serum antibodies to the HPV 16 proteome as biomarkers for head and neck cancer. *British Journal of Cancer* 2011; 104:1896-1905.

Andreotti M, Rodrigues AN, Cardoso LMN, Figueiredo RAO, Eluf-Neto J, Wünsch Filho V. Ocupação e câncer de cavidade oral e orofaringe. *Cadernos de Saúde Pública* 2006; 22:543-552.

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmong KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363:24-35.

Ansary-Moghaddam A, Huxley RR, Lam TH, Woodward M. The risk of upper aero digestive tract cancer associated with smoking with and without concurrent alcohol consumption. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2009; 76:392-403.

Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, Eisen EA, Peters ES, McClean MD, Kelsey KT. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV 16-associated head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99:1801-1810.

Attner P, Näsman A, Du J, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, Munck-Wikland E, Dalianis T, Marklund L. Survival in patients with human papillomavirus (HPV) positive tonsillar cancer in relation to treatment. *International Journal of Cancer* 2011. Doi: 10.1002/ijc.26490.

Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population. *Cancer* 2010; 116:2635-2644.

Baez A, Almodóvar JI, Cantor A, Celestin F, Cruz-Cruz L, Fonseca S. Trinidad-Pinedo J, Vega W. High frequency of HPV16-associated head and neck squamous cell carcinoma in the Puerto Rican population. *Head & Neck* 2004; 26:778-784.

Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2005; 11:5694-5699.

Bjørge T, Dillner J, Anttila T, Engeland A, Hakulinen T, Jellum E, Lehtinen M, Luostarinen T, Paavonen J, Pukkala E, Sapp M, Schiller J, Youngman L, Thoresen S. Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers. *British Medical Journal* 1997; 315:646-649.

Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2010; 31:1905-1912.

Boffetta P, Brennan P, Herrero R. *International study of environment, viruses and cancer of the oral cavity and the larynx: study protocol*. Lyon: IARC; 1998.

Boffetta P, Merletti F, Faggiano F, Migliaretti G, Ferro G, Zanetti R, Terracini B. Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy: a population-based study. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145:1100-1105.

Boyle P e Levin B (Eds): World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2008.

BRASIL. Ministério de Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

Butz K, Geisen C, Ullmann A, Spitkowsky D, Hoppe-Seyler F. Cellular responses of HPV-positive cancer cells to genotoxic anti-cancer agents: repression of E6/E7-oncogene expression and induction of apoptosis. *International Journal of Cancer* 1996; 15:506-513.

Capilla MV, Olid MNR, Gaya MVO, Botella CR, Ruiz VB. Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample (Spain). *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2007; 12:E518-E523.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT. *Análise de Sobrevida: Teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005.

Cattaruzza MS, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *European Journal of Cancer* 1996; 32B:293-305.

Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and –unrelated oral squamous cell carcinoma in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26:612-619.

Chen R, Sehr P, Waterboer T, Leivo I, Pawlita M, Vaheri A, Aaltonen LM. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43:1408-1410.

Chen SF, Yu FS, Chang YC, Fu E, Nieh S, Lin YS. Role of human papillomavirus infection in carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma with evidences of prognostic association. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2011; doi: 10.1111/j1600-0714.2011.01046.x.

Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, El-Naggar AK, Grimm EA. Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 1994; 120:743-748.

Clifford GM, Shin HR, Oh JK, Waterboer T, Ju YH, Vaccarella S, Quint W, Pawlita M, Franceschi S. Serologic response to oncogenic human papillomavirus types in male and female university students in Busan, South Korea. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007; 16:1874-1879.

Colosimo EA, Giolo SR. Análise de sobrevivência aplicada. 1ª Edição São Paulo: Edgard Blücher; 2006.

Corrêa GTB, Bandeira GA, Cavalcanti BG, Fraga CAC, Dos Santos EP, Silva TF, Gomez RS, Guimarães ALS, De Paula AMB. Association of -308 TNF- α promoter polymorphism with clinical aggressiveness in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2011; 47:888-894.

Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 1972; B34:187-220.

Curado MP e Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Current Opinion in Oncology* 2009; 21:194-200.

Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Björnestal L, Lindholm J, Munck-Wikland E, Auer G, Ried T, Dalianis T. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *International Journal of Cancer* 2003; 107:244-249.

Dahlstrom KP, Adler-Storthz K, Etzel CJ, Liu Z, Dillon L, El-Naggar AK, Spitz MR, Schiller JT, Wei Q, Stugis EM. Human Papillomavirus type 16 infection

and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: A matched pair analysis. *Clinical Cancer Research* 2003; 9:2620-2626.

Demokan S, Demir D, Suoglu Y, Kiyak E, Akar U, Dalay N. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer. *Pathology Oncology Research* 2005; 11:22-25.

Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, Andarraz E, Brennan P. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: A multicentric European study. *International Journal of Cancer* 2005; 117:992-995.

Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Seminars in Cancer Biology* 1999; 9:423-430.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356:1944-1956.

Eluf Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *British Journal of Cancer* 1994; 69:114-119.

Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100:261-269.

Faria PR, Cardoso SV, Nishioka AS, Silva SJ, Loyola AM. Clinical presentation of patients with oral squamous cell carcinoma when first seen by dentists or physicians in a teaching hospital in Brazil. *Clinical Oral Investigation* 2003; 7:46-51.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C e Parkin DM. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N°10* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em agosto de 2011.

Ferreira MBA, De Souza JA, Cohen EEW. Role of molecular markers in the management of head and neck cancers. *Current Opinion in Oncology* 2011; 23:259-264.

Franco EL, Dib LL, Pinto DS, Lombardo V, Contesini H. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993; 46:37-46.

Franco EL, Spence AR. Commentary: Smoking and human papillomavirus infection: the pursuit of credibility for an epidemiological association. *International Journal of Epidemiology* 2008; 37:547-548.

Gattás GJF, Carvalho MB, Siraque MS, Curioni OA, Kohler P, Eluf-Neto J, Wünsch-Filho V. Genetic polymorphisms of *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, and *GSTT1* associated with head and neck cancer. *Head & Neck* 2006; 28:819-826.

Geisler SA, Olshan AF, Cai J, Weissler M, Smith J, Bell D. Glutathione S-transferase polymorphisms and survival from head and neck cancer. *Head & Neck* 2005; 27:232-242.

Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a casual association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92:709-720.

Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100:407-420.

Haraf DJ, Nodzenski E, Brachman D, Mick R, Montag A, Graves D, Vokes EE, Weichselbaum RR. Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival. *Clinical Cancer Research* 1996; 2:755-762.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffeta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck

Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99:777-789.

Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernández L, Idris A, Sánchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJF, Meijer CJLM, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95:1772-1783.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3ª Edição Porto Alegre: Artmed; 2008.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Human Papillomaviruses. Lyon: IARC, 2007.

IARC A review of human carcinogens: biological agents / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100 B. Lyon: IARC, 2009.

Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma: multivariate analysis of prognosis factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncologica* 2003; 42:771-778.

Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, Nishimoto IN, Rocha R, Kowalski LP. High-risk human papillomavirus in

oral squamous cell carcinoma of young patients. *International Journal of Cancer* 2011. Doi: 10.1002/ijc.26185.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53:457-481.

Kimbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowly DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *Journal of National Cancer Institute* 1994; 86:494-499.

Kjaer SK, Chackerian B, Van den Brule AJC, Svare EI, Paull G, Walbomers JMM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy Dr, Meijer CLM, High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2001; 10:101-106.

Kleter B, Van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, Ter Schegget J, Lindeman J, Ter Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37:2508-2517.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14:467-475.

Kulkarni SS, Kulkarni SS, Priyanka PV, Kulkarni BB, Markande AR, Kadakol GS, Hiremath SV, Kaliwal S, Patil BR, Gai PB. Prevalence and distribution of high risk human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in carcinoma of cervix, saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and in the general population in Karnataka, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2011; 12:645-648.

Lassaletta L, García-Pallarés M, Morera E, Bernáldez R, Gavilan J. T3 glottic cancer: oncologic results and prognosis factors. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2001; 124:556-560.

Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92:805-813.

Lindquist D, Romanitan M, Hammarstedt, Näsman A, Dahlstrand H, Lindholm J, Onelöv L, Ramquist T, Ye W, Munck-Wikland E, Dalianis T. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Molecular Oncology* 2007; 1:350-355.

Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L, Wünsch-Filho V, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Castellsague X, Zhang ZF, Smith E, Fernandez L, Matos E, Franceschi S, Fabianova E, Rudnai P, Purdue MP, Mates D, Wei Q, Herrero R, Kelsey K, Morgenstern H, Shangina O, Koifman S, Lissowska J, Levi F, Daudt AW, Eluf Neto J, Chen

C, Lazarus P, Winn DM, Schwartz SM, Boffetta P, Brennan P, Menezes A, La Vecchia C, McClean M, Talamini R, Rajkumar T, Hayes RB, Hashibe M. An examination of male and female odds ratio by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22:1217-1231.

Mannarini L, Kratochvil V, Calabrese L, Silva LG, Morbini P, Betka J, Benazzo M. Human papilloma virus (HPV) in head and neck region: review of literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2009; 29:119-126.

Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, Pacheco C, Marroquin A, De la Torre C, Selman M, Gariglio P. Detection of Human Papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clinical Cancer Research* 2006; 12:6946-6951.

Marchioni DM, Fisberg RM, Góis-Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, Abrahão M, Latorre MR, Eluf Neto J, Wünsch-Filho V. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública* 2007; 41:19-26.

Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, Sousa SOM. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *Journal of Oral Science* 2010; 52:267-273.

Marques LA, Eluf-Neto J, Figueiredo RA, Góis-Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, Abrahão M, Wünsch-Filho V. Oral health, hygiene practices and oral cancer. *Revista de Saúde Pública* 2008; 42:471-479.

McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head & Neck* 1998; 250-265.

Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer – Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *Clinical Otolaryngology* 2011; 36:65-68.

Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, Dalianis T. Human papillomavirus type 16 is episomal and high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *International Journal of Cancer* 2002; 102:152-158.

Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *International Journal of Epidemiology* 2004; 33:799-806.

Meschede W, Zumbach K, Braspenning J, Scheffner M, Benitez-Bribiesca L, Luande J, Gissmann L, Pawlita M. Antibodies against early proteins of human papillomaviruses as diagnostic markers for invasive cervical cancer. *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36:475-480.

Michael KM, Waterboer T, Sehr P, Rother A, Reidel U, Boeing H, Bravo IG, Schlehofer J, Gärtner BC, Pawlita M. Seroprevalence of 34 human papillomavirus types in the German general population. *PLoS Pathogens* 2008; 4(6):e1000091.

Miguel REV, Villa LL, Cordeiro AC, Prado JCM, Sobrinho JSP, Kowalski LP. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high

incidence of head and neck cancer. *The American Journal of Surgery* 1998, 176:428-429.

Muñoz N, Bosch FX, Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:518-527.

Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma?. *International Journal of Cancer* 2009; 125:362-366.

Nishizawa R, Nagata M, Noman AA, Kitamura N, Fujita H, Hoshim H, Kubota T, Itagaki M, Shingaki S, Ohnishi M, Kurita H, Katsura K, Saito C, Yoshie H, Takagi R. The 2G allele of promoter region of Matrix metalloproteinase-1 as an essential pre-condition for the early onset of oral squamous cell carcinoma. *BioMed Central Cancer* 2007; 7:187-195.

Norrild B (Ed). Human Papillomavirus gene regulation and transformation. 1^a Edição Dinamarca: Transworld Research Network, 2007.

Olshan AF, Weissler MC, Watson MA, Bell DA. GSTM1, GSTT1, GSTP1, CYP1A1, and NAT1 polymorphisms, tobacco use, and the risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000; 9:185-191.

Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer: an association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997; 79:595-604.

Pintos J, Franco EL, Black MJ, Bergeron J, Arella M. Human Papillomavirus and prognoses of patients with cancer of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1999; 85:1903-1909.

Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Schumaker LM, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Annals of Oncology* 2011; 22:1071-1077.

Ragin CCR e Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2007; 121; 1813-1820.

Ramirez-Salazar E, Centeno F, Nieto K, Valencia-Hernández A, Salcedo M, Garrido E. HPV 16 E2 could act as down-regulator in cellular genes implicated in apoptosis, proliferation and cell differentiation. *Virology Journal* 2011; 8:247. Doi: 10.1186/1743-422X-8-247.

Rautava J, Syrjänen S. Human papillomavirus infections in the oral mucosa. *The Journal of the American Dental Association* 2011; 142:905-914.

Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, Wünsch-Filho V, Curado MP, Shangina O, Zaridze D, Szeszenia-Dawbroska N,

Lissowska J, Daudt A, Menezes A, Bencko V, Mates D, Fernandez L, Fabianova E, Gheit T, Tommasino M, Boffetta P, Brennan P e Waterboer T. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *International Journal of Epidemiology* 2011; 40:489-502.

Rotnáglová E, Tachezy R, Saláková M, Procházka B, Košl'abová E, Veselá E, Ludvíkivá V, Hamšíková E, Klozar J. HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers. *International Journal of Cancer* 2011; 129:101-110.

Rubenstein LM, Smith EM, Pawlita M, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Human papilomavírus serologic follow-up response and relationship to survival in head and neck cancer: a case-comparison study. *Infectious Agents and Cancer* 2011; 6:9. Doi: 10.1186/1750-9378-6-9.

Sartor SG, Eluf-Neto J, Travier N, Wünsch Filho V, Arcuri ASA, Kowalski LP, Boffetta P. Riscos ocupacionais para o câncer de laringe: um estudo caso-controle. *Cadernos de Saúde Pública* 2007; 23:1473-1481.

Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2003; 31:14-19.

Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Strujik L, van Doorn LJ, Quint W, Albashiti B, Ibrahim M, Kato I. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer-registry based study. *International Journal of Cancer* 2011; doi: 10.1002/ijc.26500.

Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Turek LP, Hamsikova E. Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *International Journal of Cancer* 2006; 120:825-832.

Smith EL, Rubenstein LM, Ritchie JM, Lee JH, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Does pretreatment seropositivity to human papillomavirus have prognostic significance for head and neck cancers?. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17:2087-2096.

Smith EM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Risk factors and survival by HPV-16 E6 and E7 antibody status in human papillomavirus positive head and neck cancer. *International Journal of Cancer* 2010a; 127:111-117.

Smith EM, Rubenstein LM, Hoffman H, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus, p16 and p53 expression associated with survival of head and neck cancer. *Infectious Agents and Cancer* 2010b; 5:4. Doi: 10.1186/1750-9378-5-4.

Souto R, Falhari JPB, Da Cruz AD. O Papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51:155-160.

Stanley M. Antibody reactivity to HPV E6 and E7 oncoproteins and early diagnosis of invasive cervical cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188:3-4.

Sturgis EM e Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: An emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers?. *Cancer* 2007; 110:1429-1435.

Sudhoff HH, Schwarze HP, Winder D, Steinstraesser L, Görner M, Stanley M e Goon PKC. Evidence for a causal association for HPV in head and neck cancers. *European Archives of Otorhinolaryngology* 2011; 268:1541-1547.

Sun Y, Hildesheim A, Brinton LA, Nasca PC, Trimble CL, Kurman RJ, Viscidi RP, Shah KV. Human papillomaviruses-specific serologic response in vulvar neoplasia. *Gynecologic Oncology* 1996; 63:200-203.

Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *International Journal of Oral Surgery* 1983; 12:418-424.

Szládek G, Juhász A, Kardos G, Szoke K, Major T, Sziklai I, Tar I, Márton I, Kónya J, Gergely L, Szarka K. High co-prevalence of genogroup 1 TT virus and human papillomavirus is associated with poor clinical outcome of laryngeal carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58:402-405.

Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Muzio LL, Campisi G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Annals of Oncology* 2008; 19:1681-1690.

Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F, Barillot I, Truc G, Peignaux K, Horiot JC, Maingon P. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. *Cancer Radiothérapie* 2004; 8:288-296.

Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M, Dikkers FG, Rinaldo A, FRCSEd ad hominem, FRCS ad aundem, FRCS Glasg, Takes RP, Olofsson J, Ferlito A, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head & Neck* 2011; 33:581-586.

Ukpo OC, Flanagan JJ, Ma XJ, Luo Y, Thorstad WL, Lewis JS. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p16 expression and patient outcomes in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *American Journal Surgical Pathology* 2011; 35:1343-1350.

Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, Smith JS, Lazcano-Ponce E, Sukvirach S, Shin HR, Sanjosé S, Molano M, Matos E, Ferreccio C, Anh PTH, Thomas JO, Meijer CJLM, IARC HPV Prevalence Survey Study Group. Sexual behavior, condom use, and Human Papillomavirus: pooled analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; 15:326-333.

Vairaktaris E, Vassiliou S, Nkenke E, Serefoglou Z, Derka S, Tsigris C, Vylliotis A, Yapijakis C, Neukam FW, Patsouris E. A metalloproteinase-9 polymorphism with affects its expression is associated with increased risk for

oral squamous cell carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34:450-455.

Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Crespo MAJ, Barros-Dios JM. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in Spanish male population. *Cancer Letters* 2010; 288:28-35.

Villa LL. HPV prophylactic vaccination: The first years and what to expect from now. *Cancer Letters* 2011; 305:106-112.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 1999; 189:12-19.

Waterboer T, Sehr P, Michael KM, Franceschi S, Nieland JD, Joos TO, Templin MF, Pawlita M. Multiplex human papillomavirus serology based on in situ-purified glutathione s-transferase fusion proteins. *Clinical Chemistry* 2005; 51:1845-1853.

Waterboer T, Sehr P, Pawlita M. Suppression of non-specific binding in serological Luminex assays. *Journal of Immunological Methods* 2006; 309:200-204.

Wünsch Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncology* 2002; 38:737-746.

Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Lotufo PA, da Silva Jr WA, Zago MA. Epidemiological studies in the information and genomics era: experience of

the Clinical Genome of Cancer Project in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006; 39:545-53.

Zhang ZJ, Hao K, Shi R, Zhao G, Jiang GX, Song Y, Xu X, Ma J. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and glutathione S-transferase T1 (GSTT1) null polymorphisms, smoking, and their interaction in oral cancer: a HuGE review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 2011; 173:847-857.

Zumbach K, Hoffmann M, Kahn T, Bosch F, Gottschlich S, Görögh T, Rudert H e Pawlita M. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in patients with head-and-neck squamous-cell carcinoma. *International Journal of Cancer* 2000; 85:815-818.

Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2:342-350.

Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kelekis N, Kouloulis V. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head & Neck Oncology* 2011; 3:2. Doi:10.1186/1758-3284-3-2.

9 ANEXOS

ANEXO 1

Questionário do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças
da Cavidade Oral e Laringe

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CAVIDADE ORAL E LARINGE

QUESTIONÁRIO SOBRE HÁBITOS DE VIDA

1. Número de identificação

083 - [][][][][]

N° do participante

Nome do paciente.....
Endereço.....
.....
.....
Telefone.....

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CAVIDADE ORAL E LARINGE

Número de identificação: 083 - |_|_|_|_|
País/Centro N° de participante

A1 Estado: (1) Caso (2) Controle |_|

N° do registro médico ou prontuário: _____

A2 Iniciais (sobrenome-nome) |_|_|

A3 Hospital (CL) |_|_|

A4 Departamento |_|_|

(1) Clínica médica

(8) Odontologia

(2) Cirurgia

(9) Radioterapia

(3) Gin/Obst

(10) Oncologia

(4) Ortopedia

(11) Ambulatório

(5) Otorrinol.

(12) Outro: _____

(6) Dermatologia

(especificar)

(7) Oftalmologia

A5 Diagnóstico principal da baixa hospitalar |_|_|_| - |_|

(em caso de pacientes ambulatoriais apenas com suspeita de câncer = 8888)

(CID – 10)

A6 Data de admissão hospitalar (ou consulta) |_|_| - |_|_| - |_|_|

Dia / mês / ano

A7 Entrevistador (CL) |_|

Bom dia Sr. (a)

Meu nome é

Nós estamos realizando um estudo para saber se certos hábitos das pessoas estão relacionados com algumas doenças.

Vou lhe fazer algumas perguntas e anotar as respostas neste questionário.

Tudo que for dito será confidencial.

Se o (a) Sr. (a) não entender qualquer uma das questões, peça para eu lhe explicar.

Além desse questionário, vamos passar uma escova de dentes na sua boca para coletar células e retirar uma amostra de sangue (alguém do laboratório fará a coleta do sangue).

Podemos começar?

Será que o (a) Sr. (a) poderia assinar essa folha de consentimento?

INFORMAÇÕES GERAIS

B1 Data da entrevista - -
Dia / mês / ano

B2 Início da entrevista
Hora / min

B3 Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

B4 Qual é a sua idade (anos completos)?

B5 Data de nascimento - -
Dia / mês / ano

B5a Raça

(1) Branco (2) Mulato (3) Negro (4) Índio (5) Oriental

*O Sr. (a) já fez algum tratamento para esta doença atual? (A doença que o (a) trouxe ao hospital agora)

Não Sim

Se *sim*, qual?

B6 Qual a cidade onde o (a) Sr. (a) mora (CL)

B7 Há quanto tempo o (a) Sr. (a) mora nessa cidade?
(Se **menos de um ano**, codifique como 00)

B8 Se o (a) Sr. (a) está vivendo há menos de 1 ano nessa cidade, onde o Sr. (a) morava antes? (CL)

B9 Em que cidade o (a) Sr. (a) nasceu (CL)?

B10 O (a) Sr. (a) frequentou a escola? (1) sim (2) não
Se *não* vá para **C1**

B11 Qual o último ano (série) completo que o (a) Sr. (a) terminou na escola?
.....ano.....

B12 Até que grau o (a) Sr. (a) estudou? (CL) grau

HÁBITO DE FUMAR

C1 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou em média 1 cigarro ou charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

(Se *parou nos últimos 12 meses*, assinalar (1))

(1) sim, ainda fuma (2) nunca fumou (3) somente no passado

(Se *nunca fumou*, vá para C5)

Por favor, descreva os períodos de sua vida em que o (a) Sr. (a) fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes sobre o fumo. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cada cigarro. Ignore mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: evite superposição de anos para o mesmo tipo de cigarro, por exemplo: 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

C2 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou “cigarro”? (Se *não*, vá para C3)

Cigarro (a)	Idade de início	Idade que parou	Tipo tabaco (b)	Tipo de cigarro (c)	Marca	Nº por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(a) (1) sim (2) não

(b) Perguntando somente na Argentina

(c) (1) manufaturado, com filtro (2) manufaturado, sem filtro
(3) enroladinho de papel (4) enroladinho de palha (9) não sabe

C3 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou charuto? (Se *não*, vá para C4)

Charuto (a)	Idade de início	Idade que parou	Marca (c)	Nº por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(a) (1) sim (2) não

C4 O(a) Sr. (a) fuma ou já fumou cachimbo? (Se *não*, vá para **C5**)

Cachimbo (a)	Idade de início	Idade que parou	Marca (c)	N° de vezes que enche cachimbo por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(a) (1) sim (2) não

C5 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou maconha (marijuana), pelo menos uma vez por semana e pelo menos por 6 meses? (Se *não*, vá para **C6**)

Maconha (a)	Idade de Início	Idade que parou	N° de vezes por semana
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(a) (1) sim (2) não

AS QUESTÕES C6 – C9 SÃO SOMENTE PARA NÃO FUMANTES

C6 O (a) Sr. (a) esteve casado (ou vivendo junto) com um(a) fumante?
(1) sim (2) não (Se *não*, vá pra **C8**)

C7 Descreva o hábito do fumo de seu (sua) esposo(a) na sua presença:

Sua idade quando esposo(a) iniciou	Sua idade quando esposo(a) parou	N° de horas/dia que estava exposto	N° de horas que fumava em sua presença	
			Durante a semana	Fim de semana
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

C8 O (a) Sr. (a) trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumassem?
(1) sim (2) não (Se *não*, vá para **D1**)

C9 Descreva os períodos durante os quais o (a) Sr. (a) trabalhou com fumantes:

Sua idade quando iniciou	Sua idade quando parou	N° de horas/dia que estava exposto	Nível de fumaça*
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* (1) muita (2) pouca (9) não lembra

HÁBITOS ALIMENTARES

Antes do(a) Sr. (a) ficar doente, qual era a frequência com que o (a) Sr. (a) comia os seguintes alimentos e bebidas? Alguns alimentos apenas da época de colheita serão especificados.

Menos de 1 vez/sem = 98

não consome = 00

	Porção	Alimento	Vezes/sem
D1	1 copo (200ml)	Leite	[][]
D2	1 pote (125g)	Iogurte	[][]
D3	1 c. chá	Manteiga	[][]
D4	50g ou 1 pãozinho [][]	Pão	
D5	4 c. de sopa cheias [][]	Macarrão ou arroz	
D6	100g ou 1 prato fundo cheio	Pratos a base de milho (polenta, creme de milho...)	[][]
D7	1 pedaço médio	Mandioca, Aipim	[][]
D8	40g ou 4 c. sopa cheias	Farinha de mandioca	[][]
D9	80g ou 1 pedaço médio	Carne de boi	[][]
D10	100g ou 1 pedaço médio	Carne de porco	[][]
D11	160g ou 1 pedaço médio	Galinha ou frango	[][]
D12	80g ou 1 pedaço médio	Outras carnes (carneiro, etc.)	[][]
D13	150g ou 1 pedaço médio	Peixe	[][]
D14	2 fatias presunto; 4 de salame 2 salsichas	Presunto, salame, salsicha	[][]
D15	1 unidade	Ovo	[][]
D16	50g ou 2 fatias médias	Queijo	[][]
D17	1 unidade média	Batata	[][]
D18	50g ou 1 prato de sobremesa	Vegetais crus e salada	[][]
D19	50g ou 1 prato de sobremesa	Brócolis, repolho, couve de Bruxelas	[][]
D20	1 média	Cenoura	[][]
D21	1 pequeno	Tomate	[][]
D22	4 c. sopa cheias	Grãos: feijão, lentilha, ervilha	[][]
D23	50g ou 1 prato de sobremesa	Em resumo, quantas vezes come uma porção de qualquer tipo de vegetal por semana, exceto batata?	[][]
D24	1 copo ou 200ml	Suco de frutas	[][]
D25	1 média	Maça ou pêra	[][]
D26	1 média	Frutas cítricas (laranja, lima...)	[][]
D27	1 média	Banana	[][]
D28	1 média	Em resumo, quantas vezes come qualquer fruta fresca por semana?	[][]
D29	1 fatia ou taça	Bolo ou doces (sobremesas)	[][]

Qual o tipo de gordura que o(a) Sr(a) “**mais usa**”:

D30 Para temperar os vegetais?

D31 Para cozinhar?

(1) azeite de oliva	(5) margarina	(9) girassol	(12) banha de porco
(2) azeite dendê	(6) não usa gordura	(10) óleo de soja	(13) outra gordura
(3) azeite de côco	(7) óleo de uva	(11) outro óleo de semente	(99) não sabe
(4) manteiga	(8) óleo milho		

D32 Com que frequência o (a) Sr. (a) come carne?

Tipo de Carne	N° de vezes por semana	
	Antes de adoecer	Aos 30 anos
Carne salgada (sal grosso)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Carne seca ou charque	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Outras carnes	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Churrasco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

D33 Nos últimos dois anos o Sr. (a) tem tomado vitaminas (remédios)?
 (1) Sim (2) Não (9) Não sabe

Se **não**, pule para o **D36**

D34 Com que frequência o (a) Sr. (a) toma estas vitaminas?

- (1) Diariamente (3) Uma vez por mês
 (2) Uma vez por semana (4) Ocasionalmente
 (5) Nunca

D35 Quando adulto (≥ 18 anos), com que idade o (a) Sr. (a) começou a tomar vitaminas?
 _____ anos

D36 Qual seu peso há dois anos? _____ kg

D37 Qual era seu peso aos 30 anos? _____ kg

D38 O Sr(a) usa fogão de lenha para cozinhar alimentos atualmente?
 Sim Não Anos de uso _____

D39 No passado (durante a infância, adolescência e adulto jovem), usava-se fogão de lenha para cozinhar alimentos na sua casa?
 Sim Não Anos de uso _____

HÁBITOS DE BEBIDA

E1 O (a) Sr. (a) já bebeu bebidas de álcool pelo menos 1 vez por mês?

Se parou nos últimos 12 meses, a resposta é (1) sim, ainda bebe.

(1) sim, ainda bebe

(2) nunca

(3) só no passado

Se **nunca**, pule para **E7**.

E2 Quando é que o (a) Sr. (a) bebe (bebia)?

(1) nas refeições

(2) entre as refeições

(3) ambos

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o (a) Sr. (a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

Atenção: Evite sobrepor aos anos de consumo de uma mesma bebida. Por exemplo, escreva 30-40 e 41-45, e não 30-40 e 40-45. Perguntar separadamente sobre cada bebida.

Unidade (a)

(1) Copo pequeno – 50 ml

(2) Copo médio – 100 ml

(3) Copo grande – 250 ml

(4) ½ ou pequena garrafa – 330 ml

(5) Garrafa – 700 – 750 ml

(6) Garrafa – 1 L

Por (b)

(1) Dia

(2) Semana

(3) Mês

E3 Cerveja	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades consome	Por (b)
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

E4 Vinho	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades consome	Por (b)
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

E5	Aperitivo (cachaça, uísque, vodka, rum, etc.) (>35°)	Idade início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas consome	Por (b)
<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

E6	Licores (<35°)	Idade início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas consome	Por (b)
<input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

CHIMARRÃO

E7 O (a) Sr. (a) tomava ou toma chimarrão habitualmente?

Se ***parou nos últimos 12 meses***, a resposta é **(1)** sim, ainda toma.
 (1) sim, ainda (2) nunca (3) só no passado
 Se ***nunca***, pule para a **F1**

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o (a) Sr. (a) consumia mate. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano).

Atenção: evite sobrepor os anos. Por exemplo, escreva 30-40 e 41-45, e não 30-40 e 40-45.

E8	Idade de início	Idade que parou	Quantidade de água por dia (mililitros)
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

E9 A que temperatura o(a) Sr(a) costuma ou costumava tomar o mate?

