



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Radioterapia em portadores de carcinoma de orofaringe associado ao vírus do papiloma humano: uma revisão da literatura**

**Adriano Augusto Teixeira Guimarães**

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Guimarães, Adriano Augusto Teixeira  
G963 Radioterapia em portadores de carcinoma de orofaringe associado ao vírus do papiloma humano: uma revisão da literatura / Adriano Augusto Teixeira Guimarães. Salvador: AAT, Guimarães, 2014.

VIII; 50 fls.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Antonio de Mello Borba.  
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia,  
Salvador, 2013.

1. Carcinoma de orofaringe. 2. Radioterapia. 3. Vírus do papiloma humano. I. Borba, Marcus Antonio de Mello. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 616-006



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Radioterapia em portadores de carcinoma de orofaringe associado ao vírus do papiloma humano: uma revisão da literatura**

**Adriano Augusto Teixeira Guimarães**

Professor orientador: **Marcus Antônio de Mello Borba**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

**Monografia:** *Radioterapia em portadores de carcinoma de orofaringe associado ao vírus do papiloma humano: uma revisão da literatura*, de **Adriano Augusto Teixeira Guimarães**.

Professor orientador: **Marcus Antônio de Mello Borba**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Marcos Antônio de Mello Borba** (Presidente), Professor Adjunto I do Departamento de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jackson Brandão Lopes**, Professor Adjunto I do departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ana Luísa Vilas-Boas**, Doutoranda do PPgCS-FMB-UFBA.
- **Juliana Dumet Fernandes**, Professor Adjunto I do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*Por ser estreita a senda – eu não declino,  
Nem por pesada a mão que o mundo espalma;  
Eu sou o dono e senhor do meu destino;  
Eu sou o comandante da minha alma.* (Extraído do poema  
“Invictus” de William Ernest Henley)

À minha família querida, **Ana Gabriela**  
e **Ana Rita**

## **EQUIPE**

- Adriano Augusto Teixeira Guimarães, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Faculdade de Medicina da Bahia, Núcleo de Pesquisa Experimental. Avenida Reitor Miguel Calmon S/N, Vale do Canela – 40110-100 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: [aatguima@gmail.com](mailto:aatguima@gmail.com).
- Marcus Antônio de Mello Borba Borba, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Faculdade de Medicina da Bahia, Núcleo de Pesquisa Experimental. Avenida Reitor Miguel Calmon S/N, Vale do Canela – 40110-100 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: [marcusmelloborba@gmail.com](mailto:marcusmelloborba@gmail.com)

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## **AGRADECIMENTOS**

1. Ao meu Professor orientador, Doutor Marcus Antônio de Mello Borba, pela contribuição ativa à minha vida profissional de futuro médico, sendo, para mim, um verdadeiro mestre.
2. Aos meus Colegas Rafael Cavalcanti Mota e Mateus Soares Moreira Majdalani de Melo, pela colaboração no compartilhamento de experiências e conhecimentos metodológicos.



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS</b> .....	2
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	3
<b>I. RESUMO</b> .....	4
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	5
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	6
III.1 CARCINOMA DE OROFARINGE E VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO .....	6
III.1.1 Epidemiologia.....	6
III.1.2 Biologia viral e oncogênese.....	7
III.2 RADIOTERAPIA NO CARCINOMA DE OROFARINGE.....	8
<b>IV. METODOLOGIA</b> .....	10
IV.1 CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE .....	10
IV.2 FONTES DE INFORMAÇÃO .....	10
IV.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	10
IV.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	12
IV.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS .....	12
IV.6 ITENS DE DADOS .....	12
IV.7 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS .....	13
IV.8 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO .....	13
IV.9 ANÁLISE ADICIONAL .....	13
<b>V. RESULTADOS</b> .....	14
V.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	14
V.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	16
V.2.1 Métodos e Participantes .....	16
V.2.2 Intervenção .....	17
V.2.3 Desfechos primários .....	18
V.2.4 Desfechos secundários.....	18
V.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	18
V.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS.....	19
V.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	22
V.6 RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS .....	28
V.7 ANÁLISE ADICIONAL .....	28
<b>VI. DISCUSSÃO</b> .....	29
VI.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS.....	29
VI.2 LIMITAÇÕES .....	29
<b>VII. CONCLUSÕES</b> .....	31
<b>VIII. SUMMARY</b> .....	32
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS

### FIGURAS

**FIGURA 1.** Processo de busca dos trabalhos nas fontes de informação. 15

### QUADROS

**QUADRO 1.** Características dos estudos selecionados. 16

## ÍNDICE DE TABELAS

### TABELAS

<b>TABELA 1</b>	Trabalhos que comparam o prognóstico da radioterapia fracionada convencional entre carcinomas HPV + e HPV -.	23
<b>TABELA 2</b>	Trabalhos que comparam o prognóstico da quimiorradioterapia entre carcinomas HPV + e HPV -.	24
<b>TABELA 3</b>	Trabalhos que comparam o prognóstico da radioterapia fracionada acelerada entre carcinomas HPV + e HPV -.	25
<b>TABELA 4</b>	Trabalhos que comparam modalidades terapêuticas no carcinoma associado ao HPV.	26
<b>TABELA 5</b>	Modalidades de Radioterapia e sobrevida geral no carcinoma por HPV.	27

## **I. RESUMO**

### **RADIOTERAPIA EM PORTADORES DE CARCINOMA DE OROFARINGE ASSOCIADO**

#### **AO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO: UMA REVISÃO DA LITERATURA. Introdução:** A

recente descoberta da capacidade carcinogênica do Virus do papiloma humano (HPV) na região de orofaringe revelou uma nova entidade clínica mais responsiva à radioterapia cujo prognóstico mais favorável já foi testado por vários ensaios clínicos. **Objetivo:** Revisar a literatura em busca de trabalhos que comprovem o melhor prognóstico do tratamento radioterapêutico quando o carcinoma escamocelular de orofaringe possui etiologia viral. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura realizada nas fontes PubMed e BIREME que inclui revisões e ensaios clínicos publicados em Inglês no período de 10 anos. **Resultados:** Ao final do processo de busca, 39 trabalhos, incluindo revisões e ensaios clínicos foram encontrados. A partir da leitura dos abstracts, 31 trabalhos foram excluídos da análise, restando 5 ensaios clínicos e 3 revisões sistemáticas. Das revisões foram extraídos outros 6 ensaios clínicos relevantes, não contemplados pela metodologia de busca. A amostra final foi composta por 11 ensaios clínicos. **Discussão:** Todos os ensaios incluídos atestavam o melhor prognóstico da radioterapia quando o carcinoma estava associado ao HPV. **Conclusões:** A atual literatura científica prova a associação entre a infecção pelo HPV e o melhor prognóstico da radioterapia, contudo, ainda é desconhecida a modalidade terapêutica mais adequada para o tratamento desta entidade clínica específica, existindo a necessidade de mais trabalhos que comparem terapias distintas.

**Palavras – chaves:** 1. Carcinoma de orofaringe; 2. Radioterapia; 3. Vírus do papiloma humano

## **II. OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Revisar sistematicamente a literatura científica em busca de trabalhos que respondam a seguinte pergunta: Existe diferença de prognóstico do tratamento radioterápico no carcinoma escamocelular de orofaringe associado ao vírus do papiloma humano (HPV), se comparado ao carcinoma não associado HPV?

### **SECUNDÁRIOS**

1. Revisar sistematicamente a literatura científica em busca de trabalhos que respondam a seguinte pergunta: Quais as modalidades de radioterapia demonstram melhor efeito no tratamento do carcinoma escamocelular de orofaringe por HPV?

### **III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **III.1 CARCINOMA DE OROFARINGE E VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO**

##### **III.1.1 Epidemiologia**

A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é relativamente frequente e possui distribuição heterogênea quando consideradas as diferenças de gênero e idade. Em coorte prospectivo que acompanhou mulheres americanas (1) demonstrou incidência de 26,8% de infecção pelo HPV, aumentando para 44,8% quando a análise foi restrita a pacientes entre 20 e 24 anos. Outro coorte prospectivo (2) realizado em 1159 homens revelou incidência de ao menos um tipo de HPV em cerca de 50% destes indivíduos no início do estudo. Nos homens, a incidência do HPV se mantém estável entre as faixas etárias, diferente do que ocorre no sexo feminino, onde a prevalência se eleva até os 20-24 anos e então passa a diminuir (3, 4). A infecção pelo HPV pode ser eliminada do organismo, o que ocorre em cerca 66% dos casos em um ano, e 90% dos casos em 2 anos (2). Interessante notar que o subtipo 16 do HPV demora nos homens o dobro do tempo para ser eliminado, se comparado com outros subtipos virais. Esse fato justifica a prevalência de 90% deste subtipo nos carcinomas de orofaringe associados ao HPV (7). A prevalência da infecção oral pelo HPV varia conforme o gênero, sendo de 3,6% nas mulheres e 10% nos homens americanos (5), estando associada a comportamentos sexuais, como o número de parceiros de sexo oral (6).

Segundo *Parkin (2005)* (13); cancer de cabeça e pescoço é a sexta mais frequente entidade oncológica, representando cerca de 6% de todos os cânceres e incidência de 650.000 casos/ ano em todo o mundo. Classicamente, os principais fatores de risco associados ao surgimento do carcinoma escamocelular de orofaringe são a exposição ao tabaco e o uso exagerado de bebidas alcoólicas, especialmente se combinados (14). Contudo, o surgimento recente de um grupo considerável de pacientes com carcinoma escamocelular de orofaringe de etiologia diferente, não associada ao tabagismo ou etilismo, mas sim à infecção pelo HPV (6, 15), tem chamado a atenção dos especialistas por sua evolução clínica distinta (17, 49, 51, 56).

