

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

FABRÍCIO DOS SANTOS MENEZES

**Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço
segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV**

São Paulo
2020

FABRÍCIO DOS SANTOS MENEZES

**Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço
segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV**

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública para a obtenção do título de “Doutor em Ciências”, Programa: Epidemiologia.

Linha de pesquisa: Epidemiologia de doenças e agravos à saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Natasha Toporcov

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Menezes, Fabrício dos Santos Menezes
Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço
segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV / Fabrício dos
Santos Menezes Menezes; orientadora Tatiana Natasha
Toporcov Toporcov. -- São Paulo, 2020.
197 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo, 2020.

1. HPV. 2. Papillomaviridae. 3. Neoplasias de Cabeça e
Pescoço. 4. Sobrevida. 5. Orofaringe. I. Toporcov, Tatiana
Natasha Toporcov, orient. II. Título.

Menezes FS. Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2020.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes

Instituição: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra. Luisa Lina Villa

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra. Stela Verzinhasse Peres

Instituição: Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP).

Julgamento: Aprovado

Dedico esse trabalho à minha família,
especialmente Ana, Benício e Beatriz, que ainda
nascerá, amo vocês!

AGRADECIMENTOS

O que seria das nossas vidas sem as pessoas que, ao cruzar os nossos caminhos, deixam algo em nós? Essa tese teve inúmeras contribuições diretas e indiretas, sendo resultado da experiência de um estudante/professor que foi educado para pensar, observar e a “ler-se no que lê”. Assim, esse trabalho é fruto de vivências e diálogos para se aprender uma ciência em eterna (re)construção e voltada para os coletivos humanos. Como especificar nomes, muitas vezes, é uma tarefa passível de erros, agradeço nominalmente apenas as pessoas que tiveram envolvimento direto com a tese ou o período do doutorado.

À minha orientadora, Profa. Tatiana Natasha Toporcov, pela amizade, incentivo e apoio em todas as etapas do doutorado.

Ao Prof. Léo por me acolher e gentilmente compartilhar os seus conhecimentos nos momentos em que mais precisei.

À Profa. Rosário pela sua imensa generosidade e sabedoria ao partilhar seus ensinamentos e conselhos com alegria e entusiasmo.

Às Professoras Luisa Lina Villa, Maria Paula Curado, Stela Verzinhasse Peres e Gleice Margarete de Souza Conceição pela significativa contribuição ao trabalho.

À Gisele Aparecida Fernandes pela amizade, carinho e parceria na realização da pesquisa.

Aos pacientes pela disponibilidade dos dados e ao Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo (RCBP-SP) e à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP).

Aos queridos docentes, colegas e funcionários da Faculdade de Saúde Pública e da Faculdade de Odontologia por estimularem o meu amadurecimento como pesquisador e ser humano.

Adicionalmente, também se faz necessário os seguintes agradecimentos:

À Deus, Pai, amigo constante, pelo milagre da vida.

À minha família, em especial Elieth (“Mamuska”), Kinho, Elayne, Painho, minha “mãedrinha” Aida e toda querida Família Braga.

À Carlos, Rozângela, Marina e Carla por todo apoio.

À sociedade e à Universidade Federal de Sergipe pela oportunidade de exercer o direito de me dedicar exclusivamente aos estudos.

À Profa. Virgínia pelo companheirismo e aos colegas do Departamento de Educação em Saúde, em especial ao grupo de Habilidades e Atitudes em Saúde por todo apoio.

Aos estudantes de Lagarto por entenderem o meu sonho e me apoiarem durante o doutorado.

Aos amigos(as)/colegas/professores(as) (por ordem alfabética): Alessandro Bigoni, Ana Ribeiro, Angélica, Catielma, Cristiano, Cynthia, Dani, Diego, Etienne, Felipe, Flávia Andrade, Heloísa, Itamara, João, José Mário, Lays, Magnúcia, Mahatma, Profa. Ana Paula, Prof. Chico, Profa. Dirce, Prof. Fausto, Prof. Fredi, Prof. Gilson Volpato, Prof. Gizelton, Prof. José Maria, Profa. Maine, Prof. Márcio Campos, Profa. Maria Gabriela Biazevic, Prof. Michel Crosato, Prof. Pannuti, Profa. Regina, Profa. Zilda, Ricardo, Rosi, Sofia, Suzan, Tiago e Tarsila.

À Renilda Shimono por todo o apoio e amizade.

À Profa. Márcia Castro e aos amigos que fiz no Harvard-Brazil Collaborative Public Health Field Course.

À Rosa Cândido e aos funcionários do restaurante universitário e da Lua de Algodão.

E, finalmente, porém não com uma menor relevância, agradeço à minha esposa Ana e aos nossos filhos Benício e Beatriz por todo amor, carinho e companheirismo nas nossas “aventuras malucas incontáveis”, e por me ensinar, sempre, que a “vida é de sonhar”.

“The true measure of any society can be found in how it treats its most vulnerable members.”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Menezes FS. Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2020.