(1) frio (2) morno (3) quente (4) muito quente

HÁBITOS SEXUAIS

- F1** O (a) Sr. (a) já esteve casado(a) ou vivendo junto com alguém?
(1) sim (2) não
Se **não**, pule para **F7**
- F2** O (a) Sr. (a) ainda é casado(a) ou vive como se fosse casado?
(1) sim (2) separado ou divorciado (3) viúvo
- F3** Quantas vezes o (a) Sr. (a) já esteve casado(a) ou vivendo como casado?
- F4** Quantos anos o (a) Sr. (a) tinha pela primeira vez que casou ou viveu como casado?
.....
- F5** Até que ano sua(seu) última(o) esposa(o) frequentou a escola?
__ ano __ grau
- F6** Qual é ou foi o trabalho mais longo da(o) sua(seu) última(o) esposa(o)? ..
Especificar: _____
- F7** No total, quantos filhos o (a) Sr. (a) teve?
- F8** No total, quantos parceiros sexuais o (a) Sr. (a) já teve?
(regulares e casuais)
- F9** Se difícil de responder
(1) 2-5 (4) 21-50
(2) 6-10 (5) 51-100
(3) 11-20 (6) Mais de 100

PERGUNTAR F10 E F11 SÓ PARA HOMENS

- F10** Destas parceiras, quantas eram prostitutas?
- F11** Se difícil de responder
(1) 2-5 (4) 21-50
(2) 6-10 (5) 51-100
(3) 11-20 (6) Mais de 100

PERGUNTAR PARA TODOS

- F12** O (a) Sr. (a) já fez sexo colocando sua boca nos genitais do(a) parceira(a)?
(1) sim (2) não
- F13** Com que frequência?
(1) ocasionalmente (2) frequentemente (3) quase sempre

HISTÓRIA DE DOENÇAS

G1 O (a) Sr. (a) já teve verrugas na pele? ☐☐
(1) sim (2) não (9) não sei Se *não*, pule para **G6**

Se a resposta for *sim*, onde? (1) sim (2) não

G2 Mãos ☐☐

G3 Pés ☐☐

G4 Cabeça e pescoço ☐☐

G5 Outros lugares? (especifique) ☐☐

G6 O (a) Sr. (a) já teve sapinho (Monília, Candida Albicans)? ☐☐

1) sim (2) não (9) não sei Se *não*, pule para **G10**

Se a resposta for *sim*, onde? (1) sim (2) não

G7 Genital (nas partes) ☐☐

G8 Boca ☐☐

G9 Outros lugares? (especifique) ☐☐

G10 O (a) Sr. (a) já teve lesões de herpes (boqueira)? ☐☐

(1) sim (2) não (9) não sei

Se *não*, pule para **G14**

Se a resposta for *sim*, onde? (1) sim (2) não

G11 Lábio ☐☐

G12 Genital (nas partes) ☐☐

G13 Outros lugares? (especifique) ☐☐

G14 O (a) Sr. (a) já teve alguma doença venérea (pegada, sexualmente transmissível)?

..... ☐☐

(1) sim (2) não (9) não sei

Se *não*, pule para **G19**

Se a resposta for *sim*, onde? (1) sim (2) não (9) não sei

G15 Sífilis-cancro ☐☐

G16 Gonorréia-corrimento ☐☐

G17 Condiloma-verrugas ☐☐

G18 HIV-AIDS ☐☐

O (a) Sr. (a) já teve algum problema com a voz (rouquidão, por exemplo) que tenha feito o (a) Sr. (a) procurar o médico? ☐

(1) sim (2) não

Se *não*, pule para a **H1**

Se *sim*, quais?

- G19** Laringite aguda obstrutiva (crupe) ☐
- G20** Laringite crônica ☐
- G21** Pólipo de corda vocal ou de laringe ☐
- G22** Nódulo de corda vocal ☐
- G23** Edema ou estenose de laringe ☐
- G24** Abscesso ou granuloma de cordas ☐
- G25** Abscesso de retrofaringe ou parafaringe ☐
- G26** Outras: ☐

HISTÓRIA DE CÂNCER NA FAMÍLIA

Eu agora vou perguntar sobre seus familiares em 1° grau e esposo(a) ou companheiro(a).

- H1** Quantos irmãos o (a) Sr. (a) teve? ☐☐
- H2** Quantas irmãs o (a) Sr. (a) teve? ☐☐
- H3** Quantas filhas o (a) Sr. (a) teve? ☐☐
- H4** Quantos filhos o (a) Sr. (a) teve? ☐☐
- H5** Quantas(os) companheiras(os) o (a) Sr. (a) teve? ☐☐

Vamos falar sobre sua mãe/pai/irmã/irmão/filha/filho/esposa(o) ou companheira(o)

RESPONDER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS NA PRÓXIMA PÁGINA!

- H6** Ele (ela) ainda vive?
Se *sim*, quantos anos ele(ela) tem?
Se *não*, quantos anos ele(ela) tinha quando faleceu?
- H7** Ele(ele) teve algum tumor maligno?
Se *sim*, qual? Com que idade ele(ela) estava?

Tipo de familiar: (um familiar por linha)

(1) Mãe (3) irmã (5) filha (7) companheiro(a)

(2) pai (4) irmão (6) filho (8) próprio(a) paciente

Idade ao diagn.	Tipo de familiar	Vivo (1)	Morto (2)	Idade morte	Tumor	(1) Sim	Tipo do tumor
				Idade atual (se vivo)		(9) IGN	(2) Não
<u>01</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>02</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>03</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>04</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>05</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>06</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>07</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>08</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>09</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>10</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>11</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>12</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>13</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>14</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>15</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>16</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>17</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>18</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>19</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>20</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>21</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>22</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>23</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>24</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>25</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>26</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>27</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]
<u>28</u>	[]	[]	[]	-----	[]	CID[][][]-[][]	[][]

SAÚDE DA BOCA

- I1** Com que frequência o (a) Sr. (a) escova seus dentes? ☐☐
(0) nunca (5) 2 vezes ao dia
(1) < uma vez por semana (6) 3 vezes ao dia
(2) 1-2 vezes por semana (7) > 3 vezes ao dia
(3) um dia sim, outro não (8) não se aplica (**ir para I5**)
(4) uma vez ao dia
- I2** O que o (a) Sr. (a) usa para limpar seus dentes? ☐☐
(1) escova dental (6) mais de uma resposta
(2) dedo
(3) palito
(4) fio dental
(5) outros _____ (especifique)
- I3** O que o (a) Sr. (a) usa junto com a escova dental? ☐☐
(1) nada
(2) pasta dental
(3) outros _____ (especifique)
- I4** Suas gengivas sangram quando o (a) Sr. (a) escova os dentes? ☐☐
(1) não (2) às vezes (3) sempre ou quase sempre
- I5** Com que frequência o (a) Sr. (a) faz bochechos com antisépticos? ☐☐
(0) nunca (5) 2 vezes ao dia
(1) < uma vez por semana (6) 3 vezes ao dia
(2) 1-2 vezes por semana (7) > 3 vezes ao dia
(3) um dia sim, outro não
(4) uma vez ao dia
- I6** O (a) Sr. (a) usa dentadura ou ponte? ☐☐
(1) sim (2) não Se **não**, pule para **I9**
- I7** É dentadura total (superior ou inferior)? ☐☐
(1) sim (2) não
- I8** Com que idade o (a) Sr. (a) começou a usar dentadura? ☐☐☐☐
- I9** Durante os últimos 20 anos, com que frequência o (a) Sr. (a) tem ido ao dentista?
..... ☐☐
(1) todo ano (3) > cada 5 anos
(2) a cada 2-5 anos (4) nunca
- I10** Antes da doença atual, o (a) Sr. (a) já fez alguma biópsia na sua boca ou laringe?
..... ☐☐
(1) sim (2) não Se **não**, pule para **J11**
- I11** De que tipo?
(1) Boca (oral) (2) Laringe ☐☐
- I12** Com que idade? ☐☐☐☐
- I13** O que mostrou? (1) normal (2) anormal (3) câncer (4) não sabe ☐☐

HISTÓRIA OCUPACIONAL

Por favor, relate todos os trabalhos que o (a) Sr. (a) já teve. Pense nas principais mudanças no seu trabalho, dentro da mesma companhia, como trabalhos separados. Ignore trabalhos que o (a) Sr. (a) teve por menos de 12 meses. Inclua todos os períodos de desemprego se eles duraram pelo menos 12 meses. Inclua trabalhos informais.

J1 TRABALHO Nº1 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 2, anote a razão:

.....

J2 TRABALHO Nº2 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 3, anote a razão:

.....

J3 TRABALHO Nº3 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 4, anote a razão:

.....

J4 TRABALHO N°4 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 5, anote a razão:.....
.....**J5** TRABALHO N°5 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 6, anote a razão:.....
.....**J6** TRABALHO N°6 do: ano19[][] ao: ano 19[][]

dos: idade [][] aos: idade [][]

Ocupação / Cargo [][][][][]

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção [][][][][]

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 7, anote a razão:.....
.....

J7 TRABALHO N°7 do: ano19 ao: ano 19dos: idade aos: idade Ocupação / Cargo

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção **Se há um período sem ocupação antes do trabalho 8, anote a razão:**.....
.....J8 TRABALHO N°8 do: ano19 ao: ano 19dos: idade aos: idade Ocupação / Cargo

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção **Atenção:** Se houver mais que 8 trabalhos use mais folhas. (Folha complementar)

O entrevistador deve checar se algum dos trabalhos acima relatados necessita o questionário especializado.

Preencher o questionário ocupacional geral para cada um dos trabalhos listados acima. Preencher o questionário especializado sempre que necessário.

Durante qualquer trabalho que o (a) Sr. (a) tenha tido, necessitou parar de trabalhar por um período maior do que 1 ano por motivo de doença?

Sim Não Se *sim*, em qual trabalho?Trabalho n° Quando? do ano 19 ao ano

TRABALHOS EXTRAORDINÁRIOS

Nota para o entrevistador: Após obter a história ocupacional completa, pergunte ao entrevistado se teve e quando trabalhos extra ou não oficiais pelos quais recebia pagamento e que envolviam alguma das seguintes tarefas. Se possível complete o questionário geral para estes trabalhos (mas não o questionário especializado).

	Sim	Não	de 19__ até 19__ h/sem
CONSTRUÇÃO	[][]	[][]	[][][][]

O que fazia? _____

PINTURA	[][]	[][]	[][][][]
---------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

SOLDA	[][]	[][]	[][][][]
-------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

TRABALHO COM MADEIRA	[][]	[][]	[][][][]
----------------------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

AGRICULTURA	[][]	[][]	[][][][]
-------------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

CRIAÇÃO DE ANIMAIS	[][]	[][]	[][][][]
--------------------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

COZINHAVA	[][]	[][]	[][][][]
-----------	--------	--------	--------------

O que fazia? _____

LISTA DE TRABALHOS QUE REQUEREM QUESTIONÁRIO ESPECIALIZADO

		Questionário especializado	Número do trabalho
SQ. 1	Trabalhador na Indústria de Produção de Metais		
SQ. 2	Trabalhador na Produção de Coque		
SQ. 3	Trabalhador de Fundição		
SQ. 4	Trabalhador da Indústria e Vidro		
SQ. 5	Mecânico de Veículos a Motor		
SQ. 6	Trabalhador com Madeira		
SQ. 7	Pintor		
SQ. 8	Soldador		
SQ. 9	Trabalhador na Indústria Química		
SQ. 10	Trabalhador com Couro, Curtume		
SQ. 11	Trabalhador da Indústria Metalúrgica (Ferramenteiro, Torneiro, frezador e outros)		
SQ. 12	Trabalhador de Mineração		
SQ. 13	Trabalhador com Isolamento Térmico		
SQ. 14	Trabalhador em Gráfica, Tipografia, Serigrafia e outros afins		
SQ. 15	Trabalhador em Matadouro, Açougueiro e outros afins		
SQ. 16	Trabalhador na Agricultura		
SQ. 17	Trabalhador na Indústria de Borracha		
SQ. 18	Trabalhador em Galvanoplastia		
SQ. 19	Trabalhador na Indústria Textil		

Obrigado por ter respondido esse questionário.

Término da entrevista

[][] - [][]

hora minuto

Qualidade da entrevista (a ser estabelecida pelo entrevistador) [][]

(1) Insatisfatória (3) Digna de confiança

(2) Questionável (4) Alta qualidade

Comentários

.....

.....

.....

.....

INSTRUÇÕES PARA COLETA DE CÉLULAS ESFOLIADAS DA BOCA

1. Instruir o entrevistado a lavar a boca com água
2. Remover a dentadura, se for o caso.
3. Realizar o escovado com uma escova suave.

Nos casos de CA de laringe e em todos controles: 5 a 10 escovadas suaves feitas em cada um dos seguintes locais:

Mucosa do lado direito da boca (de cima para baixo).

Mucosa do lado esquerdo da boca (de cima para baixo).

Lado direito da língua.

Lado dorsal da língua.

Lado esquerdo da língua.

Lado interno do lábio superior e inferior.

Nos casos de CA da boca: após o escovado descrito acima, a lesão visível será escovada com 5 a 10 suaves escovadas tentando evitar as áreas necróticas.

4. Imediatamente após o escovado, preparar um esfregaço em uma lâmina com o nome do paciente e o número do estudo. Fixar a lâmina imediatamente com 90% de álcool e posteriormente lavar com Papanicolau e cobrir com uma lamínula. Conforme o centro, poderá ser decidido se feita a lâmina para todos os casos (laringe e boca) e controles.
5. Depois de preparar a lâmina, introduzir a escova em um tubo plástico de 50 ml contendo 20 ml de PBS (solução tampão de fosfato). Sacudir para que todas as células desprendam-se da escova.
6. Pedir ao paciente para lavar a boca energeticamente, incluindo a garganta, com gargarejos de 10 ml de solução salina, que serão despejados no mesmo tubo cônico.
7. Processar a amostra conforme protocolo.

EXAME REALIZADO PELO ENTREVISTADOR**MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS****K1** Peso (kg) **K2** Altura (cm) **EXAME DA BOCA PARA TODOS OS CASOS E CONTROLES (a ser realizado antes da coleta de células)****K3** Exame: (1) aceito (2) recusado **K4** Quem realizou o exame?
(1) entrevistador (2) outro, especifique**K5** Data do exame oral --
Dia Mês Ano**K6** Higiene oral em geral (tártaro, sangramento gengival, etc.)
(1) boa (2) média (3) pobre**K7** Perda de dentes: (1)
menos de 5 (2) 6-15 (3) 16 ou mais**K8** Há alguma lesão visível?
(1) não (2) sim (3) incertoSe **sim**, descreva:.....
.....
.....

Se suspeitar de lesão tumoral, favor falar para o investigador principal

COLETA DA AMOSTRA

- Células esfoliadas da boca são obtidas de acordo com as instruções da pagina anterior.
- 10ml de sangue serão colocados em tubo heparinizado para processamento posterior, conforme protocolo.