### III.1.2 Biologia viral e oncogênese

O Vírus do papiloma humano (HPV), pertencente à família Papillomaviridae, é um pequeno DNA-virus não envelopado que possui um genoma de dupla fita capaz de decodificar 7 proteínas “recentes” (do Inglês “early”- E1, E2, E3, E4, E5, E6 e E7) e 2 “tardias” (“Late” – L1 e L2), nomeadas a partir da cronologia de sua expressão no ciclo de vida viral (7). O ciclo viral se inicia a partir da infecção das células indiferenciadas da camada basal do epitélio, momento onde são expressas as proteínas E1 e E2, que irão regular a expressão do restante do genoma viral. As proteínas virais envolvidas no mecanismo de oncogênese são a E6 e E7, sendo expressas durante a migração da célula jovem da camada basal para a superfície epitelial. Essas proteínas alteraram o ciclo celular, mantendo a célula em estado favorável à amplificação do genoma viral. A proteína E6 participa da oncogênese a partir da ubiquitinação da proteína supressora de tumor p53 e consequente degradação pelo proteossoma. E7, por sua vez, compete com a proteína E2F, enzima regulatória da transição G1/S no ciclo celular, pela ligação à forma hipofosforilada ativa do produto do gene supressor de retinoblastoma (pRB). Essa interação libera a E2F, permitindo que esta ative fatores que facilitarão o progresso do ciclo celular. A afinidade de ligação entre E6 e E7 é, portanto, o fator que determina o risco de malignidade associado ao tipo do HPV(7). L1 e L2 Formarão a capsula viral, sendo L2 a proteína que liga o vírus à receptores da superfície celular durante o processo de infecção (8).

Na cavidade orofaríngeal, o HPV infecta a camada basal de células das tonsilas palatinas e lingual, modificando o epitélio reticulado em escamoso. Boa parte das infecções se tornam latentes ou são eliminadas pelo sistema imune. A integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro é um forte indicador de transição para uma fase neoplásica da doença (9). À integração, os genes que codificam as proteínas E1, E2, L1 e L2 geralmente são perdidos. A ausência de E2 implica na expressão exacerbada das oncoproteínas E6 e E7(10, 11). Além disso, a proteína viral E5 estimula a expressão do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR), levando a expressão de certos proto-oncogenes e à supressão da síntese de p21, enzima regulatória dos mecanismos de apoptose e diferenciação (12).

### III.2 RADIOTERAPIA NO CARCINOMA DE OROFARINGE

A radioterapia consiste em uma das principais modalidades terapêuticas no carcinoma de cabeça e pescoço, sendo a modalidade preferencial nos casos de doença localizada, podendo ainda ser utilizada como terapia adjuvante, após o tratamento cirúrgico, ou combinada à quimioterapia como tratamento menos mutilador (18). Contudo, apesar das inovações técnicas, como a Radioterapia conformacional tri-dimensional (IMRT) e a radioterapia intensidade modulada (IMRT), o tratamento radioterápico apresenta elevadas taxas de complicações, uma vez que os tumores alvo encontram-se próximos de órgãos essenciais para a qualidade de vida do paciente (18,19).

O dano às glândulas salivares e a consequente xerostomia estão entre as principais complicações da radioterapia na cabeça e pescoço. Apesar de ser um tecido com baixo turnover celular, mudanças na qualidade e na composição da saliva aparecem logo após o início da terapia com radiação, indicando o surgimento de complicações agudas além das tardias (20). Doses de radiação médias maiores que 24 ou 26 Grays (Gy) causam lesões permanentes às glândulas parótidas, resultando tipicamente em redução de mais de 75% da função glandular (21, 22). O tratamento radioterápico definitivo para câncer de cabeça e pescoço é convencionalmente aplicado em doses diárias de 1,8 a 2,0 Gy, em doses totais de 66 a 70 Gy em 6 ou 7 semanas (23). Em estudo conduzido por *Wijers et al. (2002)* (24). observou-se que 64% dos pacientes que sobreviveram ao menos 3 anos após o tratamento tinham xerostomia moderada a severa. Xerostomia é a principal consequência tardia da radioterapia em cabeça e pescoço, podendo levar a outros problemas como lesões dentárias e déficits nutricionais (19).

Mucosite consiste em complicação frequente e severa da radioterapia e da quimioterapia, podendo ser extremamente dolorosa, interferindo no aporte nutricional oral. Em geral, torna-se evidente após a segunda ou terceira semana de radioterapia, estando diretamente associada ao volume irradiado (19).



Lesões às unidades dentárias interferem diretamente na qualidade de vida pós tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (25, 26), devendo ser considerada ainda a condição de precária dentição e higiene oral característica nestes pacientes, o que aumenta o risco para complicações, a exemplo da osteoradionecrose e da infecção (19).

De acordo com *Mercado et al. (2001)* (27), 48% dos pacientes submetidos a radioterapia curativa na região da cabeça e do pescoço desenvolverão hipotireoidismo em 5 anos. Em contrapartida, a prevalência do hipotireoidismo clínico na população normal é de 1-2% e a do subclínico é de 8% em mulheres e 3% em homens (28). *Boomsma (2011)* (29), estudou os resultados de 5 trabalhos (30, 31, 32, 33, 34) acerca da frequência de hipotireoidismo induzido por radiação e do efeito da radiação segundo a relação dose / volume irradiado da tireoide. *Diaz (2010)* (30) acusou incidência de hipotireoidismo em 23,4%, 39,9% e 53,3% em 1, 2 e 3 anos de tratamento, respectivamente; *Alterio (2007)* (31) indicou incidência de hipotireoidismo subclínico de 26%; *Bhandare (2007)* (32) em seguimento de 10 anos, encontrou incidência de 29% e 33% para hipotireoidismo subclínico e clínico, respectivamente; *Norris (2006)* (33) encontrou incidência de hipotireoidismo subclínico de 31% e *Kuten (1996)* (34) o único coorte prospectivo, encontrou incidência de 34% e 11% para hipotireoidismo subclínico e clínico, respectivamente. Quanto à relação dose/ volume irradiado, *Boomsma (2011)* (29) conclui que a inconsistência entre os parâmetros utilizados pelos trabalhos não permite uma análise comparativa adequada e que, mesmo sendo realizada uma análise individualizada dos estudos, não foi possível determinar com clareza uma relação entre o efeito dose-volume irradiado e a indução do hipotireoidismo.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1 CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE**

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões narrativas e revisões sistemáticas publicados em período de 10 anos, em Inglês ou Português, que envolvam o tratamento radioterápico em pacientes com carcinoma escamocelular de orofaringe associado à infecção pelo Vírus do Papiloma Humano.

### **IV.2 FONTES DE INFORMAÇÃO**

As fontes de informação selecionadas para a busca de artigos foram o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e o BIREME (<http://www.bireme.br/php/index.php>). Data da última busca: 30/11/2013.

### **IV.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA**

A busca nas fontes de informação foi baseada nos seguintes descritores: Head and neck, oropharyngeal, oropharynx, pharyngeal, pharynx, cancer, neoplasia, malign, malignancy, squamous cell, SCC, HNSCC, tumor, tumour, Human papilloma virus, HPV, Radiotherapy, Radiation therapy, three-dimensional conformal, intensity modulated, brachytherapy, external beam, accelerated, fractionated.

Primeiramente, foram pesquisados os trabalhos que associavam o carcinoma de orofaringe ao Vírus do Papiloma humano (HPV) da seguinte maneira:

1#- Foram pesquisados os trabalhos que contivessem no título ou no resumo, o termo: head and neck ou oropharyngeal ou oropharynx ou pharyngeal ou pharynx. 80201 itens encontrados nesta chave.

2#- Foram pesquisados os trabalhos que contivessem no título ou no resumo, o termo: cancer ou neoplasia ou malign ou malignancy ou tumor ou tumour ou squamous cell ou SCC ou HNSCC. 1685383 itens encontrados nesta chave.

3#- Foram pesquisados os trabalhos que contivessem no título ou no resumo, o termo: Human papiloma virus ou HPV. 24363 itens encontrados nesta chave.

4# - Foram pesquisados os trabalhos que estivessem simultaneamente nas chaves 1#, 2# e 3#. 1311 itens encontrados nesta chave.

Depois, foram pesquisados os trabalhos relacionados às modalidades radioterapêuticas:

5#- Foram pesquisados os trabalhos que contivessem no título ou no resumo, o termo: radiotherapy ou radiation therapy ou brachytherapy ou three-dimensional conformal ou intensity modulated ou external beam ou accelerated ou fractionated. 251988 itens encontrados nesta chave.

Os trabalhos que relacionavam o carcinoma de orofaringe causado pelo HPV e o tratamento por radioterapia foram encontrados pesquisando os itens pertencentes simultaneamente às chaves 4# e 5#, resultando na chave 6#, sendo 137 trabalhos encontrados.

Dentre os itens encontrados na chave 6# foram filtrados os ensaios clínicos, as revisões narrativas e as revisões sistemáticas resultando na chave 7#, com 48 trabalhos encontrados.

Na chave 8#, foram filtrados dentre os trabalhos os publicados no espaço de até dez anos anteriores à data da pesquisa, mas nenhum trabalho foi excluído por este filtro.