Introdução: Estudos laboratoriais e epidemiológicos demonstraram uma epidemia viral no câncer de cabeça e pescoço (CCP) relacionada ao papilomavírus humano (HPV). Entretanto, não está claro se esse aumento na incidência afeta igualmente as populações e seus subgrupos ou se essa epidemia viral se limita a países específicos. Por tais motivos, investigou-se a epidemiologia do câncer de boca, orofaringe e laringe segundo a relação com o HPV. **Métodos:** A tese compreende três manuscritos: (i) uma revisão sistemática sobre as tendências de incidência globais do CCP segundo sítios anatômicos associados ao HPV; (ii) um estudo de base populacional prévio à implementação da vacina para o HPV no município de São Paulo (1997-2013), analisando as tendências de incidência e o efeito idade-período-coorte do CCP estratificado por localizações anatômicas HPV-relacionadas; e (iii) um estudo de base hospitalar sobre a influência do HPV e das iniquidades sociais na sobrevida por CCP dos pacientes do estado de São Paulo (2000-2018). **Resultados:** No primeiro artigo, confirmou-se a hipótese de que há uma mudança significativa nas tendências de incidência globais de CCPs devido à carga emergente nos sítios anatômicos HPV-relacionados. Em geral, as tendências de incidência padronizadas por idade, ou *age-standardized rate* (ASRs), aumentaram em localizações anatômicas HPV-relacionadas. Porém, as ASRs diminuíram para os CCPs relacionados ao consumo de álcool e tabaco. No segundo artigo, analisou-se 15.391 cânceres de boca e orofaringe (CBO). Para tanto, observou-se um aumento nas ASRs em localizações anatômicas HPV-relacionadas em mulheres (8,6%/ano) e homens (3,8%/ano) com idade ≤ 39 anos. Ademais, houve um risco crescente nas coortes de nascimento em ambos os sexos no CBO HPV-relacionado, enquanto o risco reduziu no CBO HPV-não relacionado. No terceiro artigo, investigou-se a sobrevida em sítios anatômicos HPV-relacionados ($n = 12.238$), no câncer de boca ($n = 12.858$) e laringe ($n = 12.095$), sendo a *net survival* ajustada por idade em cinco anos de 24,4%, 34,1% e 44,9%, respectivamente. Independentemente da relação do sítio anatômico com o HPV, o maior risco de morte ocorreu nos estratos sociais mais vulneráveis (i.e., analfabetos ou pacientes com assistência pública de saúde), ajustando-se por faixa etária, sexo, estadiamento clínico e tratamentos (cirurgia, quimioterapia e radioterapia). As disparidades na sobrevida aumentaram em 34,9% em sítios anatômicos HPV-relacionados, enquanto houve uma redução de 10,2% e 29,6% no câncer de boca e laringe. **Considerações finais:** Existe um aumento na carga dos CCPs HPV-relacionados no Brasil e no mundo. Portanto, tem-se a recomendação do uso profilático da vacina para o HPV em ambos os sexos e o desenvolvimento de políticas públicas para proporcionar justiça social no acesso universal à saúde.

Palavras-chave: HPV. Papillomaviridae. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Sobrevida. Orofaringe. Neoplasias Laringeas. Neoplasias Bucais.

ABSTRACT

Menezes FS. Survival and incidence in head and neck cancers according to HPV-related subsites [thesis]. São Paulo: University of São Paulo, School of Public Health; 2020.

Introduction: Molecular and epidemiological findings have demonstrated a “virus-related cancer epidemic” in head and neck cancer (HNC) caused by the human papillomavirus (HPV) infection. However, it is unclear whether this increasing incidence affects populations and their subgroups likewise, or whether it is restricted to certain countries. This investigation assessed the epidemiology of oral cavity cancers (OCC), oropharyngeal cancers (OPC), and larynx cancers (LC) according to HPV-related subsites. **Methods:** This thesis includes three manuscripts: (i) The systematic review focusing on global incidence trends in HNCs according to HPV-related subsites; (ii) The population-based study previous to prophylactic HPV vaccinations introduction in the city of São Paulo (1997-2013), which assessed incidence trends and age-period-cohort effect; and (iii) The hospital-based cohort study on the impact of HPV and inequalities on the survival of patients diagnosed with HNC in the state of São Paulo (2000-2018). **Results:** In the first study, we confirmed the hypothesis on the significant change in global incidence trends in HNCs due to the emerging burden of cancers in HPV-related subsites. Overall, age-standardized incidence rates (ASR) increased in HPV-related subsites. Conversely, ASRs decreased in HNCs associated with alcohol and tobacco use. In the second study, we analyzed 15,391 cases of OCC and OPC. Hence, we found an upward incidence trend in HPV-related subsites in females and males aged ≤ 39 years of 8.6% and 3.8% per year, respectively. Furthermore, there was an emerging risk in recent birth cohorts in both sexes in HPV-related OCC/OPC, whereas the risk reduced in HPV-unrelated OCC/OPC. In the third study, we assessed the survival in HPV-related subsites ($n=12,238$), OCC ($n=12,858$), and LC ($n=12,095$). These subsites had an age-standardized 5-year relative survival (RS) of 24.4%, 34.1%, and 44.9%, respectively. For all subsites, we found the highest hazard of death in the most vulnerable social strata – i.e., illiterates or public funded healthcare patients, adjusted for age group, sex, clinical staging, and treatments (chemotherapy, radiotherapy, and surgery). Survival inequalities rose 34.9% in HPV-related subsites, whereas it diminished in OCC and LC by 10.2% and 29.6%, respectively. **Conclusions:** There is an increasing burden in HPV-related HNCs in Brazil and the world. Therefore, we recommend prophylactic HPV vaccination use in both sexes, as well as public policies to ensure social justice in universal healthcare access.

Keywords: HPV. Papillomaviridae. Head and Neck Neoplasms. Survival. Oropharynx. Laryngeal Neoplasms. Mouth Neoplasms.