K9 Células esfoliadas obtidas
(1) sim (2) somente lavado bucal (3) não**K10** Amostra sangüínea obtida
(1) sim (2) não**K11** Data da coleta de célula --
Dia Mês ano**K12** Data de coleta de sangue --
Dia Mês ano**K13** Esfregaço de células da boca --
Dia Mês ano**K14** Data da Biópsia --
Dia Mês ano

SOMENTE PARA CASOS

- L1** Descrever o aspecto macroscópico do tumor(es) |_|
 (1) Exofítico (3) Verrucoso ou vegetante
 (2) Ulcerativo (4) Outros
- L2** Topografia, de acordo com CID-10, 1990 |_|_|-|_|_|
 (preencher mais que um se o câncer ocupar 2 ou mais regiões) |_|_|-|_|_|
 |_|_|-|_|_|
- L3** Morfologia, de acordo com CID-10, 1990 |_|_|_|_|_|

- L4** Número da lâmina do diagnóstico histológico (numeração do laboratório de patologia; não
 codificar)

- L5** Data da cirurgia, se realizada |_|_|_|-|_|_|-|_|_|_|
 Dia Mês ano
- L6** Usando a tabela seguinte, classifique o tumor pelo estadiamento TNM

CÂNCER ORAL

UICC	Extensão do tumor
(1) TIS	Carcinoma in situ
(2) T1	Tumor ≤ 2 cm
(3) T2	Tumor $> 2 \leq 4$ cm
(4) T3	Tumor > 4 cm
(5) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
_	
<hr/>	
(1) N0	Sem metástases em linfonodos
(2) N1	Metástases em linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
(3) N2	Metástases maiores ou em linfonodos bilaterais
_	
<hr/>	
(1) M0	Sem metástases à distância
(2) M1	Metástases à distância
_	

CÂNCER DE LARINGE

UICC	Extensão do tumor
(1) TIS	Carcinoma in situ
GLOTE	
(2) T1a	Tumor limitado/móvel, uma corda
(3) T1b	Tumor limitado/móvel, duas cordas
(4) T2	Tumor extensivo à supra ou subglote, mobilidade diminuída
(5) T3	Fixação das cordas
(6) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
SUPRAGLOTE	
(7) T1	Tumor móvel/um sítio
(8) T2	Tumor móvel/mais que um sítio/extensivo à glote
(9) T3	Fixação das cordas
(10) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
SUBGLOTE	
(11) T1	Tumor limitado à subglote/móvel
(12) T2	Tumor extensivo à corda vocal/móvel
(13) T3	Fixação das cordas
(14) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
[][]	
(1) N0	Sem metástases
(2) N1	Metástases em linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
(3) N2	Metástases únicas do mesmo lado 3-6 cm, ou múltiplas, contralateral, ou em linfonodos bilaterais ≤ 6 cm
(4) N3	> 6 cm
[][]	
(1) M0	Sem metástases à distância
(2) M1	Metástases à distância
[][]	

ANEXO 2

Questionários eletrônicos do Estudo Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço (GENCAPO)

ANEXO 2 a

Formulário Geral

FORMULÁRIO DE CADASTRO DOS PACIENTES**::Dados de identificação**

Q1- Nº de Identificação: _____

Q2- Nome do Paciente: _____

Q3- Número do prontuário no hospital: _____

Q4- Hospital: _____

Q5- Paciente: ☐ Internado ☐ Ambulatorial

Q6- Diagnóstico principal: ☐ Controle ☐ Câncer

Q7- CID-10(código): _____

Q8- CID-10(Descrição da doença): _____

Q9 - Entrevistador: _____

::Informações Gerais

Q10- Data da Entrevista: _____ dd/mm/aaaa

Q11- Início da entrevista: _____ hh:mm

Q12- Coleta de Sangue: ☐ Sim ☐ Não

Q13- Data: _____ dd/mm/aaaa

Q14 - Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Meu nome é De início eu quero agradecer o(a) senhor(a) por participar nesse estudo. Nós estamos conduzindo um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características e hábitos de homens e mulheres podem ter relação com algumas doenças. Eu farei várias perguntas cujas respostas serão registradas neste caderno. Devo dizer que tudo que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de que as respostas sejam as mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar ou a responder perguntas específicas. Além do questionário o estudo inclui a coleta de uma amostra de sangue.

Se houver necessidade de entrar em contato com o(a) senhor(a), poderia fornecer seu endereço e telefone?

Q15 - Endereço: _____

Q16 - Bairro: _____

Q17 - Cidade: _____ Q18 - UF da cidade: _____ Q19 - descrição da cidade: _____

Q20 - Cep: _____ 00000-000

Q21 - Telefone: _____ (DDD)- 0000-0000

Podemos começar? O(A) Sr(a) poderia assinar essa folha de consentimento?

Q22 -Data de Nascimento: _____ dd/mm/aaaa

Q23 -Qual é a sua idade? _____

Qual a sua profissão? (aquela que o(a) sr(a) exerceu por mais tempo): Q24- _____ Q25-Descrição: _____ (CBO)

Q26 -Por quanto tempo o(a) sr(a) exerceu esta profissão? _____ anos

Pergunte ao entrevistado como ele/ela se classifica racialmente. Pergunte sobre a raça/origem dos avós. O entrevistador decide sobre a classificação racial.

Q27- Raça: ☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio Q28-(outraraça) ☐ Outra: _____

Q29 - O(A) Sr.(a) já fez algum tratamento para a doença atual? (A doença que o(a) trouxe ao hospital agora?) ☐ Sim ☐ Não

Q30 - Se "Sim", então qual tratamento? _____

Q31 -Qual a cidade onde o(a) Sr.(a) mora? _____ Q32 - UF da cidade: _____ Q33 -descrição da cidade: _____

Q34-Há quanto tempo o(a) Sr.(a) mora nessa cidade?(anos) _____ Se menos de 1 ano codifique como 00

Se o(a) Sr.(a) esta morando há menos de 1 ano nessa cidade, onde o(a) Sr.(a) morava antes?

Q35 - _____ Q36 - UF da cidade: _____ Q37 -descrição da cidade: _____

Em que cidade/estado/país o(a) sr.(a) nasceu?

Q38 (nacionalidade) - ☐ Brasileiro ☐ Estrangeiro Q39(onde nasceu) -
cidade: _____

Q40 - UF da cidade:

Q41 -descrição da

Q42(onde nasceu) - País : _____

Q43 - O(A) sr.(a) estudou em escola? ☐ Sim ☐ Não

Q44 - Selecione a opção mais elevada quanto ao grau de instrução: ☐ Alfabetizado ☐ Primário Completo
☐ Primário Incompleto ☐ Secundário Completo ☐ Secundário Incompleto ☐ Técnico ☐ Universitário

::História de Câncer no Entrevistado e na Família

Quantos irmãos o(a) Sr(a) teve? : Q45 -

Quantos irmãos o(a) Sr(a) teve? : Q46 -

Quantos filhos o(a) Sr(a) teve? : Q47 -

Quantos filhas o(a) Sr(a) teve? : Q48 -

OBS: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números e letras em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo :

Tipo de familiar : Próprio(a) Paciente : 01 Mãe: 02 Pai: 03 Irmão: 04 Irmã: 05 Filho: 06 Filha: 07

Vivo/Morto : Vivo: V Morto: M

Tumor : Sim: S Não: N IGN: I

Tabagismo : Sim: S Não: N IGN: I

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T1	Tipo de familiar	Vivo/Morto	Idade atual ou da morte	Tumor	Tipo de tumor (CID-10)	Idade no diagnóstico	Tabagista
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
L6							
L7							
L8							
L9							
L10							
L11							
L12							
L13							
L14							
L15							
L16							
L17							
L18							
L19							
L20							
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6	T1_LnC7

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (tipo de familiar,vivo/morto,idade atual ou da morte,tipo do tumor,idade no diagnóstico ou tabagista). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T1_L3C2 - Tabela1 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de história familiar, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de Vivo/Morto.

::História de Tabagismo

Q49 - O(A) Sr.(a) fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

☐ Sim, ainda fuma ☐ Nunca fumou ☐ Somente no passado

(se parou de fumar há menos de 12 meses assinalar(sim, ainda fuma))

Gostariamos que o(a) sr.(a) descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos(menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo : **Tipo de Tabaco :** Cigarro : **01** Charuto : **02** Cachimbo : **03** Cigarro de palha: **04**

Que tipo de tabaco o(a) sr.(a) fuma ou já fumou?

	C1	C2	C3	C4
T2	Tipo de Tabaco	Idade de Início	Idade que Parou	Nº por Dia
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (tipo de tabaco, idade de início, idade que parou, nº por dia). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T2_L3C2 - Tabela2 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de tabaco, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de idade de início.

::Hábitos de Bebida

O50 - O(A) Sr(a) já tomou (ingeriu) bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?

☐ Sim, ainda bebe ☐ Nunca ☐ Só no passado

(se parou nos últimos 12 meses, a resposta é (sim ainda bebe))

O51 - Quando o(a) Sr(a) costuma beber(ou bebia)?

☐ Nas refeições ☐ Entre as refeições ☐ Aos finais de semana ☐ Ambos

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o(a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação a quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo(menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40,41-45ao invés de 30-40,40-45, perguntar separadamente para cada bebida.

OBS. Destilados: uísque, conhaque, cachaça e vodca.

OBS: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo :

Bebida : Vinho : **01** Cerveja : **02** Destilados : **03**

Unidade: Copo pequeno -50ml: **01** Copo médio -100ml: **02** Copo grande -250ml: **03** 1/2 garrafa pequena ou lata - 330ml: **04**

Garrafa 700-750ml : 05 Garrafa - 1L : **06**

Por : Dia : **01** Semana : **02** Mês : **03**

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T3	Bebida	Idade de Início	Idade que Parou	Unidade	Unidade Consumidas	Por
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4	T3_LnC5	T3_LnC6

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (tipo de bebida, idade de início, idade que parou, unidade, unidade consumida e por). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T3_L3C4 - Tabela3 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de bebida, e da 4ª coluna (C4) que representa o campo com informações de unidade.

ANEXO 2 b

Formulário de dados clínicos e laboratoriais

FORMULÁRIO DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS: CABECA E PESCOÇO

Q0 - Nº de Identificação: _____ Nome do Paciente: _____

;;Dados Clínicos e Laboratoriais ao Diagnóstico de Cabeça e Pescoço**PRIMEIRA CONSULTA****QUEIXA E DURAÇÃO**

Q201-Nome da Mãe: _____

Q1 -Peso habitual

(KG)

antes da doença: _____

Q2 -Altura: _____

(cm)

Q3 -Perda de Peso: ☐ Sim ☐ Não

(KG)

Q4 - _____

(KG)

Q5 - _____

Q6 - _____

(meses)

Q7 -IMC: _____

Q8 -Alterações

Visuais: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q10 -Dificuldade

Respiratória/Dispneia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q12 -Traqueostomia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q13-Data Realização: _____

dd/mm/aaaa

Q14 -Disfagia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q16 -Disfonia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q18 -Dor: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q20 -Feridas: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q22 -Localização: _____

Q23 -Lesões externas

visíveis: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q25 -Localização: _____

Q26 -Nódulos ou

massas: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q28 -Localização: _____

Q29 -Obstrução Nasal: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q31 -Lado: ☐ Esquerda ☐ DireitaQ32 -Odinofagia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q34 -Otalgia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q36 -Rinorréia: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q38 -Sangramentos: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q40 -Sensação de

corpo estranho: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q42 -Localização: _____

Q43 -Tosse: ☐ Sim ☐ Não

(dias)

Q45 - Outras Queixas: _____

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO**CID-10**Q46 - ☐ C00 - Neoplasia maligna do lábioQ47 - ☐ C00.0 - Lábio superior externoQ48 - ☐ C00.1 - Lábio inferior externoQ49 - ☐ C00.2 - Lábio externo, não especificadoQ50 - ☐ C00.3 - Lábio superior, face internaQ51 - ☐ C00.4 - Lábio inferior, face internaQ52 - ☐ C00.5 - Lábio, sem especificação, face internaQ53 - ☐ C00.6 - Comissura labialQ54 - ☐ C00.8 - Lesão invasiva do lábioQ55 - ☐ C00.9 - Lábio, não especificadoQ56 - ☐ C01 - Neoplasia maligna de base de línguaQ57 - ☐ C02 - Neoplasia maligna de outras partes e partes não especificadas de línguaQ58 - ☐ C02.0 - Face dorsal da línguaQ59 - ☐ C02.1 - Borda da línguaQ60 - ☐ C02.2 - Face ventral da língua

- Q61 - ☐ C02.3 - Dois terços anteriores da língua, parte não especificada
Q62 - ☐ C02.4 - Amígdala lingual
Q63 - ☐ C02.8 - Lesão invasiva da língua
Q64 - ☐ C02.9 - Língua, não especificada
- Q65 - ☐ C03 - Neoplasia maligna de gengiva
Q66 - ☐ C03.0 - Gengiva superior
Q67 - ☐ C03.1 - Gengiva inferior
Q68 - ☐ C03.9 - Gengiva, não especificada
- Q69 - ☐ C04 - Neoplasia maligna de assoalho da boca
Q70 - ☐ C04.0 - Assoalho anterior da boca
Q71 - ☐ C04.1 - Assoalho lateral da boca
Q72 - ☐ C04.8 - Lesão invasiva do assoalho da boca
Q73 - ☐ C04.9 - Assoalho da boca, não especificado
- Q74 - ☐ C05 - Neoplasia maligna de palato
Q75 - ☐ C05.0 - Palato duro
Q76 - ☐ C05.1 - Palato mole
Q77 - ☐ C05.2 - Úvula
Q78 - ☐ C05.8 - Lesão invasiva do palato
Q79 - ☐ C05.9 - Palato não especificado
- Q80 - ☐ C06 - Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca
Q81 - ☐ C06.0 - Mucosa oral
Q82 - ☐ C06.1 - Vestíbulo da boca
Q83 - ☐ C06.2 - Área retrómolhar
Q84 - ☐ C06.8 - Lesão invasiva de outras partes e de partes não especificadas da boca
Q85 - ☐ C06.9 - Boca, não especificada
- Q86 - ☐ C09 - Neoplasia maligna da amígdala
Q87 - ☐ C09.0 - Fossa amigdaliana
Q88 - ☐ C09.1 - Pilar amigdaliano(anterior)(posterior)
Q89 - ☐ C09.8 - Lesão invasiva da amígdala
Q90 - ☐ C09.9 - Amígdala, não especificada
- Q91 - ☐ C10 - Neoplasia maligna da orofaringe
Q92 - ☐ C10.0 - Valécula
Q93 - ☐ C10.1 - Face anterior da epiglote
Q94 - ☐ C10.2 - Parede lateral da orofaringe
Q95 - ☐ C10.3 - Parede posterior da orofaringe
Q96 - ☐ C10.4 - Fenda branquial
Q97 - ☐ C10.8 - Lesão invasiva da orofaringe
Q98 - ☐ C10.9 - Orofaringe, não especificada
- Q99 - ☐ C11 - Neoplasia maligna da nasofaringe
Q100 - ☐ C11.0 - Parede superior da nasofaringe
Q101 - ☐ C11.1 - Parede posterior da nasofaringe
Q102 - ☐ C11.2 - Parede lateral da nasofaringe
Q103 - ☐ C11.3 - Parede anterior da nasofaringe
Q104 - ☐ C11.8 - Lesão invasiva da nasofaringe

- Q105 - ☐ C11.9 - Nasofaringe, não especificada
- Q106 - ☐ C12 - Neoplasia maligna do seio piriforme
- Q107 - ☐ C13 - Neoplasia maligna da hipofaringe
- Q108 - ☐ C13.0 - Região pós-cricóidea
- Q109 - ☐ C13.1 - Prega ariepiglótica, face hipofaríngea
- Q110 - ☐ C13.2 - Parede posterior da hipofaringe
- Q111 - ☐ C13.8 - Lesão invasiva da orofaringe
- Q112 - ☐ C13.9 - Hipofaringe, não especificada
- Q113 - ☐ C14 - Neoplasia maligna de outras localidades e de localidades mal definidas do lábio cavidade oral e faringe
- Q114 - ☐ C14.0 - Faringe, não especificada
- Q115 - ☐ C14.1 - Laringofaringe, descrita como tal
- Q116 - ☐ C14.2 - Anel de Waldeyer
- Q117 - ☐ C14.8 - Lesão invasiva do lábio, cavidade oral e faringe
- Q118 - ☐ C30 - Neoplasia maligna da cavidade nasal e do ouvido médio
- Q119 - ☐ C30.0 - Cavidade nasal
- Q120 - ☐ C30.1 - Ouvido médio
- Q121 - ☐ C31 - Neoplasia maligna dos seios da face
- Q122 - ☐ C31.0 - Seio maxilar
- Q123 - ☐ C31.1 - Seio etmoidal
- Q124 - ☐ C31.2 - Seio frontal
- Q125 - ☐ C31.3 - Seio esfenoidal
- Q126 - ☐ C31.8 - Lesão invasiva dos seios da face
- Q127 - ☐ C31.9 - Seio da face, não especificado
- Q128 - ☐ C32 - Neoplasia maligna da laringe
- Q129 - ☐ C32.0 - Glote
- Q130 - ☐ C32.1 - Região supraglótica
- Q131 - ☐ C32.2 - Região subglótica
- Q132 - ☐ C32.3 - Cartilagens da laringe
- Q133 - ☐ C32.8 - Lesão invasiva da laringe
- Q134 - ☐ C32.9 - Laringe não especificada
- Q135 - ☐ C77.0 - Neoplasia maligna secundária e não especificada dos gânglios linfáticos
- Q136 - ☐ C44.9 - Neoplasia maligna da pele