Na chave 9#, foram filtrados os trabalhos realizados em seres humanos, sendo 3 trabalhos excluídos nesta chave, restando assim 45 itens.

Na chave #10, foram filtrados os trabalhos publicados em inglês e em português, sendo 6 trabalhos excluídos nesta chave, restando 39 itens.

Uma chave 11# chegou a ser criada com a associação dos descritores seguintes: cure, remission, relapse, outcome. A finalidade desta chave era adicionar à busca uma descrição do resultado a ser avaliado. Contudo, a adição desta chave às anteriores restringiu o resultado da busca a 13 trabalhos apenas, excluindo artigos importantes para este estudo. Logo, esta chave foi excluída do método de busca, cabendo aos pesquisadores a aferição do desfecho a partir da leitura dos 39 trabalhos previamente selecionados.

#### IV.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos ensaios clínicos publicados em período de 10 anos, em Inglês ou Português, que envolvam o tratamento radioterápico, associado ou não à quimioterapia, em pacientes com carcinoma escamocelular de orofaringe associado à infecção pelo Vírus do Papiloma Humano.

#### IV.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram extraídos dos trabalhos selecionados a partir da leitura dos mesmos. Nenhum autor foi contactado para confirmação dos dados.

#### IV.6 ITENS DE DADOS

Os dados pesquisados foram: Os autores do estudo, tamanho amostral, período de acompanhamento, as modalidades terapêuticas envolvidas ou comparadas, a dose total da radiação em grays (Gy), estadiamento tumoral, prevalência do vírus do papiloma humano, método de detecção do vírus e o desfecho, sendo este último dividido em controle loco-regional, sobrevida livre de doença, sobrevida doença específica e sobrevivência global.

#### IV.7 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

O risco de viés entre os estudos foi realizado a partir da leitura dos mesmos. A fim de atestar a validade interna dos trabalhos selecionados, uma série de 9 perguntas foi pré estabelecida:

1. A alocação foi randômica?
2. A alocação foi sigilosa?
3. Os grupos eram similares no início?
4. As medidas foram objetivas?
5. O estudo foi duplo cego?
6. Os pacientes que entraram no estudo permaneceram até o final?
7. O desfecho principal é único ou combinado?
8. Os desfechos foram de interesse clínico ou desfechos substitutos?
9. O tamanho do estudo foi adequado à hipótese testada?

Os trabalhos selecionados não necessariamente atenderam a todos os critérios pré estabelecidos, mas não fugiram drasticamente de nenhum deles.

#### IV.8 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

Os dados coletados foram sumarizados em tabelas e comparados qualitativamente.

#### IV.9 ANÁLISE ADICIONAL

Nenhuma análise adicional dos métodos foi realizada.

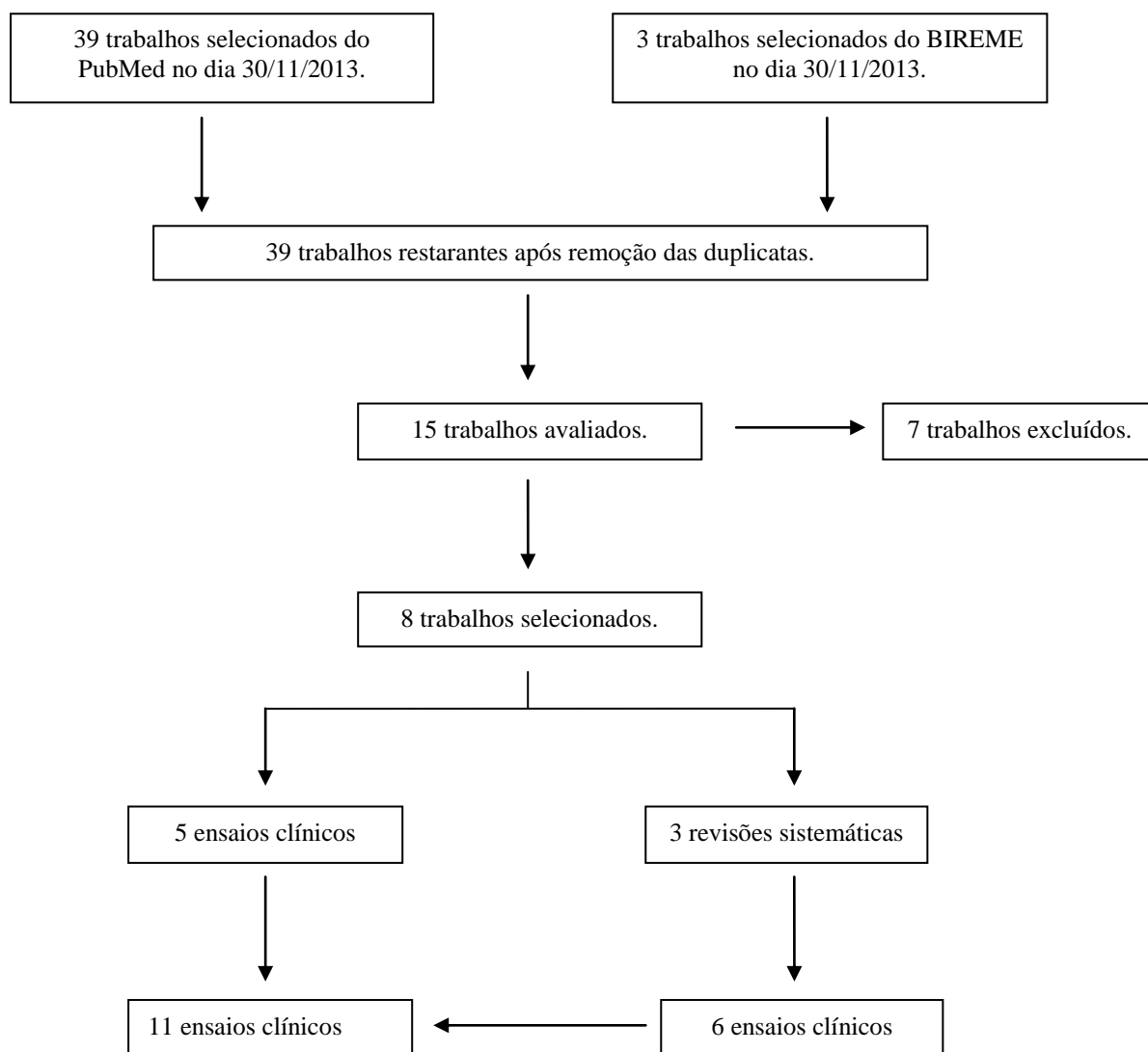
## **V. RESULTADOS**

### **V.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS**

Após o processo de busca, 39 trabalhos foram selecionados. Dentre esses, 24 foram excluídos da análise após leitura do resumo, restando portanto 15 trabalhos para leitura. Dentre os trabalhos lidos, 7 foram excluídos (35, 36, 37, 38, 40, 41, 42). *Tribius* (2012) (36) foi excluído por não especificar o sítio primário do tumor. *Fury* (2012) (35) não especificou a sobrevida associada à infecção pelo HPV. *Argiris*.(2011) (38). foi excluído do estudo por analisar a presença de marcadores séricos como preditores de prognóstico, mas não o prognóstico do tratamento do carcinoma de orofaringe por HPV propriamente dito. *Moeller* (2009) (37) foi excluído da seleção por que comparava métodos distintos de diagnóstico por imagem na avaliação da resposta à radioterapia, mas não o prognóstico associado à presença do HPV. *Chocolatewala* (2009) (40); foi excluído por não especificar o prognóstico associado à radioterapia. *Linh Vu* (2009) (42) Não retrata especificamente o carcinoma de orofaringe, além de não especificar curvas de sobrevida ou de controle locoregional. *Badulescu* (2010) (41) foi excluído por não especificar a taxa de sobrevida, de controle loco-regional ou o hazard ratio dos estudos especificados.

Dentre os 8 trabalhos inclusos, 5 eram ensaios clínicos e 3 eram revisões sistemáticas. As revisões não foram incluídas na amostra final, mas a partir de sua leitura, trabalhos importantes que não foram contemplados pela metodologia de busca nas fontes de dados puderam ser incluídos na análise (55, 57, 58, 59, 60, 61). Alguns destes trabalhos não contemplavam o critério de 10 anos anteriores à data da pesquisa, porém, a leitura dos mesmos determinou sua relevância e, portanto, foram incluídos na amostra. Ao final do processo, a amostra foi composta por 11 ensaios.

O processo de busca encontra-se esquematizado no diagrama abaixo:

**FIGURA 1.** Processo de busca dos trabalhos nas fontes de informação

## V.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

### V.2.1 Métodos e Participantes

Os onze estudos selecionados para esta revisão eram ensaios randomizados publicados em Inglês. Características gerais dos pacientes incluem portadores de carcinoma escamocelular de faringe sem tratamento prévio, nos estágios III – IV. 4 estudos (49, 50, 58, 60) incluíram também pacientes com estadiamento I-II. *Kies et al.* (2010) (61) incluiu apenas pacientes classificados como IVa ou IVb. A duração média das intervenções, bem como o número de participantes e o estadiamento estão sumarizados no Quadro 1 abaixo.

<b>QUADRO 1: Características dos trabalhos selecionados</b>				
<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de Estudo (Análise)</b>	<b>Número Amostral</b>	<b>Estadiamento Tumoral (TNM)</b>	<b>Tempo médio de seguimento (Meses)</b>
<b>Mellin et al. 2000 (58)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	60	I - IV	59
<b>Lindel et al. 2001 (60)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	95	I - IV	Não Informado
<b>Fakhry et al. 2008 (51) (ECOG2399 – Fase II)</b>	Ensaio clínico (Prospectiva)	96	III - IV	39,1
<b>Worden et al. 2008 (55) (UMC9921)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	66	III - IV	64,1
<b>Lassen et al. 2009 (49) (DAHANCA 5)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	156	I - IV	57
<b>Nichols et al. 2009 (57)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	44	III - IV	Não Informado
<b>Settle et al. 2009 (59) TAX 324 – Fase III</b>	Ensaio clínico (Ambiespectiva)	237	III - IV	33
<b>Kian Ang et al. 2010 (47) (RTOG 129-Fase III)</b>	Ensaio clínico randomizado (Retrospectiva)	721	III - IV	57,6
<b>Kies et al. 2010 (61) (Fase-II)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	47	IVa - IVb	33
<b>Rischin et al. 2010 (48) (TROG 02.02-Fase III)</b>	Ensaio clínico randomizado (Ambiespectiva)	185	III - IV	29
<b>Lassen et al. 2011 (50) (DAHANCA 6&amp;7-Fase III)</b>	Ensaio clínico randomizado (Prospectiva)	794	I - IV	Não Informado
<b>Total da Amostra:</b>			2505	
<b>Média das Amostras:</b>			227,7	
<b>Mediana das Amostras:</b>			95	



### V.2.2 Intervenção

A intervenção analisada foi a radioterapia, concorrente ou não, em pacientes com e sem infecção por HPV. *Mellin et al.* (2000) (58) avaliou a influência do HPV-DNA no prognóstico da radioterapia fracionada convencional (64 Gy em 5 frações por semana). *Lindel et al.* (2001) (60) avaliou a influência da presença do HPV-DNA e da expressão da proteína viral E2 no prognóstico da radioterapia fracionada convencional (74 Gy em 5 frações por semana). *Fahkry et al.* (2008) (51) analisou a influência do HPV-DNA na quimioterapia de indução por paclitaxel e carboplatina, seguida por quimiorradioterapia com paclitaxel concorrente a radioterapia fracionada convencional (70 Gy em 5 frações por semana). *Nichols et al.* (2008) (57) estudou a influência do HPV-DNA e da expressão de p16 no prognóstico de pacientes tratados com quimioterapia (Não específica) concorrente à radioterapia intensidade modulada (66 – 84 Gy em 5 frações por semana). *Worden et al.* (2008) (55) avaliou a influência do HPV-DNA no prognóstico da quimioterapia de indução (Cisplatina ou carboplatina, associada a Fluoracil) seguida por quimioterapia concorrente à radioterapia (70 Gy em 5 frações por semana associado a Carboplatina ou Cisplatina). *Settle et al.* (2009) (59) avaliou diferenças raciais no prognóstico do carcinoma escamocelular de orofaringe associado ao HPV (PCR) nos pacientes participantes do estudo TAX 324, envolvendo a comparação entre duas modalidades de quimioterapia de indução (Docetaxel, Cisplatina e Fluoracil versus Cisplatina e Fluoracil, apenas), seguidas de quimioterapia concorrente à radioterapia (70-74 Gy em 5 frações por semana, associado a Carboplatina). *Lassen et al.* (2009) (49) avaliou a influência da expressão de p16<sup>INK4A</sup> no prognóstico da radioterapia fracionada convencional (66 a 68 Gy em 5 frações por semana). *Rischin et al.* (2010) (48) analisou a influência do HPV no prognóstico da Radioterapia fracionada convencional (70 Gy em 5 frações por semana) concorrente à cisplatina com ou sem Tirapazamina. *Kian Ang et al.* (2010) (47) analisou a influência da presença do HPV no prognóstico da radioterapia fracionada acelerada (72 Gy em 7 frações por semana) concorrente à Cisplatina se comparada ao uso da radioterapia fracionada convencional (72 Gy em 5 frações por semana) concorrente à Cisplatina. *Kies et al.* (2010) (61) testou a eficácia da adição de Cetuximab à

quimioterapia de indução (Paclitaxel e Carboplatina), seguida de quimioterapia (Cisplatina) concorrente à radioterapia (Conformacional tri-dimensional ou radioterapia intensidade modulada: 66 – 72 Gy em 5 – 7 frações por semana) em pacientes com carcinoma em estágio avançado. *Lassen et al.* (2011) (50) analisou a influência da expressão de p16<sup>INK4A</sup> no prognóstico da radioterapia fracionada acelerada (66-68 Gy em 6 frações por semana) se comparada à radioterapia fracionada convencional (66-68 Gy em 5 frações por semana).

### V.2.3 Desfechos primários

A exceção de 3 estudos (47, 50, 59), todos os trabalhos selecionados avaliaram primariamente a associação do HPV com o prognóstico da radioterapia. *Settle et al.* (2009) (59) avaliou variações segundo a raça na sobrevida do carcinoma de orofaringe associado ao HPV. *Kian Ang et al.* (2010) (47) e *Lassen et al.* (2011) (59) compararam a eficácia da Radioterapia fracionada acelerada à da Radioterapia Fracionada Convencional

### V.2.4 Desfechos secundários

3 estudos (47, 50, 59) avaliaram a influência do HPV no prognóstico da radioterapia como desfecho secundário. Um dos trabalhos (47) comparou ainda as taxas de toxicidade entre as diferentes modalidades terapêuticas, além da influência de outros fatores, como o hábito de fumar, por exemplo, no prognóstico.

## V.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

Nenhum dos trabalhos foi realizado como duplo cego devido às peculiaridades da terapia avaliada. Além disso, nenhuma outra categoria de avaliação pré-estabelecida foi gravemente contrariada a ponto de prejudicar substancialmente a validade interna dos trabalhos selecionados.

#### V.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS

*Mellin et al.* (2000) (58) demonstrou a associação da infecção por HPV e melhor prognóstico na radioterapia fracionada convencional (64 Gy em 5 frações semanais). Neste trabalho, a prevalência da infecção por HPV, determinada por reação de polimerase em cadeia (PCR) foi de 43%, em amostra de 60 pacientes. O risco de recidiva aferido em 3 anos foi de 52 vs 21% ( $p = 0,025$ ) e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 53,5 vs 31,5% ( $p = 0,049$ ).

*Lindell et al.* (2001) (60) demonstrou a associação da infecção por HPV e melhor prognóstico na radioterapia fracionada convencional (74 Gy em 5 frações semanais). Neste trabalho, a prevalência da infecção por HPV, determinada por PCR foi de 41%, em amostra de 99 pacientes. Em análise univariada sem tempo de acompanhamento definido foi observado controle local (risco relativo: 0,33 (0,10 - 1,06),  $p = 0,04$ ), sobrevida livre de doença (risco relativo: 0,5 (0,20 - 1,26),  $p = 0,14$ ), sobrevida global (risco relativo: 0,35 (0,13 - 0,98),  $p = 0,05$ ). Na análise multivariada sem tempo de acompanhamento definido, foi aferido o controle local (risco relativo: 0,31 (0,09 - 0,99),  $p = 0,05$ ).

*Fakhry et al.* (2008) (51) aferiu o prognóstico do carcinoma de orofaringe e laringe associado ao HPV, tratado com quimioterapia de indução (Paclitaxel e Carboplatina), seguido de radioterapia fracionada convencional (70 Gy em 5 frações semanais) concorrente a paclitaxel. Em amostra de 96 pacientes, 40% eram HPV positivos, segundo análise com PCR e Imunohistoquímica (IHQ), levando a prevalência para 63% quando a análise se restringiu a carcinomas de orofaringe. Análise univariada em 2 anos de seguimento revelou sobrevida global (95 vs 62%, HR: 0,35 (0,15 - 0,80),  $p = 0,005$ ) e sobrevida livre de doença (86 vs 53%, HR: 0,28 (0,11 - 0,75),  $p = 0,02$ ). A análise multivariada em 2 anos mostrou variações de sobrevida global (HR: 0,36 (0,15 - 0,85)) e sobrevida livre de doença (HR: 0,27 (0,10 - 0,75)).

*Worden et al.* (2008) (55) demonstrou a eficácia da quimioterapia de indução por Fluorouracil associado a Cisplatina ou Carboplatina, seguida de radioerapia fracionada convencional (70 Gy em 5 frações semanais) concorrente a Cisplatina ou Carboplatina. Em seu estudo, a prevalência do HPV foi de 64%, aferido por PCR, em amostra de 66 pacientes. Análise multivariada

em 4 anos de seguimento acusou Sobrevida global (0,81 (0,70 - 0,94),  $p = 0,007$ ) e sobrevida livre de doença (0,77 (0,63 - 0,93),  $p = 0,008$ ).

*Lassen et al.* (2009) (49) demonstrou a influência da expressão de p16<sup>INK4A</sup> no prognóstico do tratamento por radioterapia fracionada convencional (66-68 Gy em 5 frações por semana). Em uma amostra de 156 pacientes dos quais 32 (22%) foram positivos para a expressão de p16, foi observada uma taxa de controle da doença em 5 anos de 58% no grupo P16+, comparados com 28% no grupo p16- ( $p = 0,0005$  HR: 0,26; 95% (IC. 0,12 - 0,57)). No mesmo estudo, a taxa de sobrevida doença específica em 5 anos foi de 72% no grupo p16+, contra 34% no p16- ( $p = 0,0006$  HR: 0,30; 95% (IC. 0,14 - 0,66)). A taxa de sobrevida global foi de 62% para o grupo p16+ e de 47% para o p 16- ( $p < 0,0001$ ; HR: 0,22 (0,08 - 0,56)).