TAMANHO DO TUMOR

Tamanho: Q137 - cm X Q138 - cm X Q139 - cm

LINFONDOS COMPROMETIDOS CLINICAMENTE

Q140 - E1 NIVEL I D:	☐ Sim ☐ Não	Q141 - Nº de Linfonodos:	<input type="text"/>	Q142 - Maior Linfonodo:	<input type="text"/> cm
Q143 - E2 NIVEL II D:	☐ Sim ☐ Não	Q144 - Nº de Linfonodos:	<input type="text"/>	Q145 - Maior Linfonodo:	<input type="text"/> cm
Q146 - E3 NIVEL III D:	☐ Sim ☐ Não	Q147 - Nº de Linfonodos:	<input type="text"/>	Q148 - Maior Linfonodo:	<input type="text"/> cm

Q149 -E4 NIVEL IV D:	☐ Sim ☐ Não	Q150 -Nº de Linfonodos:	Q151 -Maior Linfonodo:	cm
Q152 -E5 NIVEL V D:	☐ Sim ☐ Não	Q153 -Nº de Linfonodos:	Q154 -Maior Linfonodo:	cm
Q155 -E6 NIVEL I E:	☐ Sim ☐ Não	Q156 -Nº de Linfonodos:	Q157 -Maior Linfonodo:	cm
Q158 -E7 NIVEL II E:	☐ Sim ☐ Não	Q159 -Nº de Linfonodos:	Q160 -Maior Linfonodo:	cm
Q161 -E8 NIVEL III E:	☐ Sim ☐ Não	Q162 -Nº de Linfonodos:	Q163 -Maior Linfonodo:	cm
Q164 -E9 NIVEL IV E:	☐ Sim ☐ Não	Q165 -Nº de Linfonodos:	Q166 -Maior Linfonodo:	cm
Q167 -E10 NIVEL V E:	☐ Sim ☐ Não	Q168 -Nº de Linfonodos:	Q169 -Maior Linfonodo:	cm
Q170 -E11 NIVEL VI:	☐ Sim ☐ Não	Q171 -Nº de Linfonodos:	Q172 -Maior Linfonodo:	cm
Q173 -E12 NIVEL VII:	☐ Sim ☐ Não	Q174 -Nº de Linfonodos:	Q175 -Maior Linfonodo:	cm

METASTASES A DISTÂNCIA

Q176 -SNC:	☐ Sim ☐ Não	Q177 -Data:	dd/mm/aaaa	
Q178 -Pulmão:	☐ Sim ☐ Não	Q179 -Data:	dd/mm/aaaa	
Q180 -Fígado:	☐ Sim ☐ Não	Q181 -Data:	dd/mm/aaaa	
Q182 -Ossos:	☐ Sim ☐ Não	Q183 -Data:	dd/mm/aaaa	Q184 - Qual ?:
Q185 -Outros órgãos:	☐ Sim ☐ Não	Q186 -Data:	dd/mm/aaaa	Q187 -Qual ?:

TMN Clínico: Q188 -T | Q189 - N | Q190 - M

INFORMAÇÕES TERAPEÚTICAS

Q191 -Cirurgia realizada:	☐ Sim ☐ Não	Q192 - Data:	dd/mm/aaaa
Q193 - Notas:			
<div></div>			
Q194 -Radioterapia:	☐ Sim ☐ Não	Q195 -Data início:	dd/mm/aaaa
Q197 -Tipo de Radioterapia:			
Q198 -Dose:	cGy		
Q199 - Quimioterapia:	☐ Sim ☐ Não	Q196 - Data término:	

(Preencha a tabela abaixo somente se a sua resposta em Quimioterapia for Sim)

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T1	Drogas	Dose	Nº Dias	Ciclos	Data Inl.	Data Fim
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (drogas,dose,nº dias,ciclos, data inicio ou data fim). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T1_L3C2 - Tabela1 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de quimioterapia, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de dose.

Q200 -Tipo de Quimioterapia (especificar):

ANEXO 2 c

Formulário de dados anatomo-patológicos

FORMULÁRIO ANATOMO PATOLÓGICO: CABEÇA E PESCOÇO

OBS: Ao utilizar o banco de dados relativo a este formulário, deve-se verificar que há um código formado pela letra "A" seguido de um número, antes do código de cada questão. Como para um mesmo paciente pode haver mais de um anátomo patológico, este código inicial com a letra "A" indica o número do formulário de anátomo patológico inserido no sistema. Suponha o exemplo A2_Q3: "A2" indica o o segundo formulário de anátomo patológico e "Q3" a terceira questão deste formulário.

Q0 - Nº de Identificação:

Nome do Paciente:

1. Protocolo Anátomo Patológico Cabeça e Pescoço

1) TIPO DE MATERIAL

Nota: Preencher o campo biópsia e as informações subsequentes somente para os casos em que o paciente não foi submetido a cirurgia.

Q1 - ☐ Biópsia ☐ Peça Cirúrgica - Q2 - data do exame: dd/mm/aaaa

2) EXAME MACROSCÓPICO

Tamanho do Tumor - dimensão máxima em centímetros

(maiores diâmetros e espessura tomada a partir da superfície mucosa normal)

Q3 - _____ cm X Q4 - _____ cm X Q5 - _____ cm Q6 - ☐ Não-avaliável

Q7 - Crescimento:

☐ Exofítico ☐ Endofítico ☐ Não-avaliável

Q8 - Área de comprometimento do tumor

3) EXAME MICROSCÓPICO

Tipo Histológico - Carcinoma Epidermóide

Q9 - Carcinoma espinho celular (CEC): ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Informado

Q9 - Variante Morfológica:

☐ Verrucoso ☐ Adenoescamoso
☐ Linfoepitelial ☐ Escamoso Basalóide ☐ Escamoso Adenóide ☐ Fusocelular (Sarcomatóide)
☐ Não-avaliável ☐ Outro

Q10 _____

Q11 - Grau de diferenciação:

☐ Bem diferenciado ☐ Moderadamente ☐ Pouco Diferenciado ☐ Não-avaliável

Para microinvasivo (o componente in situ predomina, com invasão focal da lâmina própria)

☐ Microinvasivo ☐ Lâmina Própria ☐ Plano Muscular ☐ Cartilagem ☐ Outras Estruturas

Q12 - Profundidade da invasão do tumor:

☐ Não-avaliável

Infiltração Vascular

Q13 - Sanguínea:

☐ Ausente ☐ Presente ☐ Não-avaliável

Q14 - Linfática:

☐ Ausente ☐ Presente ☐ Não-avaliável

Q15 - Invasão Peri-neural:

☐ Ausente ☐ Presente ☐ Não-avaliável

Q16 - Infiltrado inflamatório peri-tumoral:

☐ Ausente ☐ Escasso ☐ Moderado ☐ Intenso ☐ Não-avaliável

Q17 - Margens Cirúrgicas:

☐ Com displasia de alto grau (especificar o local): Q18 _____
☐ Envolvida por tumor invasivo(especificar o local): Q18 _____
☐ Com carcinoma in situ (especificar o local): Q18 _____
☐ Não-avaliável Q18 _____
☐ Livres de tumor

Q19 - Lesões em órgãos adjacentes

Linfonodos

NIVEL I D

Q20 - Nº dissecado

Q21 - nº comprometido

Q22 - invasão extracapsular

NIVEL II D

Q23 - Nº dissecado

Q24 - nº comprometido

Q25 - invasão extracapsular

NIVEL III D

Q26 - Nº dissecado

Q27 - nº comprometido

Q28 - invasão extracapsular

NIVEL IV D

Q29 - Nº dissecado

Q30 - nº comprometido

Q31 - invasão extracapsular

NIVEL V D

Q32 - Nº dissecado

Q33 - nº comprometido

Q34 - invasão extracapsular

NIVEL I E

Q35 - Nº dissecado

Q36 - nº comprometido

Q37 - invasão extracapsular

NIVEL II E

Q38 - Nº dissecado

Q39 - nº comprometido

Q40 - invasão extracapsular

NIVEL III E

Q41 - Nº dissecado

Q42 - nº comprometido

Q43 - invasão extracapsular

NIVEL IV E

Q44 - Nº dissecado

Q45 - nº comprometido

Q46 - invasão extracapsular

NIVEL V E

Q47 - Nº dissecado

Q48 - nº comprometido

Q49 - invasão extracapsular

NIVEL VI

Q50 - Nº dissecado

Q51 - nº comprometido

Q52 - invasão extracapsular

NIVEL VII

Q53 - Nº dissecado

Q54 - nº comprometido

Q55 - invasão extracapsular

Estadiamento Patológico.

Q56 - ☐ ☐ cm X Q57 - N ☐ cm X Q58 - M ☐ cm Q59 - ☐ Não-avaliável

ANEXO 2 d

Formulário de acompanhamento

FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO: CABECA E PESCOÇO

OBS: Ao utilizar o banco de dados relativo a este formulário, deve-se verificar que há um código formado pela letra "A" seguido de um número, antes do código de cada questão. Como para um mesmo paciente pode haver mais de um acompanhamento, este código inicial com a letra "A" indica o número do formulário de acompanhamento inserido no sistema. Suponha o exemplo A2_Q3: "A2" indica o o segundo formulário de acompanhamento e "Q3" a terceira questão deste formulário.

Q0 - Nº de Identificação: _____ Nome do Paciente: _____

Obs: Para cada retorno do paciente ao acompanhamento, deverá ser aberto um novo questionário de acompanhamento.

::Acompanhamento de Cabeça e Pescoço

- Q1- ☐ Sem evidências de doenças - Q2- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q3- ☐ Recidiva loco-regional ou residual
- Q4- ☐ Metástase à distância
- Q5- ☐ 2º Tumor primário
- Q6- ☐ Óbito
- Q7- ☐ Paciente perdido do acompanhamento - Q8- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q9- ☐ Outras situações Q10- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Se Sim, qual? Q11- ☐ Acompanhamento em outro hospital ☐ Mudou de cidade ☐ Outra - Qual? Q12-

Comentários referente aos campos mencionados acima:

Sem evidências de doenças - Ao clicar neste tópico será aberto somente o campo de inclusão de data de retorno dos paciente, ocultando os demais itens do questionário;

Recidiva loco-regional ou residual - Ao clicar neste tópico será aberto somente os itens A e B deste questionário, demais serão ocultados;

Metástase à distância - Ao clicar neste tópico será aberto somente os itens C e D deste questionário, demais serão ocultados;

2º Tumor primário - Ao clicar neste tópico será aberto somente os itens E e F deste questionário, demais serão ocultados;

Óbito - Ao clicar neste tópico será aberto somente o item G deste questionário, demais serão ocultados.

Paciente perdido do acompanhamento - Ao clicar neste tópico será aberto somente o campo de inclusão de data. Incluir tela de alerta: "Esta opção somente deverá ser escolhida na condição da busca de informações sobre o paciente terem sido esgotadas".

OBS: Se mais de uma opção for escolhida, serão abertos na tela os tópicos relacionados ao itens da opção: Ex: Paciente retornou para acompanhamento, mas teve uma recidiva e veio a óbito, os tópicos a serem marcados serão: ☒ Recidiva loco-regional ou residual ☒ Óbito, esta propriedade não se aplica para os casos da opção escolhida ser: "Paciente Perdido".

A) RECIDIVAS - Recidiva loco-regional ou residual

- Q13- Tumor Residual (tumor primário): ☐ Sim ☐ Não Q14- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q15- Recidiva Local: ☐ Sim ☐ Não Q16- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q17- Tumor Residual (doença regional): ☐ Sim ☐ Não Q18- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q19- Recidiva Regional - Cervical: ☐ Sim ☐ Não Q20- Data: _____ dd/mm/aaaa
- Q21- Nível: _____ Q22- ☐ Direito ☐ Esquerdo
- Q23- Nível: _____ Q24- ☐ Direito ☐ Esquerdo
- Q25- Nível: _____ Q26- ☐ Direito ☐ Esquerdo

B) TRATAMENTO REALIZADO PARA A RECIDIVA - Recidiva loco-regional ou residual

Q27- Notas:

Q28-Cirurgia: ☐ Sim ☐ Não Q29- Se sim, Data: dd/mm/aaaa

Q30-Notas:

Q31-Radioterapia: ☐ Sim ☐ Não Q32- Se sim, Data Início: dd/mm/aaaa Q33- Data Fim:

Q34- Se sim, tipo de Radioterapia:

Q35- Se sim, Dose:

Q36-Quimioterapia: ☐ Sim ☐ Não

	C1 Drogas	C2 Dose	C3 Ciclos	C4 Data Início	C5 Data Término
T1					
L1					
L2					
L3					
L4					
L5					
L6					
L7					
L8					
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas o "z" o número do campo de informações (drogas,dose,nº dias,ciclos, data início ou data fim). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T1_L3C2 - Tabela1 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de quimioterapia da recidiva, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de dose.

Q37 -Tipo de Quimioterapia (especificar):

C) METASTASES A DISTÂNCIA

Q38 -SNC: ☐ Sim ☐ Não Q39-Data: dd/mm/aaaa
 Q40-Pulmão: ☐ Sim ☐ Não Q41-Data: dd/mm/aaaa
 Q42-Fígado: ☐ Sim ☐ Não Q43-Data: dd/mm/aaaa
 Q44-Ossos: ☐ Sim ☐ Não Q45-Data: dd/mm/aaaa Q46- Qual ?:
 Q47-Outros órgãos: ☐ Sim ☐ Não Q48-Data: dd/mm/aaaa Q49-Qual ?:

D) TRATAMENTO REALIZADO PARA A METASTASES A DISTÂNCIA

Q50-Notas:

Q51-Cirurgia: ☐ Sim ☐ Não Q52- Se sim, Data: dd/mm/aaaa

Q53-Notas:

Q54-Radioterapia: ☐ Sim ☐ Não

Q55-Se sim, Data Início: dd/mm/aaaa

Q56- Data Fim: _____

Q57-Se sim, tipo de Radioterapia:

Q58-Se sim, Dose:

Q59-Quimioterapia: ☐ Sim ☐ Não

	C1 Drogas	C2 Dose	C3 Ciclos	C4 Data Início	C5 Data Término
T2					
L1					
L2					
L3					
L4					
L5					
L6					
L7					
L8					
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4	T2_LnC5

OB5: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (drogas,dose,nº dias,ciclos, data início ou data fim). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T2_L3C2 - Tabela2 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de quimioterapia de metástase, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de dose.