*Nichols et al.* (2009) (57) demonstrou que pacientes com carcinoma de orofaringe associado à infecção por HPV-16 têm melhor prognóstico após Radioterapia fracionada convencional (66 – 84 Gy em 5 frações por semana) concorrente a quimioterapia (não especificada). Em amostra contendo 44 pacientes, 61% foram HPV positivos quando avaliados por hibridização in situ (HIS), aumentando para 63% quando analisada a expressão da proteína P16<sup>INK4A</sup> (IHQ). Análise univariada em 3 anos de seguimento revelou sobrevida global (89% vs 65%,  $p = 0,005$ ) e sobrevida doença específica (77% vs 45%,  $p = 0,02$ ). A análise multivariada em 3 anos demonstrou a sobrevida global (HR: 0,25 (0,08 - 0,81),  $p = 0,02$ ) e a sobrevida doença específica (HR: 0,22 (0,08 - 0,63),  $p = 0,005$ ).

*Settle et al.* (2009) (59) demonstrou que existe diferença na distribuição étnica do carcinoma de orofaringe associado ao HPV. Em seu trabalho a intervenção estudada foi a quimioterapia de indução por Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil comparada a indução por Cisplatina e Fluorouracil apenas, seguida por radioterapia fracionada convencional (70 - 74 Gy em 5 frações por semana) concorrente a Cisplatina. A amostra continha 237 pacientes, sendo aprevalência do HPV 29% (PCR) em todos os sítios, elevando-se para 50% quando a análise foi restrita à orofaringe. A análise univariada do estudo revelou apenas associação com melhor sobrevida global (HR: 0,20;  $p < 0,0001$ ), em tempo de acompanhamento não especificado.

*Kian Ang et al.* (2010) (47) comparou o uso da radioterapia fracionada acelerada (72 Gy em 7 frações por semana) concorrente à Cisplatina com a radioterapia fracionada convencional (70 Gy em 5 frações por semana) concorrente à Cisplatina no intuito de avaliar uma possível melhor resposta da terapia acelerada quando o tumor fosse p16+. No primeiro grupo, 217 pacientes foram analisados, 101(46,5%) p16+, e no segundo, 216, com 114(52,8%) p16+. Ao final do estudo, não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significativa na sobrevida global em 3 anos entre os grupos da radioterapia acelerada (70,3%; 95% IC. 65,6-75,1) e convencional (64,3%; 95% IC. 59,3-69,2)  $p = 0,18$ . Não houve ainda diferença significativa entre os padrões de sobrevida livre de progressão ou de remissão. Graças a este fato, o autor combinou as informações dos dois grupos para a análise da influência da infecção por HPV no prognóstico do tratamento. O resultado foi avaliado conforme a análise do HPV-DNA (HIS) e da expressão da proteína  $P16^{INK4A}$ . Quanto ao HPV-DNA, a análise expôs variações na sobrevida global, com 82,4% em 3 anos para o grupo HPV+, contra 57,1% no grupo HPV- (HR: 0,38 (0,26 - 0,55)) e na sobrevida livre de doença, com 73,7% para o grupo HPV+, contra 43,3% no grupo HPV- (HR: 0,40 (0,29 - 0,57)). Quanto à expressão de  $P16^{INK4A}$  expôs uma taxa de controle em 3 anos de 74,4% para o grupo p16+, contra 38,4% para o p16- ( $p < 0,001$  HR: 0,33; 95% (IC. 0,24 - 0,46)). A taxa de sobrevida global em 3 anos foi de 83,6% para o grupo p16+ e de 51,3% para o p16- ( $p < 0,001$  HR: 0,29; 95% (IC. 0,20 - 0,43)).

*Kies et al.* (2010) (61) demonstrou a eficácia e a tolerabilidade ao tratamento por quimioterapia de indução com Cetuximab, Paclitaxel e Carboplatina, seguido por radioterapia fracionada (66 - 72 Gy em 5 - 7 frações semanais) concorrente à Cisplatina. Em amostra de 47 pacientes, a prevalência do HPV foi de 46% (HIS). Análise univariada em 3 anos de seguimento demonstrou sobrevida geral ( $p = 0,05$ ) e sobrevida livre de doença ( $p = 0,012$ ).

*Rischin et al.* (2010) (48) demonstrou a influência da infecção por HPV no prognóstico da radioterapia fracionada convencional concorrente a Cisplatina com ou sem Terapazamina. A presença do vírus foi determinada por PCR e pela expressão de  $p16^{INK4A}$ , sendo esta última selecionada para a composição dos resultados por ser o método mais sensível e mais utilizado. Dos 185 pacientes da amostra, 106 (57%) possuíam expressão positiva de p16. A taxa de controle da

doença em 2 anos foi de 87% no grupo p16+, contra 72% no grupo p16- ( $p = 0,003$  HR: 0,39; 95% (IC. 0,2 - 0,74)). A sobrevida global em 2 anos foi de 91% para o grupo p16+, comparado a 74% no p16- ( $p = 0,004$  HR: 0,36; 95% (0,17 - 0,74)).

*Lassen et al.* (2011) (50) realizou um trabalho similar ao de *Kian Ang et al.* (2010), comparando a influência da expressão de p16 na radioterapia fracionada acelerada (66-68 Gy em 6 frações por semana), em comparação à fracionada convencional (66-68 Gy em 5 frações por semana). Contudo, neste trabalho não houve o uso concorrente de Cisplatina no tratamento. A análise baseada no status p16 mostrou melhor prognóstico associado à terapia acelerada tanto nos pacientes p16+ quanto nos p16- (0,58 [0,35-0,99] e 0,77 [0,60-0,98], respectivamente). No grupo p16+ a taxa de sobrevida doença específica em 5 anos mostrou melhoras com o regime acelerado (85% contra 70%  $p=0,02$ ; 0,47 IC. 0,25-0,89), contudo, não houve modificações na sobrevida global em 5 anos (66% contra 57%  $p=0,25$ ; 0,78 (0,51-1,19)). O estudo termina por concluir que a terapia acelerada promove melhores desfechos se comparada com a convencional, mas que o benefício é independente da expressão de p16. O trabalho avalia ainda o prognóstico global à expressão de p16. Na taxa de controle em 5 anos foi de 69% no grupo p16+ contra 57% no grupo p16- ( $p = 0,004$  HR: 0,66; 95% (IC. 0,49 - 0,88)). A taxa de sobrevida doença específica em 5 anos foi de 78% no grupo p16+ contra 64% no grupo p16- ( $p = 0,001$  HR: 0,58; 95% (IC. 0,41 - 0,81)). A sobrevida global em 5 anos para o grupo p16+ foi de 62% contra 47% no grupo p16- ( $p < 0,0001$ ; HR: 0,62 (0,49 - 0,78)).

## V.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Todos os onze trabalhos selecionados avaliaram, como desfecho primário ou secundário, a influência da infecção por HPV no prognóstico da radioterapia. Para sistematizar a análise dos resultados, os trabalhos analisados foram estratificados em 3 tabelas conforme a modalidade terapêutica utilizada. Os trabalhos que comparavam a influência do HPV na radioterapia fracionada convencional foram compilados na tabela 1. Trabalhos que avaliavam a interação entre o vírus e o prognóstico das modalidades que envolvessem quimiorradioterapia foram sumarizados na tabela 2.

A tabela 3 foi composta por trabalhos que avaliassem a influência do HPV na radioterapia fracionada acelerada.

**Tabela 1 - Trabalhos que comparam o prognóstico da radioterapia fracionada convencional entre carcinomas HPV + e HPV -.**

Estudo	N	Intervenção	Localização e Estadiamento	Prevalência do HPV (Método)	Desfecho
<b>Mellin et al. 2000 (58)</b>	60	RFC 64 Gy; 5 frações por semana	Tonsilas (I - IV)	HPV+ = 43% (PCR)	<b>Análise univariada</b> RRe 3 anos: 52 vs 21% (p = 0,025) SDE 5 anos: 53,5 vs 31,5% (p = 0,049)
<b>Lindel et al. 2001 (60)</b>	99	RFC 74 Gy; 5 frações por semana	Orofaringe (I - IV)	HPV+ = 41% (PCR)	<b>Análise univariada (Tempo não definido)</b> CL: RR = 0,33 (0,10 - 1,06), p = 0,04 SLD: RR = 0,5 (0,20 - 1,26), p = 0,14 SG: RR = 0,35 (0,13 - 0,98), p = 0,05 <b>Análise multivariada (Tempo não definido)</b> CL: RR = 0,31 (0,09 - 0,99), p = 0,05
<b>Lassen et al. 2009 (49)</b>	156	RFC 66 - 68 Gy em 5 frações por semana.	Faringe e Laringe supraglótica (I - IV)	Total: 22% Orofaringe: 32% (Expressão de P16 - IHQ)	<b>Análise univariada (em 5 anos)</b> CLR: 58 vs 28%, OR: 0,26 (0,12 - 0,57) SDE: 72 vs 34%, OR: 0,30 (0,14 - 0,66) SG: 62% vs 26%, OR: 0,22 (0,08 - 0,56) <b>Análise multivariada (em 5 anos)</b> CLR: HR: 0,35 (0,19 - 0,64) SDE: HR: 0,36 (0,20 - 0,64) SG: HR: 0,44 (0,28 - 0,68)

**RFC: Radioterapia fracionada convencional, RRe: Risco de recidiva, SDE: Sobrevida doença específica, CL: Controle local, SLD: Sobrevida livre de doença, SG: Sobrevida global, CLR: Controle loco-regional.**