Q60-Tipo de Quimioterapia (especificar):

E) SEGUNDA LESÃO - 2º Tumor primário

Q61-Cavidade oral: ☐ Sim ☐ Não

Q62-Data: dd/mm/aaaa

Q63-Orofaringe: ☐ Sim ☐ Não

Q64-Data: dd/mm/aaaa

Q65-Hipofaringe: ☐ Sim ☐ Não

Q66-Data: dd/mm/aaaa

Q67-Laringe: ☐ Sim ☐ Não

Q68-Data: dd/mm/aaaa

Q69-Esôfago: ☐ Sim ☐ Não

Q70-Data: dd/mm/aaaa

Q71-Pulmão: ☐ Sim ☐ Não

Q72-Data: dd/mm/aaaa

Q73-Outros: ☐ Sim ☐ Não

Q74-Data: dd/mm/aaaa Q75-Qual ? : _____

F) TRATAMENTO DA SEGUNDA LESÃO - 2º Tumor primário

Q76-Notas:

Q77-Cirurgia: ☐ Sim ☐ Não

Q78-Se sim, Data: dd/mm/aaaa

Q79-Notas:

Q80-Radioterapia: ☐ Sim ☐ Não Q81-Se sim, Data Inicio: dd/mm/aaaa Q82-Data Fim:

Q83-Se sim, tipo de Radioterapia:

Q84-Se sim, Dose:

Q85-Quimioterapia: ☐ Sim ☐ Não

T3	C1 Drogas	C2 Dose	C3 Ciclos	C4 Data Inicio	C5 Data Término
L1					
L2					
L3					
L4					
L5					
L6					
L7					
L8					
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4	T3_LnC5

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde "x", "y" e "z" representam, respectivamente, "x" o número da tabela, "y" o número das novas informações incluídas e "z" o número do campo de informações (drogas,dose,nº dias,ciclos, data inicio ou data fim). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T3_L3C2 - Tabela3 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de quimioterapia da segunda lesão, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de dose.

Q86-Tipo de Quimioterapia (especificar):

G) INFORMAÇÕES SOBRE O ÓBITO

Q87-Óbito: ☐ Sim ☐ Não (preencha os itens abaixo somente se for sim)

Q88-Data Óbito: dd/mm/aaaa

Q89-Tipo de Óbito: ☐ Outra causa ☐ Óbito pela neoplasia

Q90-Se por outra causa, informe qual:

ANEXO 3

Formulário de levantamento de prontuários do Estudo Latinoamericano sobre Ambiente, Vírus e Doenças da Cavidade Oral e Laringe

LEVANTAMENTO DE PRONTUÁRIOS

Q1 N^o identificação: _____

Bloco I – Identificação e data do levantamento

Q2 Data da coleta da informação:/...../..... Q3 Nome do pesquisador:

Bloco II – Informações gerais (banco de dados do Estudo Latinoamericano)

Q4 N^o do prontuário:..... Q5 Hospital:

Q6 Nome:..... Q7 Data da admissão:/...../..... Q8 Sexo: () M () F

Q9 Data de nascimento:/...../..... Q10 CID 10.....

Q11 TNM.....

Bloco III – Informações sobre o prontuário e do serviço social do hospital

Q12 () Prontuário localizado e adequado para consulta

Q13 () Prontuário localizado e inadequado para consulta;

Q14 motivo:.....

Q15 () Prontuário inacessível temporariamente;

Q16 motivo:.....

Q17 () Prontuário inacessível definitivamente;

Q18 motivo:.....

Telefones e/ou endereços do paciente

Q19 1^o End..... Q20 Tel.....

Q21 2^o End..... Q22 Tel.....

Bloco IV – Informações gerais do paciente contidas no prontuário

Q23 Nome do paciente:.....

Q24 Nome da mãe:.....

Q25 Data de nascimento do paciente:/...../.....

Bloco V – Informações sobre o estado do paciente

Q26 () Sem evidência de doença (alta) Q27 data...../...../.....
Q28 () Recidiva (ver bloco VII)
Q29 () Metástase (ver bloco VIII)
Q30 () 2º tumor primário (ver bloco IX)
Q31 () Óbito (ver bloco X)
Q32 () Tratamento paliativo Q33 data...../...../.....
Q34 () Não compareceu Q35 data da última informação...../...../.....

Bloco VI – Informações sobre o tumor principal e tratamento

Q36 CID 10..... Q37 TNM.....

Tratamento realizado

Q38 Cirurgia () sim () não Q39 Data...../...../.....
Q40 Tipo () radical () resgate () paliativa () sem informação
Q41 Radioterapia () sim () não
Q42 Data início/...../..... Q43 Data fim/...../.....
Q44 Tipo: Q45 Dose:
Q46 Quimioterapia () sim () não
Q47 Tipo () poliquimioterapia () monoquimioterapia () sem informação
Q48 Data início/...../..... Q49 Data fim/...../.....
Q50 Houve parada no tratamento? () sim () não () sem informação
Q51 Por quanto tempo?

Bloco VII – Recidiva

Especificar localização (topografia)

Q52 () Recidiva local Q53 data...../...../.....

Q54 () Recidiva Reg (pescoço) **Q55 – CID 10:**..... Q56 data...../...../.....

Q57 Diagnóstico () anatomopatológico () imagem () critérios clínicos

Tratamento realizado

Q58 Cirurgia () sim () não Q59 Se sim, data...../...../.....

Q60 Tipo: () radical () resgate () paliativa () sem informação

Q61 Radioterapia () sim () não

Q62 Se sim, data início/...../..... Q63 data fim/...../.....

Q64 Tipo: Q65 Dose:

Q66 Quimioterapia () sim () não

Q67 Tipo: () poliquimioterapia () monoquimioterapia () sem informação

Q68 Se sim, data início/...../..... Q69 data fim/...../.....

Bloco VIII – Metástases

Especificar localização (topografia)

Q70 () SNC **Q71 CID 10**..... Q72 - data:...../...../.....

Q73 () Pulmão **Q74 CID 10**..... Q75 - data:...../...../.....

Q76 () Fígado **Q77 CID 10**..... Q78 - data:...../...../.....

Q79 () Ossos **Q80 CID 10**..... Q81 - data:...../...../.....

Q82 () Outro órgão:..... **Q83 CID 10:**..... Q84 data:/...../.....

Tratamento realizado

Q85 Cirurgia () sim () não Q86 Se sim, data...../...../.....

Q87 Radioterapia () sim () não

Q88 Se sim, data início/...../..... Q89 data fim/...../.....

Q90 Se sim, tipo: Q91 Se sim, dose:

Q92 Quimioterapia () sim () não

Q93 Se sim, data início/...../..... Q94 data fim/...../.....

Bloco IX – Segundo tumor primário

Localização (topografia)

Q95 () Cavidade oral **Q96 CID 10:**..... Q97 data:...../...../.....
Q98 Morfologia:..... Q99 TNM:
Q100 () Orofaringe **Q101 CID 10:**.....
Q102 data:...../...../.....
Q103 Morfologia:..... Q104 TNM:
Q105 () Hipofaringe **Q106 CID 10:**..... Q107 data:...../...../.....
Q108 Morfologia:..... Q109 TNM:
Q110 () Laringe **Q111 CID 10:**.....
Q112 data:...../...../.....
Q113 Morfologia:..... Q114 TNM:
Q115 () Esôfago **Q116 CID 10:**..... Q117 data:...../...../.....
Q118 Morfologia:..... Q119 TNM:
Q120 () Pulmão **Q121 CID 10:**..... Q122 data:...../...../.....
Q123 Morfologia:..... Q124 TNM:
Q125 () Outro..... **Q126 CID 10:**..... Q127 data:...../...../.....
Q128 Morfologia:..... Q129 TNM:

Tratamento realizado

Q130 Cirurgia () sim () não Q131 Se sim, data:...../...../.....
Q132 Radioterapia () sim () não
 Q133 Se sim, data início/...../..... Q134 data fim/...../.....
 Q135 Se sim, tipo: Q136 Se sim, dose:
Q137 Quimioterapia () sim () não
 Q138 Se sim, data início/...../..... Q139 data fim/...../.....

Bloco X – Óbito

Q140 Se sim, data:...../...../.....

Q141 Causa do óbito: () Sem informação
 () Câncer oral/laríngeo
 () Outro câncer
 () Outra causa que não câncer

Q142 Qual?.....

Q143 CID 10:.....

Q144 Há cópia do atestado de óbito disponível? () Sim () Não

Bloco XI – Perda de acompanhamento/Transferência

Q145 Perda de acompanhamento: () Sim () Não

Q146 Transferência: () Sim () Não () Sem informação

Se sim,

Q147 Instituição:.....

Q148 Cidade:..... Q149 Estado:

Bloco XII – Comorbidades associadas

Q150 Que outras doenças apresenta o paciente?

() Hipertensão arterial

() Diabetes *mellitus*

() HIV

() Outros, Especificar:

.....

Observações gerais

ANEXO 4

Resposta sorológica às proteínas do HPV – valores das médias de intensidade de fluorescência

Tabela A1 - Valores dos *cutoff* das médias de intensidade de fluorescência para resposta sorológica às proteínas do HPV.

Nº	Antígeno	<i>Cutoff</i> calculado	<i>Cutoff</i> final	Referência	Método
1	1L1		200	Estudo Vera (1)	Padronização (2)
2	4L1		200	Estudo Vera	Padronização
3	6L1	571	571	Korean SRV (3)	Média+3DP (excl. out pos 4)
4	8L1		200	Estudo Vera	Padronização
5	11L1		200	Estudo Vera	Padronização
6	16L1		422	Korea	Padronização
7	18L1		394	Korea	Padronização
8	31L1		712	Korea	Padronização
9	33L1		515	Korea	Padronização
10	35L1		552	Korea	Padronização
11	38L1		200	Estudo Vera	Padronização
12	45L1		368	Korea	Padronização
13	49L1		200	Estudo Vera	Padronização
14	52L1		547	Korea	Padronização
15	58L1		592	Korea	Padronização
16	77L1		200	Estudo Vera	Padronização
17	6E6	25	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
18	11E6	70	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
19	16E6	73	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
20	18E6	61	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
21	31E6	89	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
22	33E6	41	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
23	35E6	57	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
24	45E6	38	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
25	52E6	65	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
26	58E6	40	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
27	6E7	9	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
28	11E7	9	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
29	16E7	26	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
30	18E7	68	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
31	31E7	21	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
32	33E7	16	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
33	35E7	16	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
34	16E1	26	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
35	16E2	89	100	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)
36	16E4	202	202	Korean SRV	Média+3DP (excl. out pos 4)

- 1) O Estudo Vera incluiu aproximadamente 1800 casos com soro de uma população saudável da Alemanha com idade entre 1 e 82 anos. Foram usadas varias definições de *cutoff* para uma variedade de tipos de HPV, especialmente do tipo cutâneo.
- 2) Desenvolveu-se um método (em colaboração com Gary Clifford) que permite a extrapolação de *cutoffs* de um estudo a outro, usando um painel tipo ponte de aproximadamente 200 soros testados em ambos os estudos. Usando uma razão pré-definida e *cutoff* extrapolados o estudo foi padronizado, tal que os originais *cutoff* definidos pelos estudos de Vera e Coréia podem ser aplicados.
- 3) 117 mulheres, auto-reportadas como virgens com detecção negativo para DNA do HPV.
- 4) Média + 3 desvio padrão (DP) excluindo os *outliers* positivos (procedimento iterativo). Calculados *cutoffs* menores que 100 MFI (*mean fluorescence intensity*) fizeram um conjunto de 100 MFI incrementando a especificidade.

Michael KM, Waterboer T, Sehr P, Rother A, Reidel U, Boeing H, Bravo IG, Schlehofer J, Gärtner BC, Pawlita M. 2008. Seroprevalence of 34 Human Papillomavirus Types in the German General Population. *PLoS Pathog* 4(6): e 1000091.doi:10.1371/journal.ppat.1000091

Clifford GM, Shin HR, Oh JK et al. Serologic response to oncogenic human papillomavirus types in male and female university students in Busan, South Korea. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007; 16:1874-1879.

ANEXO 5

Aprovação do Estudo Latinoamericano pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP e pela CONEP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FSP/USP - COEP
Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP 01246-904 - São Paulo - Brasil
Telefones: (55-11) 3066 7742 - fax (55-11) 3064 7314

OLCOEP/128/98

04 de Janeiro de 1999

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa, aprovou, em sua 10.ª/98 Sessão Ordinária, realizada em 14.12.98, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, e atendendo o solicitado pela CONEP do parecer n.º 245/98, o Projeto de Pesquisa "ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE AMBIENTE, VÍRUS E DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL E LARINGE", apresentado pelo pesquisador Victor Wunsch Filho.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Antônio de Carvalho Fortes
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP

Ilm.ª Sr.ª

Dr.ª Corina Bortempo Duca de Freitas

Secretária Executiva do CONEP

ANEXO 6

Aprovação do GENCAPO pela CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N° 1763/2005

Registro CONEP: 12380 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 022/05

Processo nº 25000.152864/2005-50

Projeto de Pesquisa: "Marcadores de agressividade em tumores de cabeça e pescoço".

Pesquisador Responsável: Dr. Francisco Gorgonio da Nóbrega

Instituição: Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos –SP.
Laboratório de Genética Molecular e Genomas

Área Temática Especial: Genética Humana

RESUMO:

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço é uma das neoplasias mais frequentes no Brasil. Os pacientes com tumores estáticos precoces geralmente exibem poucos sintomas, o que resulta em atraso no diagnóstico e diminuição de sobrevida. Além disso, lesões histologicamente semelhantes podem apresentar diferentes comportamentos clínicos e respostas ao tratamento. Infelizmente, apesar dos esforços realizados em pesquisa sobre esses tumores e do progresso nas estratégias de detecção precoce e terapia, o seu prognóstico é ainda limitado e a taxa de sobrevida em 5 anos é baixa.

O presente estudo tem como objetivo geral investigar, em carcinoma de cabeça e pescoço, marcadores moleculares de agressividade que possam ser relevantes para prognóstico e terapia. Os objetivos específicos incluem: (1) investigar por técnicas de genômica e proteômica diferenças nos perfis de expressão gênica e proteica entre carcinomas de cabeça e pescoço e tecidos mais correspondentes, e suas relações com parâmetros clínicos e laboratoriais (estágio da doença e evolução); investigar polimorfismos genéticos associados com padrões metabólicos envolvidos na progressão do tumor; validar os marcadores moleculares identificados por meio de PCR quantitativos, imuno-histoquímica e genotipagem em um grande número de amostras.

Para atingir esses objetivos, será analisado o material coletado na fase piloto do Projeto Genoma Clínico que compreende, até o momento, 295 amostras de tumores e de 239 de margens cirúrgicas procedentes de pacientes bem caracterizados do ponto de vista clínico e de seguimento, além de 460 amostras de sangue de pacientes e 345 de controles.

Os resultados poderão contribuir para o esclarecimento dos mecanismos responsáveis pelas alterações genéticas que ocorrem durante a progressão tumoral e suas relações com a constituição genética do tecido. Poderão também auxiliar na identificação de padrões metabólicos e de sinalização anormais com potencial para alvos terapêuticos.

O estudo será desenvolvido em três centros, sendo 1500 participantes. Será financiado pela FAPESP e terá a duração de quatro anos.

COMENTÁRIOS:

Este é um projeto de extensão do projeto "Investigação de Biomarcadores em tumores de Cabeça e Pescoço", submetido e aprovado pela Conep (Processo nº 25000.018584/98-13). Faz parte juntamente com outro projeto também aprovado pela Conep (Processo nº 25000.000718/00-46) de um projeto maior denominado "Projeto Genoma Clínico". O projeto de extensão foi enviado a Conep porque acrescentou ao projeto anterior, novos objetivos e outras modalidades de processamento das amostras de tumores (a exemplo SAGE e Microarray). A priori esse projeto não teria necessidade de vir para a Conep, o CEP a que ele foi submetido, juntamente com os projetos anteriores, poderia ter dado o parecer final.

Os TCLEs apresentados, um para sujeitos de pesquisa e outro para o grupo controle, foram adequados os novos objetivos e metodologia, e contemplam os requisitos éticos exigidos na Resolução CNS 196/96.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

OBS: Conforme informação no protocolo, além da Universidade do Vale do Paraíba, o estudo será conduzido nos seguintes centros: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Hospital Heliópolis, Faculdade de Medicina da USP e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Caso ocorra modificação nessa informação, deve ser comunicada a CONEP.

Ressalta-se que os centros que não possuem Comitês de Ética em Pesquisa - CEP, devem solicitar a CONEP a indicação de um CEP para a análise do projeto em questão.

Brasília, 05 de dezembro de 2005.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

ANEXO 7

Aprovação do Estudo “Infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) e prognóstico de tumores de cabeça e pescoço” pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/037/09

PROTOCOLO	1842
PROJETO DE PESQUISA	INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E PROGNÓSTICO DE TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO
PESQUISADOR(A)	Rossana Verônica Mondosa López
ÁREA TEMÁTICA	Grupo III

São Paulo, 18 de fevereiro de 2009.

Prezado(a) Pesquisador(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP *analisou*, em sua 1.909 Sessão Extraordinária, realizada em 13/02/2009, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CNS, o protocolo de pesquisa acima intitulado e o considera **APROVADO**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CN/196/96, são deveres do (a) pesquisador (a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e finais;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone

Professor Associado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – COEP

Ilm^a Sr.

Prof. Dr. Victor Wünsch Filho
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública – USP

ANEXO 8

Resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral

Tabela A2 - Resposta sorológica à proteína L1 do HPV.

Sorologia		Latinoamericano N=942	GENCAPO N=467	Total N=1409
L1		N (%)	N (%)	N (%)
HPV 1 ¹	Negativo	780 (90,9)	-	780 (90,9)
	Positivo	78 (9,1)	-	78 (9,1)
HPV 4 ¹	Negativo	693 (80,8)	-	683 (80,8)
	Positivo	165 (19,2)	-	165 (19,2)
HPV 6	Negativo	665 (70,6)	342 (73,2)	1007 (71,5)
	Positivo	277 (29,4)	125 (26,8)	402 (28,5)
HPV 8 ¹	Negativo	603 (70,3)	-	603 (70,3)
	Positivo	255 (29,7)	-	255 (29,7)
HPV 11	Negativo	816 (86,6)	426 (91,2)	1242 (88,1)
	Positivo	126 (13,4)	41 (8,8)	167 (11,9)
HPV 16	Negativo	865 (91,8)	444 (95,1)	1309 (92,9)
	Positivo	77 (8,2)	23 (4,9)	100 (7,1)
HPV 18	Negativo	817 (86,7)	440 (94,2)	1257 (89,2)
	Positivo	125 (13,3)	27 (5,8)	152 (10,8)
HPV 31	Negativo	884 (93,8)	445 (95,3)	1329 (94,3)
	Positivo	58 (6,2)	22 (4,7)	80 (5,7)
HPV 33	Negativo	909 (96,5)	454 (97,2)	1363 (96,7)
	Positivo	33 (3,5)	13 (2,8)	46 (3,3)
HPV 35	Negativo	861 (91,4)	439 (94,0)	1300 (92,3)
	Positivo	81 (8,6)	28 (6,0)	109 (7,7)
HPV 38 ¹	Negativo	712 (83,0)	-	712 (83,0)
	Positivo	146 (17,0)	-	146 (17,0)
HPV 45	Negativo	871 (92,5)	431 (92,3)	1302 (92,4)
	Positivo	71 (7,5)	36 (7,7)	107 (7,6)
HPV 49 ¹	Negativo	690 (80,4)	-	690 (80,4)
	Positivo	168 (19,6)	-	168 (19,6)
HPV 52	Negativo	896 (95,1)	456 (97,6)	1352 (96,0)
	Positivo	46 (4,9)	11 (2,4)	57 (4,0)
HPV 58	Negativo	886 (94,1)	439 (94,0)	1325 (94,0)
	Positivo	56 (5,9)	28 (6,0)	84 (6,0)
HPV 77	Negativo	868 (92,1)	428 (91,6)	1296 (92,0)
	Positivo	74 (7,9)	39 (8,4)	113 (8,0)

¹ Somente foram analisados 858 casos do Estudo Latino Americano.

Tabela A3 - Resposta sorológica à proteína E6 do HPV.

Sorologia		Latinoamericano N=942	GENCAPO N=467	Total N=1409
E6		N (%)	N (%)	N (%)
HPV 6 ¹	Negativo	854 (99,5)	-	854 (99,5)
	Positivo	4 (0,5)	-	4 (0,5)
HPV 11 ¹	Negativo	853 (99,4)	-	853 (99,4)
	Positivo	5 (0,6)	-	5 (0,6)
HPV 16	Negativo	884 (93,8)	429 (91,9)	1313 (93,2)
	Positivo	58 (6,2)	38 (8,1)	96 (6,8)
HPV 18	Negativo	918 (97,5)	439 (94,0)	1357 (96,3)
	Positivo	24 (2,5)	28 (6,0)	52 (3,7)
HPV 31	Negativo	878 (93,2)	394 (84,4)	1272 (90,3)
	Positivo	64 (6,8)	73 (15,6)	137 (9,7)
HPV 33	Negativo	925 (98,2)	451 (96,6)	1376 (97,7)
	Positivo	17 (1,8)	16 (3,4)	33 (2,3)
HPV 35	Negativo	920 (97,7)	447 (95,7)	1367 (97,0)
	Positivo	22 (2,3)	20 (4,3)	42 (3,0)
HPV 45	Negativo	928 (98,5)	441 (94,4)	1369 (97,2)
	Positivo	14 (1,5)	26 (5,6)	40 (2,8)
HPV 52	Negativo	921 (97,8)	437 (93,6)	1358 (96,4)
	Positivo	21 (2,2)	30 (6,4)	51 (3,6)
HPV 58	Negativo	931 (98,8)	438 (93,8)	1369 (97,2)
	Positivo	11 (1,2)	29 (6,2)	40 (2,8)

¹ Somente foram analisados 858 casos do Estudo Latinoamericano.

Tabela A4 - Resposta sorológica à proteína E7 do HPV.

Sorologia		Latinoamericano N=942	GENCAPO N=467	Total N=1409
		N (%)	N (%)	N (%)
E7 HPV 6 ¹	Negativo	853 (99,4)	-	853 (99,4)
	Positivo	5 (0,6)	-	5 (0,6)
HPV 11 ¹	Negativo	850 (99,1)	-	850 (99,1)
	Positivo	8 (0,9)	-	8 (0,9)
HPV 16	Negativo	758 (80,5)	316 (67,7)	1074 (76,2)
	Positivo	184 (19,5)	151 (32,3)	335 (23,8)
HPV 18	Negativo	900 (95,5)	433 (92,7)	1333 (94,6)
	Positivo	42 (4,5)	34 (7,3)	76 (5,4)
HPV 31	Negativo	908 (96,4)	449 (96,1)	1357 (96,3)
	Positivo	34 (3,6)	18 (3,9)	52 (3,7)
HPV 33	Negativo	881 (93,5)	435 (93,1)	1316 (93,4)
	Positivo	61 (6,5)	32 (6,9)	93 (6,6)
HPV 35	Negativo	889 (94,4)	433 (92,7)	1322 (93,8)
	Positivo	53 (5,6)	34 (7,3)	87 (6,2)
HPV 45 ²	Negativo	83 (98,8)	459 (98,3)	542 (98,4)
	Positivo	1 (1,2)	8 (1,7)	9 (1,6)
HPV 52 ²	Negativo	80 (95,2)	443 (94,9)	523 (94,9)
	Positivo	4 (4,8)	24 (5,1)	28 (5,1)
HPV 58 ²	Negativo	82 (97,6)	459 (98,3)	541 (98,2)
	Positivo	2 (2,4)	8 (1,7)	10 (1,8)

¹ Somente foram analisados 858 casos do Estudo Latinoamericano. ² Somente foram analisados 84 casos do H.do Câncer AC Camargo.

Tabela A5 - Resposta sorológica às proteínas E1, E2 e E4 do HPV 16.

Sorologia		Latinoamericano N=942	GENCAPO N=467	Total N=1409
		N (%)	N (%)	N (%)
HPV 16 E1	Negativo	882 (93,6)	389 (83,3)	1271 (90,2)
	Positivo	60 (6,4)	78 (16,7)	138 (9,8)
HPV 16 E2	Negativo	748 (79,4)	346 (74,1)	1094 (77,6)
	Positivo	194 (20,6)	121 (25,9)	315 (22,4)
HPV 16 E4	Negativo	778 (82,6)	263 (56,3)	1041 (73,9)
	Positivo	164 (17,4)	204 (43,7)	368 (26,1)

DNA DO HPV NO TECIDO TUMORAL

Tabela A6 - Casos segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

DNA do HPV	Latinoamericano N=1004 N (%)	GENCAPO N=471 N (%)	Total N=1475 N (%)
Negativo	287 (28,6)	209 (44,4)	496 (33,6)
HPV 6	0	2 (0,4)	2 (0,1)
HPV 6,31,33,40,44,52,53,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 6,31,33,40,52,53,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 11	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 16	2 (0,2)	11 (2,3)	13 (0,9)
HPV 16,6	0	2 (0,4)	2 (0,1)
HPV 16,6,56,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 16,18,39,56,68,73,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 16,31,33,40,45,52,53,54,58,68,70,73	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 16,53,56,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 16,62	1 (0,1)	0	1 (0,1)
HPV 18,39,45,56,68,73,70,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 26,31,33,40,44,45,52,53,54,56,58,68,69/71,70,73,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 26,31,33,40,44,52,53,54,56,58,69/71,74	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 31,33,40,44,51,53,54,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 31,33,40,44,52,53,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 31,33,40,45,52,53,54,58,68,70,73	0	5 (1,1)	5 (0,3)
HPV 31,33,40,45,52,53,56,58,68,70,73	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 31,33,40,51,53,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 31,33,40,52,53,58	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 35	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV 66	0	1 (0,2)	1 (0,1)
HPV X ¹	0	6 (1,3)	6 (0,4)
Amostra inadequada para análise	14 (1,4)	126 (26,8)	140 (9,4)
Amostra não disponível	700 (69,7)	93 (19,7)	793 (53,8)

¹ Não foi possível determinar o tipo de HPV.

ANEXO 9

Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para sobrevida global e específica pela doença.

Figura A1 - Curva de sobrevida global.

Figura A2 - Curvas de sobrevida específica pela doença.

Figura A3 - Curvas de sobrevida global segundo origem dos casos do estudo.

Figura A4 - Curvas de sobrevida global segundo sexo.

Figura A5 - Curvas de sobrevida global segundo faixa etária (em anos).

Figura A6 - Curvas de sobrevida global segundo raça/cor.

Figura A7 - Curvas de sobrevida global segundo educação (anos de escolaridade).

Figura A8 - Curvas de sobrevida global segundo consumo de tabaco.

Figura A9 - Curvas de sobrevida global segundo consumo de álcool.

Figura A10 - Curvas de sobrevida global segundo estadiamento do tumor (TNM-T).

Figura A11 - Curvas de sobrevida global segundo presença de linfonodos (TNM-N).

Figura A12 - Curvas de sobrevida global segundo presença de metástases (TNM-M).

Figura A13 - Curvas de sobrevida global para pacientes submetidos à cirurgia.

Figura A14 - Curvas de sobrevida global para pacientes submetidos à radioterapia.

Figura A15 - Curvas de sobrevida global para pacientes submetidos à quimioterapia.

Figura A16 - Curvas de sobrevida global para pacientes segundo tratamento realizado.

Figura A17 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo origem dos casos do estudo.

Figura A18 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo sexo.

Figura A19 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo faixa etária (em anos).

Figura A20 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo raça/cor.

Figura A21 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo educação (anos de escolaridade).

Figura A22 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo consumo de tabaco.

Figura A23 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo consumo de álcool.

Figura A24 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo estadiamento do tumor (TNM-T).

Figura A25 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo presença de linfonodos (TNM-N).

Figura A26 - Curvas de sobrevida específica pela doença segundo presença de metástases (TNM-M).

Figura A27 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes submetidos à cirurgia.

Figura A28 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes submetidos à radioterapia.

Figura A29 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes submetidos à quimioterapia.

Figura A30 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo tratamento realizado.

Figura A31 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica às proteínas do HPV.

Figura A32 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

Figura A33 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E1 do HPV 16.

Figura A34 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E2 do HPV 16.

Figura A35 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E4 do HPV 16.

Figura A36 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E6 do HPV 16.

Figura A37 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína E7 do HPV 16.

Figura A38 - Curvas de sobrevida específica pela doença para pacientes segundo resposta sorológica à proteína L1 do HPV 16.

Figura A39 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura A40 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para orofaringe.

Figura A41 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para hipofaringe.

Figura A42 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E6 do HPV 16 para laringe.

Figura A43 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura A44 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para orofaringe.

Figura A45 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para hipofaringe.

Figura A46 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva à proteína E7 do HPV 16 para laringe.

Figura A47 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para cavidade oral.

Figura A48 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para orofaringe.

Figura A49 - Curvas de sobrevida específica pela doença da resposta sorológica positiva às proteínas E6 e E7 do HPV 16 para laringe.

Figura A50 - Curvas de sobrevida específica pela doença da detecção do DNA do HPV para cavidade oral.

Figura A51 - Curvas de sobrevida específica pela doença da detecção do DNA do HPV para orofaringe.

Figura A52 - Curvas de sobrevida específica pela doença da detecção do DNA do HPV para hipofaringe.

Figura A53 - Curvas de sobrevida específica pela doença da detecção do DNA do HPV para laringe.