**Tabela 2 - Trabalhos que comparam o prognóstico da quimiorradioterapia entre carcinomas HPV + e HPV -.**

Estudo	N	Intervenção	Localização e estadiamento	Prevalência do HVP (Método)	Desfecho
<b>Fakhry et al. 2008 (51)</b>	96	QI: Paclitaxel e Carboplatina, seguida por QRT: 70 Gy em 5 frações por semana concorrente a Paclitaxel	Orofaringe e Laringe (III - IV)	Total: 40% Orofaringe: 63% (PCR / IHQ)	<b>Análise univariada (em 2 anos)</b> SG: 95 vs 62%, HR: 0,35 (0,15 - 0,80), p = 0,005 SLD: 86 vs 53%, HR: 0,28 (0,11 - 0,75), p = 0,02 <b>Análise multivariada (em 2 anos)</b> SG: HR: 0,36 (0,15 - 0,85) SLD: HR: 0,27 (0,10 - 0,75)
<b>Worden et al. 2008 (55)</b>	66	QI: Cisplatina ou Carboplatina, associada a Fluorouracil, seguida por QRT: 70 Gy em 5 frações por semana associado a Cisplatina ou Carboplatina	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 64% (PCR)	<b>Análise multivariada (em 4 anos)</b> SG: 0,81 (0,70 - 0,94), p = 0,007 SLD: 0,77 (0,63 - 0,93), p = 0,008
<b>Settle et al. 2009 (59)</b>	237	QI: Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil Vs Cisplatina e Fluorouracil. QRT: 70 - 74 Gy em 5 frações por semana concorrente a Cisplatina	Todos os sítios (III - IV)	Total: 29% Orofaringe: 50% (PCR)	<b>Análise univariada</b> SG: HR: 0,20; p < 0,0001
<b>Nichols et al. 2009 (57)</b>	44	RFC 66 – 84 Gy em 5 frações semanais concorrente a quimioterapia (não especificada)	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 61% (HIS) P16+ = 63% (IHQ)	<b>Análise univariada (em 3 anos)</b> SG: 89% vs 65%, p = 0,005 SDE: 77% vs 45%, p = 0,02 <b>Análise multivariada (em 3 anos)</b> SG: HR: 0,25 (0,08 - 0,81), p = 0,02 SDE: HR: 0,22 (0,08 - 0,63), p = 0,005
<b>Kies et al. 2010 (61)</b>	47	QI: Cetuximab, Paclitaxel e Carboplatina. QRT: Cisplatina e RFC 66 - 72 Gy em 5 - 7 frações semanais	Todos os sítios (IV)	46% (HIS)	<b>Análise univariada (em 3 anos)</b> SG: p = 0,05 SLD: p = 0,012
<b>Rischin et al. 2010 (48)</b>	185	QRT: RFC 70 Gy em 5 frações semanais concorrente a Cisplatina e Tirapazamina Vs RFC concorrente a Cisplatina	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 28% (HIS) P16+ = 58% (IHQ)	<b>Análise multivariada (em 2 anos)</b> SG: 91% vs 74% HR: 0,36 (0,17 - 0,74) SLF: 87% Vs 72% HR: 0,39 (0,20 - 0,74) CLR: 93% Vs 86% HR: 0,43 (0,17 - 1,11)

QI: Quimioterapia de indução, QRT: Quimiorradioterapia, PCR: Polimerase de reação em cadeia, : HIS: Hibridização in situ, IHQ: Imunohistoquímica, SG: Sobrevida global, SLD: sobrevida livre de doença, SLF: Sobrevida livre de falha, CLR: Controle loco-regional



**Tabela 3 - Trabalhos que comparam o prognóstico da radioterapia fracionada acelerada entre carcinomas HPV + e HPV -.**

Estudo	N	Intervenção	Localização e estadiamento	Prevalência do HVP (Método)	Desfecho
<b>Kian Ang et al. 2010 (47)</b>	323	QRT: RFC 72 Gy em 5 frações semanais concorrente a Cisplatina Vs RFA 72 Gy em 7 frações semanais Concorrente a Cisplatina	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 63,8% (HIS) P16+ = 66,25% (IHQ)	<b>Análise multivariada (em 3 anos) HPV+ Vs HPV-</b> SG: HR: 0,38 (0,26 - 0,55) SLD: HR: 0,40 (0,29 - 0,57) <b>P16+ Vs P16-</b> SG: 83,6% Vs 51,3% HR: 0,29 (0,20 - 0,43) SLD: 74,4% Vs 38,4% HR: 0,33 (0,24 - 0,46)
<b>Lassen et al. 2011 (50)</b>	794	RFA 66 - 68 Gy em 6 frações semanais Vs RFC 66 - 68 Gy em 5 frações semanais	Todos os sítios (I - IV)	Total = 23% Orofaringe = 42% (Expressão de P16 - IHQ)	<b>Análise multivariada (em 5 anos)</b> CLR: 69% Vs 57% HR: 0,58 (0,43 - 0,78) p = 0,004 SDE: 78% Vs 64% HR: 0,47 (0,33 - 0,67) p = 0,001 SG: 62% Vs 47% HR: 0,54 (0,42 - 0,68) p < 0,0001

**QRT: Quimiorradioterapia, RFC: Radioterapia fracionada convencional, RFA: Radioterapia fracionada acelerada, HIS: Hibridização in situ, IHQ: Imunohistoquímica, SG: Sobrevida global, SLD: sobrevida livre de doença, CLR: Controle loco-regional, SDE: Sobrevida doença específica.**

Dentre os trabalhos que comparam modalidades de tratamento (*Kian Ang et al. 2010; Lassen et al. 2011*) não foi demonstrado interação positiva entre a expressão de p16<sup>INK4A</sup> e o fracionamento acelerado. O melhor desfecho obtido tanto nos grupos p16+ quanto nos p16- associado a terapia fracionada acelerada demonstrou que o benefício estaria associado à modalidade terapêutica apenas. (Tabela 4).

**Tabela 4 - Trabalhos que comparam modalidades terapêuticas no carcinoma associado ao HPV.**

Estudo	N	Intervenções	Prevalência (Método)	Desfecho	Conclusão
<b>Kian Ang et al. 2010 (47)</b>	720	RFC 72 Gy em 5 frações semanais concorrente a Cisplatina Vs RFA 72 Gy em 7 frações semanais Concorrente a Cisplatina	HPV+ = 63,8% (HIS) P16+ = 66,25% (IHQ)	<b>7Fx/Sem. Vs 5Fx/Sem.</b> SG: 70,3% Vs 64,3%	O melhor prognóstico da RFA não podem ser atribuídos à um mecanismo de interação entre a modalidade e o vírus, mas sim às peculiaridades da própria terapia.
<b>Lassen et al. 2011 (50)</b>	794	RFC 66 - 68 Gy em 5 frações semanais Vs RFA 66 - 68 Gy em 6 frações semanais	P16+ = 23% (IHQ)	<b>Grupo RFA (P16+ Vs P16-)</b> CLR: (0,58 [0,35 - 0,99]) Vs (0,77 [0,60 - 0,98]) <b>Grupo P16+ (6Fx/Sem. Vs 5Fx/Sem.)</b> SDE: 85% Vs 70%, p = 0,02; 0,47 [0,25 - 0,89] SG: 66% Vs 57%, p = 0,25; 0,78 [0,51 - 1,19] <b>Grupo P16- (6Fx/Sem. Vs 5Fx/Sem.)</b> SDE: 67% Vs 62%, p = 0,28; 0,86 [0,66 - 1,31] SG: 47% Vs 45%, p = 0,8; 1,02 [0,84 - 1,25]	O melhor controle loco-regional e sobrevida geral associados à RFA não podem ser atribuídos à um mecanismo de interação entre a modalidade e o vírus, mas sim às peculiaridades da própria terapia. Contudo, uma tendência a associação na sobrevida doença específica pode ser observada.

**RFC: Radioterapia fracionada convencional, RFA: Radioterapia fracionada acelerada, HIS: Hibridização in situ, IHQ: Imunohistoquímica, SG: Sobrevida global, CLR: Controle loco-regional, SDE: Sobrevida doença específica.**

Para fins comparativos, foi criada ainda a tabela 5, que compara as taxas de sobrevida global e o Hazard Ratio das diversas modalidades terapêuticas envolvidas.

**Tabela 5 - Modalidades de Radioterapia e sobrevida geral no carcinoma por HPV.**

<b>Estudo</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Localização e estadiamento</b>	<b>Prevalência do HVP (Método)</b>	<b>Desfecho (Sobrevida)</b>
<b>Lassen et al. 2009 (49)</b>	RFC 66 - 68 Gy em 5 frações por semana.	Faringe e Laringe supraglótica (I - IV)	Total: 22% Orofaringe: 32% (Expressão de P16 - IHQ)	<b>Em 5 anos</b> SG: 62% vs 26%, OR: 0,22 (0,08 - 0,56) HR: 0,44 (0,28 - 0,68)
<b>Nichols et al. 2009 (57)</b>	RFC 66 – 84 Gy em 5 frações semanais concorrente a quimioterapia (não especificada)	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 61% (HIS) P16+ = 63% (IHQ)	<b>Em 3 anos</b> SG: 89% vs 65%, p = 0,005 HR: 0,25 (0,08 - 0,81), p = 0,02
<b>Kian Ang et al. 2010 (47)</b>	QRT: RFC 72 Gy em 5 frações semanais concorrente a Cisplatina Vs RFA 72 Gy em 7 frações semanais Concorrente a Cisplatina	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 63,8% (HIS) P16+ = 66,25% (IHQ)	<b>Em 3 anos</b> <b>HPV+ Vs HPV-</b> SG: HR: 0,38 (0,26 - 0,55) <b>P16+ Vs P16-</b> SG: 83,6% Vs 51,3% HR: 0,29 (0,20 - 0,43)
<b>Rischin et al. 2010 (48)</b>	QRT: RFC 70 Gy em 5 frações semanais concorrente a Cisplatina e Tirapazamina Vs RFC concorrente a Cisplatina	Orofaringe (III - IV)	HPV+ = 28% (HIS) P16+ = 58% (IHQ)	<b>Em 2 anos</b> SG: 91% vs 74% HR: 0,36 (0,17 - 0,74)
<b>Lassen et al. 2011 (50)</b>	RFA 66 - 68 Gy em 6 frações semanais Vs RFC 66 - 68 Gy em 5 frações semanais	Todos os sítios (I - IV)	Total = 23% Orofaringe = 42% (Expressão de P16 - IHQ)	<b>Em 5 anos</b> SG: 62% Vs 47% HR: 0,54 (0,42 - 0,68) p < 0,0001

**RFC: Radioterapia fracionada convencional, QRT: Quimiorradioterapia, RFA: Radioterapia fracionada acelerada, HIS: hibridização in situ, IHQ: Imunohistoquímica, SG: Sobrevida global, HR: Hazard Ratio**

## V.6 RISCO DE VIÉS ATRAVÉS DOS ESTUDOS

A interpretação dos dados de forma quantitativa entre os estudos foi prejudicada devido a falta de padronização na aferição do desfecho. *Mellin et al.* (2000) (58) aferiu o prognóstico através do risco de relapso em 3 anos e da sobrevida doença específica em 5 anos. *Lindel et al.* (2001) (60) observou controle local, sobrevida livre de doença e sobrevida global e não especificou o tempo de observação dos desfechos. *Fakhry et al.* (2008) (51) analisou, em 2 anos, a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença. *Worden et al.* (2008) (55) observou a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 4 anos. *Settle et al.* (2009) (59) analisou a sobrevida global, mas relatou apenas o Hazard Ratio, sem especificar tempo de observação ou porcentagem de pacientes vivos no desfecho. *Nichols et al.* (2009) (57) analisou, em 3 anos, a sobrevida global e a sobrevida doença específica. *Kies et al.* (2010) (61) avaliou, em 3 anos, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, mas relatou apenas o grau de confiança estatística destes dados. *Lassen et al.* (2009 e 2011) (49, 50) aferiu o prognóstico através das taxas de controle, sobrevida doença específica e sobrevida global no período de 5 anos, em seus dois trabalhos. *Rischin et al.* (2010) e *Kian Ang et al.* (2010) (47, 48), que avaliaram apenas a taxa de controle e sobrevida global, em períodos de 2 e 3 anos, respectivamente. 4 estudos (49, 50, 58, 60) incluíram em seus estudos pacientes com estadiamento I a IV. Um estudo (61) incluiu apenas pacientes estágio IV. Os 6 estudos restantes (47, 48, 51, 55, 57, 59) incluíram apenas pacientes nos estágios III e IV.

## V.7 ANÁLISE ADICIONAL

Nenhuma análise adicional foi realizada sobre os resultados deste trabalho

## **VI. DISCUSSÃO**

### **VI.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS**

Entre 2000 e 2013 foram publicados 11 ensaios clínicos relevantes que associavam a infecção pelo vírus do papiloma humano ao prognóstico do tratamento radioterapêutico do carcinoma escamocelular de orofaringe foram publicados.

Todos os trabalhos em questão pesquisaram a prevalência da etiologia viral na carcinogênese através da expressão da proteína p16<sup>INK4A</sup> ou da presença do HPV-DNA e concluíram que a presença do vírus estava associada a melhor prognóstico. 4 trabalhos (48, 49, 50, 60) demonstraram melhor controle loco-regional; 5 estudos (47, 51, 55, 60, 61) comprovaram a melhor sobrevida livre de doença; 4 trabalhos (49, 50, 57, 58) demonstraram maior sobrevida doença específica e 10 (47, 48, 49, 50, 51, 55, 57, 59, 60, 61) demonstraram maior sobrevida geral.

Apenas dois dos trabalhos selecionados (47, 50) comparavam modalidades distintas de radioterapia no tratamento do carcinoma escamocelular de orofaringe e estudaram a existência de benefício associado ao fracionamento acelerado, se comparado ao fracionamento convencional. Ambos chegaram à conclusão concordante de que a maior sobrevida associada aos grupos com fracionamento acelerado estava relacionada isoladamente à modalidade terapêutica, não existindo sinergismo entre a modalidade utilizada e a infecção viral que influenciasse o resultado final. Um dos estudos (50), contudo, encontrou tendências a maior sobrevida doença específica associada à modalidade acelerada.

### **VI.2 LIMITAÇÕES**

A diferença na padronização dos dados entre os trabalhos dificultou a análise comparativa entre as modalidades terapêuticas. O pequeno número de estudos que comparavam modalidades terapêuticas não pôde levar a uma conclusão clara acerca da melhor modalidade radioterapêutica a ser utilizada quando o carcinoma escamocelular de orofaringe possuir etiologia viral. Além disso, os estudos que comparam modalidades entre si não especificam curvas de prognóstico intrínsecas às modalidades avaliadas, impedindo a comparação destes resultados com outros estudos. Outro fator

que dificulta a extrapolação dos resultados individuais e uma possível análise quantitativa é a divergência no estadiamento dos pacientes incluídos, o que pode, inclusive, resultar em viés na análise dos estudos que incluíram os estágios mais brandos.

## **VII. CONCLUSÕES**

1. A infecção pelo HPV está associada tanto a melhor controle loco regional como a maior sobrevida livre de doença, sobrevida doença específica e a sobrevida global após tratamento radioterapêutico de qualquer modalidade.
2. Os dados presentes na literatura são ainda insuficientes para definir uma modalidade radioterapêutica como ideal para o tratamento do carcinoma escamocelular de orofarínge de etiologia viral por HPV, contudo, a modalidade terapêutica mais eficaz descrita é a radioterapia fracionada acelerada e consiste em fator isolado de melhor prognóstico, não havendo interação sinérgica com a infecção viral que influencie o prognóstico.

## **VIII. SUMMARY**

### **RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE OROPHARYNX ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS: A LITERATURE**

**REVIEW. Introduction:** The recently discovery of the carcinogenic capacity of the Human Papillomavirus (HPV) in the oropharynx region revealed a new clinical entity that is more responsive to radiotherapy and with better prognosis already tested by many clinical assays. **Objectives:** To research in the medical literature about studies that prove the better prognostic of radiotherapy when the oropharynx carcinoma is associated with viral etiology. **Methodology:** Systematic review of the medical literature on PubMed and BIREME databases that includes reviews and clinical assays published in English or Portuguese on the period of the past 10 years. **Resultados:** At the end of the research process, 39 studies, including reviews and clinical assays were found. After the reading of their abstracts, 31 studies were excluded from analyses, leaving 5 clinical assays and 3 systematic reviews. From the reviews were extracted another 6 relevant assays that were not found by the searching methodology. The final sample included 11 clinical assays. **Discussion:** All of the included assays attested the better prognosis of the radiotherapy when the carcinoma were associated to HPV. **Conclusions:** The contemporaneous scientific literature proves the association between HPV infection and better prognostic after radiotherapy. On the other hand, it is still unknown which modality is the best for the treatment of such a specific clinical entity, revealing the need of more studies that compare different therapies.

**Key-words:** 1. Human papillomavirus; 2. Oropharynx carcinoma; 3, Radiotherapy.



## **IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dunne E, Unger E, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in United States. *JAMA* 2007; 297(8): 813-9.
2. Giuliano A, Lee J, Fulp W, et al. Incidence and clearance of human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011, 377(9769): 932-40.
3. Castle P, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacastle, Costa Rica. *J Infect. Dis* 2005; 191(11): 1808-16.
4. Munoz N, Mendez F, Posso H, et al. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190(12): 2077-87.
5. Gillison M, Broutian T, Pickard R, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307(7): 693-703.
6. D'Souza G, Fakhry C, Sugar E, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007; 121(1): 143-50.
7. Best S, Niparko K, Pai S, Biology of human papillomavirus infection and immune therapy for HPV-related head and neck cancers. *Otolaryngol Clin N Am* 45 (2012) 807 – 22.
8. Kines R, Thompson C, Lowy D, et al. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(48): 20458-63.

9. Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3) 886-91.
10. Lazo P. The molecular genetic of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 80(12): 2008-18.
11. Pett N, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007 ;212(4): 356-67.
12. Ragin C, Modugno F, Gollin S. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 2007; 86(2).
13. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Global cancer statistics 2002. *CA cancer J Clin* 2005;55: 74-108.
14. Decker J, Goldstein J, Risk factors I head and neck cancer. *New Eng J Med* 1982; 306: 1151-5.
15. Gillison M, Koch W, Capone R, et al. Evidence for causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 709-20.
16. D'Souza G, Kreimer A, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356: 1944-56.