ANEXO 10

Regressão de Cox para sobrevida específica pela doença

Tabela A7 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se o estudo de origem dos casos, características sócio demográficas, consumo de tabaco e de álcool.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Estudo</i>					
Latinoamericano	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
GENCAPO	0,71 (0,59-0,85)	0,72 (0,51-1,00)	0,82 (0,54-1,24)	0,67 (0,42-1,08)	0,87 (0,62-1,22)
<i>Sexo</i>					
Feminino	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masculino	1,41 (1,14-1,75)	1,23 (0,82-1,83)	1,50 (1,00-2,24)	1,05 (0,51-2,15)	2,01 (1,20-3,35)
<i>Faixa etária (anos)</i>					
≤50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
51-60	0,99 (0,83-1,19)	1,43 (1,01-2,04)	1,04 (0,74-1,46)	0,70 (0,44-1,12)	0,65 (0,44-0,96)
61-70	0,98 (0,81-1,19)	0,95 (0,62-1,46)	1,18 (0,80-1,73)	0,86 (0,53-1,42)	0,94 (0,65-1,38)
>70	1,08 (0,85-1,38)	1,38 (0,82-2,31)	1,01 (0,57-1,79)	0,92 (0,46-1,84)	1,18 (0,76-1,82)
<i>Educação (em anos)</i>					
Não frequentou escola	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1 até 7 anos	0,96 (0,79-1,16)	0,93 (0,62-1,40)	0,78 (0,52-1,17)	0,84 (0,52-1,37)	1,02 (0,72-1,47)
8-10 anos	0,66 (0,51-0,85)	0,61 (0,35-1,05)	0,61 (0,36-1,03)	0,63 (0,34-1,16)	0,69 (0,43-1,13)
11 anos ou mais	0,72 (0,55-0,96)	0,80 (0,46-1,38)	0,67 (0,39-1,15)	0,61 (0,29-1,29)	0,62 (0,32-1,20)
<i>Consumo de tabaco</i>					
Nunca fumou	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Somente no passado	1,48 (0,99-2,21)	1,18 (0,58-2,40)	2,09 (0,94-4,67)	1,03 (0,14-7,68)	1,38 (0,59-3,22)
Fuma atualmente	2,04 (1,39-2,97)	1,33 (0,70-2,52)	2,21 (1,04-4,73)	1,53 (0,21-11,01)	2,07 (0,91-4,68)
<i>Consumo de álcool</i>					
Nunca bebeu	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Somente no passado	1,82 (1,33-2,50)	1,20 (0,67-2,14)	1,63 (0,71-3,73)	0,94 (0,37-2,38)	2,15 (1,19-3,86)
Ainda bebe	1,93 (1,42-2,62)	1,25 (0,73-2,13)	1,63 (0,72-3,71)	1,10 (0,44-2,74)	2,37 (1,33-4,21)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A8 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se hábitos sexuais. Subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Nº de parceiros sexuais³</i>					
Até 5	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6-10	1,14 (0,90-1,43)	0,83 (0,51-1,33)	0,96 (0,62-1,50)	1,24 (0,63-2,44)	1,40 (0,89-2,20)
11-20	1,29 (1,03-1,63)	1,29 (0,77-2,15)	1,32 (0,85-2,06)	1,27 (0,74-2,21)	1,21 (0,76-1,95)
21-50	1,19 (0,94-1,51)	1,13 (0,68-1,86)	1,09 (0,68-1,77)	1,06 (0,59-1,91)	1,14 (0,69-1,88)
51-100	1,22 (0,91-1,65)	0,71 (0,33-1,49)	1,61 (0,89-2,89)	0,82 (0,39-1,74)	1,60 (0,94-2,75)
>100	1,25 (0,92-1,69)	0,64 (0,31-1,30)	1,07 (0,62-1,84)	1,04 (0,43-2,50)	1,75 (0,95-3,26)
<i>Prática de sexo oral³</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,06 (0,88-1,27)	1,07 (0,70-1,64)	0,75 (0,53-1,06)	1,21 (0,74-1,98)	1,12 (0,76-1,66)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A9 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se as características clínicas dos casos do estudo.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Localização anatômica</i>					
Cavidade oral	1,00				
Orofaringe	1,40 (1,15-1,72)				
Hipofaringe	1,91 (1,52-2,41)				
Laringe	0,72 (0,59-0,88)				
Cabeça e pescoço, NE	1,39 (1,06-1,81)				
<i>Estadiamento do tumor TNM³</i>					
T1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
T2	1,93 (1,35-2,77)	1,19 (0,61-2,31)	1,74 (0,69-4,38)	2,75 (0,36-20,95)	2,26 (1,20-4,26)
T3	2,54 (1,80-3,60)	1,87 (0,95-3,65)	2,10 (0,84-5,24)	4,60 (0,63-33,47)	2,34 (1,29-4,25)
T4	3,66 (2,60-5,13)	2,72 (1,46-5,09)	3,62 (1,47-8,94)	5,13 (0,71-37,33)	3,77 (2,10-6,77)
<i>Presença de linfonodos TNM N³</i>					
N0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
N1	1,34 (1,07-1,66)	1,11 (0,69-1,80)	1,09 (0,70-1,72)	0,83 (0,42-1,63)	1,71 (1,17-2,52)
N2	2,64 (2,17-3,21)	1,91 (1,27-2,87)	1,93 (1,31-2,85)	1,49 (0,83-2,68)	3,46 (2,31-5,18)
N3	2,96 (2,26-3,88)	3,84 (1,96-7,53)	1,85 (1,15-2,96)	1,17 (0,62-2,23)	6,14 (3,12-12,09)
<i>Metástase TNM M³</i>					
M0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
M1	0,84 (0,35-2,02)	0,72 (0,10-5,16)	0,34 (0,05-2,42)	0,51 (0,07-3,70)	2,52 (0,62-10,21)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

³ TNM: Classificação segundo *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM) para estadiamento do tumor (T), linfonodos (N) e metástase (M).

Tabela A10 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se os diferentes tratamentos.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Cirurgia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	0,36 (0,31-0,42)	0,30 (0,22-0,40)	0,42 (0,31-0,57)	0,47 (0,33-0,69)	0,44 (0,33-0,58)
<i>Radioterapia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,14 (0,98-1,32)	1,10 (0,82-1,48)	0,70 (0,51-0,95)	0,66 (0,45-0,98)	1,40 (1,06-1,87)
<i>Quimioterapia</i>					
Não	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sim	1,36 (1,14-1,63)	1,49 (1,00-2,22)	1,43 (1,05-1,94)	0,92 (0,58-1,46)	1,11 (0,76-1,64)
<i>Tratamento</i>					
Sem tratamento	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cirurgia	0,17 (0,13-0,22)	0,20 (0,12-0,33)	0,24 (0,13-0,43)	0,25 (0,13-0,50)	0,18 (0,11-0,30)
Radioterapia	0,50 (0,40-0,64)	0,79 (0,47-1,33)	0,47 (0,30-0,73)	0,42 (0,24-0,75)	0,54 (0,33-0,89)
Quimioterapia	1,41 (0,86-2,33)	2,21 (0,66-7,43)	2,40 (1,09-5,28)	0,81 (0,19-3,51)	1,32 (0,50-3,48)
Cirurgia+Radioterapia	0,23 (0,18-0,29)	0,21 (0,13-0,34)	0,23 (0,14-0,37)	0,24 (0,13-0,43)	0,33 (0,20-0,53)
Cirurgia+Quimioterapia	0,47 (0,15-1,49)	-	-	3,26 (0,42-25,25)	0,43 (0,06-3,16)
Radioterapia+Quimioterapia	0,43 (0,32-0,58)	0,38 (0,18-0,77)	0,54 (0,33-0,87)	0,39 (0,20-0,76)	0,30 (0,14-0,62)
Cirurgia+Radioterapia+Quimioterapia	0,30 (0,21-0,41)	0,41 (0,22-0,78)	0,35 (0,18-0,68)	0,15 (0,05-0,44)	0,32 (0,17-0,63)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A11 - Regressão de Cox univariada para sobrevida específica pela doença, considerando-se a resposta sorológica às proteínas do HPV e detecção do DNA do HPV no tecido tumoral.

Característica	Total ¹ HR (IC95%) ²	Cavidade oral HR (IC95%) ²	Orofaringe HR (IC95%) ²	Hipofaringe HR (IC95%) ²	Laringe HR (IC95%) ²
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,99 (0,79-1,22)	1,35 (0,84-2,17)	1,01 (0,66-1,56)	0,76 (0,45-1,29)	0,87 (0,57-1,32)
HPV positivo (não 16)	0,95 (0,75-1,20)	1,21 (0,71-2,04)	1,18 (0,75-1,86)	0,56 (0,31-1,02)	0,78 (0,49-1,23)
<i>DNA do HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,49 (0,21-1,09)	0,93 (0,23-3,82)	0,58 (0,18-1,86)	-	0,38 (0,05-2,78)
HPV positivo (não 16)	0,71 (0,38-1,33)	1,09 (0,34-3,49)	0,70 (0,10-5,04)	1,33 (0,31-5,62)	0,70 (0,25-1,94)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,74 (0,57-0,97)	0,84 (0,50-1,43)	0,52 (0,30-0,90)	0,88 (0,44-1,75)	0,83 (0,48-1,43)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,99 (0,83-1,18)	1,27 (0,91-1,76)	0,89 (0,63-1,25)	1,17 (0,73-1,86)	0,80 (0,56-1,14)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,97 (0,82-1,15)	0,96 (0,68-1,33)	0,79 (0,55-1,14)	0,90 (0,58-1,38)	1,22 (0,88-1,70)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,62 (0,45-0,86)	1,08 (0,59-1,99)	0,52 (0,31-0,87)	0,53 (0,07-3,83)	0,54 (0,28-1,06)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,03 (0,87-1,22)	1,07 (0,76-1,52)	0,74 (0,52-1,05)	1,33 (0,85-2,07)	1,13 (0,82-1,58)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,84 (0,64-1,12)	1,09 (0,62-1,91)	0,58 (0,30-1,14)	0,99 (0,46-2,14)	0,77 (0,44-1,36)
<i>HPV 16 E6 ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,98 (0,83-1,15)	1,05 (0,76-1,45)	0,82 (0,59-1,13)	1,25 (0,81-1,95)	1,00 (0,73-1,37)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,37 (0,19-0,72)	1,93 (0,61-6,08)	0,16 (0,05-0,50)		0,43 (0,11-1,73)

¹ Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

² HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A12 - Modelo I de regressão de Cox múltiplo para sobrevida específica pela doença¹.

Característica	Total ² HR (IC95%) ³ N=1374	Cavidade oral HR (IC95%) ³ N=357	Orofaringe HR (IC95%) ³ N=294	Hipofaringe HR (IC95%) ³ N=144	Laringe HR (IC95%) ³ N=446
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,02 (0,82-1,27)	1,26 (0,78-2,04)	1,14 (0,73-1,78)	0,77 (0,43-1,37)	0,91 (0,58-1,43)
HPV positivo (não 16)	0,91 (0,71-1,15)	1,08 (0,64-1,85)	1,23 (0,77-1,95)	0,53 (0,28-1,02)	0,81 (0,50-1,31)
<i>DNA do HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,71 (0,29-1,76)	3,11 (0,63-15,30)	0,82 (0,15-4,37)	-	0,79 (0,10-6,15)
HPV positivo (não 16)	1,20 (0,59-2,45)	1,26 (0,28-5,77)	1,95 (0,21-18,60)	0,69 (0,10-4,62)	2,06 (0,65-6,51)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,85 (0,64-1,12)	0,88 (0,50-1,54)	0,61 (0,34-1,11)	0,86 (0,41-1,84)	0,79 (0,44-1,42)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,01 (0,84-1,20)	1,18 (0,84-1,68)	1,00 (0,69-1,45)	0,98 (0,58-1,65)	0,83 (0,57-1,20)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,11 (0,93-1,33)	1,06 (0,74-1,53)	0,87 (0,59-1,27)	1,10 (0,67-1,80)	1,36 (0,95-1,95)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,67 (0,48-0,94)	1,02 (0,55-1,92)	0,62 (0,35-1,12)	0,37 (0,04-3,34)	0,65 (0,33-1,28)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,11 (0,94-1,32)	1,12 (0,78-1,62)	0,80 (0,55-1,15)	1,10 (0,68-1,77)	1,23 (0,88-1,74)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,87 (0,66-1,17)	1,14 (0,64-2,02)	0,70 (0,35-1,40)	0,99 (0,44-2,26)	0,74 (0,41-1,33)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,04 (0,88-1,23)	1,07 (0,76-1,50)	0,91 (0,65-1,27)	1,03 (0,64-1,66)	1,11 (0,81-1,54)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,48 (0,25-0,93)	1,91 (0,59-6,23)	0,18 (0,05-0,58)		0,53 (0,13-2,17)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool.² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A13 - Modelo II de regressão de Cox múltipla para sobrevida específica pela doença¹.

Característica	Total ² HR (IC95%) ³ N=1322	Cavidade oral HR (IC95%) ³ N=347	Orofaringe HR (IC95%) ³ N=278	Hipofaringe HR (IC95%) ³ N=133	Laringe HR (IC95%) ³ N=432
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,14 (0,91-1,43)	1,42 (0,87-2,34)	1,19 (0,75-1,89)	0,84 (0,41-1,74)	1,20 (0,75-1,92)
HPV positivo (não 16)	1,06 (0,82-1,34)	1,41 (0,81-2,46)	1,35 (0,83-2,21)	0,67 (0,31-1,45)	1,02 (0,62-1,68)
<i>DNA do HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	0,66 (0,24-1,84)	2,41 (0,44-13,30)	0,03 (0,00-2,18)	-	1,09 (0,12-9,66)
HPV positivo (não 16)	0,96 (0,46-2,02)	2,66 (0,52-13,50)	0,47 (0,03-7,18)	0,01 (0,00-0,34)	1,12 (0,33-3,79)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,87 (0,65-1,17)	0,89 (0,50-1,57)	0,57 (0,30-1,08)	0,83 (0,35-1,98)	0,88 (0,48-1,60)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,04 (0,86-1,24)	1,10 (0,76-1,61)	0,95 (0,63-1,44)	1,12 (0,64-1,94)	0,89 (0,60-1,32)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,03 (0,86-1,23)	1,24 (0,85-1,81)	0,77 (0,52-1,14)	0,87 (0,51-1,49)	1,11 (0,77-1,60)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,68 (0,48-0,97)	1,10 (0,58-2,10)	0,57 (0,29-1,10)	0,47 (0,04-5,37)	0,71 (0,34-1,46)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,04 (0,87-1,24)	1,02 (0,70-1,48)	0,73 (0,50-1,08)	1,06 (0,64-1,77)	1,17 (0,82-1,66)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,97 (0,72-1,31)	1,22 (0,66-2,23)	0,98 (0,47-2,07)	0,98 (0,41-2,32)	1,05 (0,56-1,99)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,01 (0,85-1,20)	1,00 (0,70-1,42)	0,85 (0,60-1,21)	1,03 (0,62-1,71)	1,14 (0,81-1,58)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,37 (0,17-0,78)	1,87 (0,56-6,30)	0,11 (0,03-0,48)		0,26 (0,04-1,91)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, hábitos sexuais, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.

Tabela A14 - Modelo III de regressão de Cox múltiplo para a sobrevida específica pela doença, na subcoorte de pacientes do Estudo Latinoamericano¹.

Característica	Total ² HR (IC95%) ³ N=898	Cavidade oral HR (IC95%) ³ N=204	Orofaringe HR (IC95%) ³ N=219	Hipofaringe HR (IC95%) ³ N=98	Laringe HR (IC95%) ³ N=283
<i>Sorologia HPV</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
HPV 16	1,11 (0,86-1,43)	1,57 (0,86-2,85)	1,26 (0,74-2,14)	0,76 (0,31-1,88)	1,42 (0,80-2,55)
HPV positivo (não 16)	1,01 (0,77-1,32)	1,40 (0,74-2,66)	1,50 (0,88-2,57)	0,62 (0,24-1,56)	1,08 (0,60-1,95)
<i>HPV 16 E1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,95 (0,66-1,37)	1,55 (0,74-3,23)	0,58 (0,25-1,33)	0,58 (0,17-2,00)	1,66 (0,79-3,48)
<i>HPV 16 E2</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,09 (0,88-1,34)	1,19 (0,75-1,90)	1,09 (0,68-1,75)	1,66 (0,82-3,36)	1,06 (0,66-1,71)
<i>HPV 16 E4</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	0,98 (0,79-1,21)	1,15 (0,69-1,91)	0,78 (0,49-1,23)	0,78 (0,39-1,53)	0,88 (0,55-1,41)
<i>HPV 16 E6</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,84 (0,57-1,24)	0,98 (0,44-2,19)	0,80 (0,40-1,61)		1,14 (0,53-2,45)
<i>HPV 16 E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,00 (0,81-1,23)	1,20 (0,73-1,97)	0,75 (0,48-1,17)	0,73 (0,39-1,37)	1,10 (0,72-1,70)
<i>HPV 16 L1</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,00 (0,72-1,38)	1,08 (0,53-2,23)	1,03 (0,45-2,36)	1,02 (0,39-2,67)	1,16 (0,58-2,32)
<i>HPV 16 E6 e/ou E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Positivo	1,00 (0,82-1,21)	1,09 (0,69-1,71)	0,89 (0,60-1,32)	0,73 (0,39-1,37)	1,12 (0,75-1,67)
<i>HPV 16 E6 e E7</i>					
Negativo	1,00	1,00	1,00	-	1,00
Positivo	0,48 (0,19-1,19)	2,29 (0,49-10,85)	0,18 (0,04-0,83)		1,08 (0,13-8,88)

¹ Ajustado por estudo de origem dos casos, sexo, faixa etária, educação, consumo de tabaco e álcool, hábitos sexuais, estadiamento clínico do tumor e tratamento.

² Total de casos incluindo tumores de cabeça e pescoço não especificado.

³ HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo com 95% de confiança para HR.