17. Licitra L, Perrone F, Bossi P et al. High-Risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 5630-6.
18. Song, S. General Principles of Radiation Therapy for Head And Neck Cancer. Up to Date, last update in November, 26, 2012.
19. Galloway, T.; Amdur, R.; Management and Prevention of Complications of Head and Neck Cancer during Initial Treatment. Up to Date, last update in September, 09, 2013.
20. Burlage, F.; Coppes, R.; Meertens, H. et al. Parotid and Submandibular/ Sublingual Salivary Flow During High Dose Radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 61:271.
21. Chao, K.; Deasy, J.; Markman, J. et al. A Prospective Study of Salivary Function Sparing in Patients With Head-and-Neck Cancers Receiving Intensity-Modulated or Three-Dimensional Radiation Therapy: Initial Results. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 2001; 49:907.
22. Blanco, A.; Chao, K.; El Naqa, I. et al. Dose-Volume Modeling of Salivary Function in Patients With Head-and-Neck Cancer Receiving Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 2005; 62:1055.
23. Ang, K.; Garden, A. Radiotherapy for Head-And-Neck Cancer, Indications and Techniques. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Lipincott Willians & Wilkins, 2002.
24. Wijers, O.; Levendag, P.; Braaksm, M. et al. Patients With Head-and-Neck Cancer Cured by Radiation Therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck*. 2002; 24: 737-747.

25. Duke, R.; Campbell, B. Indresano, A. et al. Dental Status and Quality of Life in Long-Term Head-and Neck Cancer Survivors. *Laryngoscope* 2005, 115:678.
26. Hong, C.; Napeñas, J.; Hodgson, B. et al. A Systematic Review of Dental Disease in Patients Undergoing Cancer Therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1007.
27. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism. A frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2892–7.
28. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:839–47.
29. Boomsma, M.; Bijl, H.; Langendijk, J.; Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 99 (2011) 1–5.
30. Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, et al. Hypothyroidism as a consequence of intensity-modulated radiotherapy with concurrent taxane-based chemotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:468–76.

31. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Franchi B, et al. Thyroid disorders in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a retrospective analysis of seventy-three patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:144–50.
32. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1131–9.
33. Norris AA, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Hypothyroidism when the thyroid is included only in the low neck field during head and neck radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2006;29:442–5.
34. Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, Dale J, Stein ME. Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol* 1996;61:281–3.
35. Fury, M.; Lee, N.; Sherman, E.; Lisa, D.; Kelly, K.; Lispon, B.; Carlson, D.; Stambuk, H.; Haque, S.; Shen, R.; Kraus, D.; Shah, J.; Pfister, D. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IV head and neck squamous cell cancer. Published online in Wiley Online Library 2012.
36. Tribius, S.; Hoffmann, A.; Bastrop, S.; Goroph, T.; Haag, J.; Rocken, C.; Clauditz, T.; Grob, T.; Wilczak, W.; Tennstedt, P.; Borcherdig, A.; Petersen, C.; Hoffman, M. HPV status in

patients with head and neck carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. *Oral oncology* 48 (2012) 1178-84.

37. Moeller, B.; Rana, V.; Cannon, B.; Willians, M.; Sturgis, E.; Ginsberg, L.; Macapinlac, H.; Jack Lee, J.; Kian Ang, K.; Chao, K.; Chronowski, G.; Frank, S.; Morrison, W.; Rosenthal, D.; Weber, R.; Garden, A.; Lippman, S.; Schwartz, D. prospective risk-adjusted [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. *Journal of clinical oncology* 27 (2009) 2509-15.
38. Argiris, A.; Lee, S.; Feinstein, T.; Thomas, S.; Branstetter IV, B.; Seethala, R.; Wang, L.; Gooding, W.; Grandis, J.; Ferris, R. Serum biomarkes as potential predictors of anti-tumours activities of cetuximab-containing therapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral oncology* 47 (2011) 961-6.
39. Evas, M.; Powell, N. The changing aetiology of Head an Neck cancer: the role of human papillomavirus. *Clinical oncology* 22 (2010) 538-46
40. Chocolatewala, N.; Chaturvedi, P. Role of human papillomavirus in the human carcinogenesis: An indian perspective. *Journal of cancer research an therapeutics* vol. 5 (2009) 71-7
41. Badulescu, F.; Crisan, A.; Badulescu, A.; Schenker, M. Recent data about the role of human papillomavirus (HPV) in oncogenesis of head and neck cancer. *Romanian journal of morphology an embryology* 2010, 51(3) 437-40

42. Linh Vu, H.; Sikora, A.; Fu, S.; Kao, J. HPV-induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy. *Cancer letters* 288 (2010) 149-55
43. Seibold, N.; Schild, S.; Gebhard, M.; Noack, F.; Rades, D. Prognóctic impact of VEGF and FTL-1 receptor expression in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther onkol* 2013 189: 639-46. Publicado on-line: 9 de junho de 2013
44. Quon, H.; Richmon, J. Treatment deintensification strategies for HPV-associated head and neck carcinomas. *Otorrinolaringol clin N Am* 45 (2012) 845-61
45. Syrjänen, S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Annals of oncology* 21 (supplement 7): vii243-vii645, 2010.
46. Shaw, R.; Robinson, M. The increasing clinical relevance of human papillomavirus type 16 (HPV-16) infection in the oropharyngeal cancer. *British journal of oral and maxillofacial surgery* 49 (2010) 423-9.
47. Kiang Ang, K.; Harris, J.; Wheeler, R.; Weber, R.; Rosenthal, D.; Nguyen-Tân, P.; Westra, W.; Chung, C.; Jordan, R.; Lu, C.; Kim, H.; Axelrod, R.; Silverman, C.; Redmond, K.; Gillison, M. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New England journal of medicine* 2010 363: 24-35.
48. Rischin, D.; Young, R.; Fisher, R.; Fox, S.; Le, Q.; Peters, L.; Solomon, B.; Choi, J.; O'Sullivan, B.; Kenny, L.; McArthur, G. prognostic significance of p16<sup>ink4a</sup> and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 28 2010; 4142-8.

49. Lassen, P.; Eriksen, J.; Hamilton-Dutoit, S.; Tramm, T.; Alsner, J.; Overgaard, J. Effect of HPV-associated p16<sup>ink4a</sup> expression on response to radiotherapy survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Clinical Oncology* 27 2009 1992-8.
50. Lassen, P.; Eriksen, J.; Krogdahl, A.; Therkildsen, M.; Ulhoi, B.; Overgaard, M.; Spetch, L.; Andersen, E.; Johansen, J.; Andersen, L.; Grau, C.; Overgaard, J. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: Evaluation of the randomized DAHANCA 6&7 trial. *Radiotherapy and Oncology* 100 (2010) 49-55.
51. Fakhry, C; Westra, W.; Li, S.; Cmelak, A.; Ridge, J.; Pinto, H.; Forastiere, A.; Gilison, M. Improved survival of patients with human papillomavirus-Positive Head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J natl Cancer inst* 2008; 100:261-9.
52. Lassen, P. The role of human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiotherapy and oncology* 95 (2010) 371-80.
53. Ilhoff, A.; Petersen, C.; Hoffman, M.; Knecht, R.; Tribius, S. Human papilloma virus in locally advanced stage III/IV squamous cell cancer of oropharynx and impact on choice of therapy. *Oral Oncology* 46 (2010) 705-11.
54. Pryor, D.; Solomon, B.; Porceddu, V. The emerging era of personalized therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Asia-Pacific journal of Clinical oncology* 2011;7: 236-51.



55. Worden, F.; Kumar, B.; Lee, J.; Wolf, G.; Cordell, K.; Taylor, J.; Urba, S.; Eisbruch, A.; Teknos, T.; Chepeha, D.; Prince, M.; Tsien, C.; D'Silva, T.; Yang, K.; Kurnit, D.; Mason, H.; Miller, T.; Wallace, N.; Bradford, C.; Carey, C. Chemoselection As a Strategy for Organ Preservation in Advanced Oropharynx Cancer: Response and Survival Positively Associated With HPV16 Copy Number. *Journal of clinical oncology* 2008 26:3138-46.
56. Kumar, B.; Cordell, K.; Lee, J.; Worden, F.; Prince, M.; Tran, H.; Wolf, G.; Urba, S.; Chepeha, D.; Teknos, T.; Eisbruch, A.; Tsien, C.; Taylor, J.; D'silva, N.; Yang, k.; Kurnit, D.; Bauer, J.; Bradford, C.; Carey, T. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, Sex, and Smoking As Indicators of Response to therapy and Survival in Oropharyngeal Cancer *J Clin Oncol.* 2008 July 1; 26(19): 3128–37.
57. Nichols, A.; Faquin, W.; Westra, W.; Mroz, E.; Begum, S.; Clark, J.; Rocco, J. HPV-16 infection predicts treatment outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2009 140: 228-34.
58. Mellin, H.; Friesland, S.; Lewensohn, R.; Dalianis, T.; Munck-Wikland, E. Human papillomavirus (HPV) dna in tonsillar cancer: clinical Correlates, risk of relapse, and survival *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.):* (2000) 89, 300–4.
59. Settle, K.; Posner, M.; Schumaker, L. Et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res* 2009;2:776-81.
60. Lindel, K.; Beer, K.; Laissue, J.; Greier, R.; Aebersold, D. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92:805-13.

61. Kies M, Holsinger F, Lee J, William W, Glisson B, Lin H, Lewin J, Ginsberg L, Gillaspay K, Massarelli E, Byers L, Lippman S, Hong W, El-Naggar A, Garden A, Jan S. Lewin, Lawrence E. Ginsberg, Katharine A. Gillaspay, Erminia Massarelli, Lauren Byers, Papadimitrakopoulou V, Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results From a Phase II Prospective Trial. *J Clin Oncol* 2009 28:8-14.