

## O PERFIL HPV DOS DOENTES PORTADORES DE TUMORES DA OROFARINGE NUMA INSTITUIÇÃO ONCOLÓGICA EM PORTUGAL ENTRE 2018 E 2019 – ESTUDO RETROSPETIVO DESCRITIVO

THE HPV PROFILE OF PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL TUMORS IN AN ONCOLOGY INSTITUTION IN PORTUGAL BETWEEN 2018 AND 2019 – DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE STUDY

 VALENTE DE SOUSA, P.<sup>1</sup>,  RODRIGUES, J.<sup>2</sup>,  RODRIGUES, C. A.<sup>1</sup>,  CARVALHO L.<sup>4</sup>,  
 MONTEIRO, E.<sup>3</sup>,  LARA SANTOS, L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Patologia e Terapêutica Experimental, do Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal

<sup>2</sup> Grupo de Epidemiologia do Cancro, Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal

<sup>4</sup> Clínica de Patologia de Cabeça e Pescoço, Instituto Português de Oncologia do Porto, Portugal

### RESUMO

O cancro da orofaringe é uma doença cada vez com maior incidência e geralmente detetada em fases avançadas. Este aumento na incidência é atualmente atribuído à infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV), resultante das alterações nos hábitos sexuais da população, nas últimas décadas. O objetivo deste estudo é caracterizar o perfil do paciente com cancro da orofaringe, em Portugal, quanto ao estado positivo ou negativo para infeção por HPV e analisar os perfis de sobrevivência destes doentes. Neste estudo retrospectivo descritivo, foram incluídos 134 doentes com diagnóstico histológico de cancro da orofaringe e com caracterização do estado de HPV por estudo imuno-histoquímico. Todos os doentes foram referenciados à Clínica de Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia do Porto, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Dos doentes estudados, apenas 18,7% eram portadores de tumores HPV positivos. A maioria dos tumores (91,7%) foram diagnosticados em indivíduos do sexo masculino. Destes, apenas 18/123 casos (14,6%) eram HPV positivos, em contraste com os 63,6% dos tumores diagnosticados em indivíduos de sexo feminino (7/11 doentes). A maioria dos doentes que deram entrada na instituição foram diagnosticados tardiamente (73,9% eram estádios III ou IV). Constatamos nesta análise que, com o aumento do estágio, o número de doentes HPV negativos aumentou e o número de casos HPV positivo diminuiu.

**Palavras-chave:** Cancro da Orofaringe, HPV, Incidência, Sobrevivência, IPO do Porto.

### ABSTRACT

Oropharyngeal cancer is a disease with an increasing incidence, mostly detected in advanced stages. This increase in incidence is currently related to Human Papillomavirus (HPV) infection, associated with changes in the sexual behaviour of the population, in the last decades. This study aimed to characterize the oropharyngeal cancer patients' profile in Northern Portugal regarding the HPV infection status and to analyse the survival profile of those patients. This descriptive retrospective study included 134 patients with histological confirmation of oropharyngeal cancer and immunohistochemical characterization of HPV status, that



were referred to the Head and Neck Department of the Instituto Português de Oncologia do Porto, between January 2018 and December 2019. Most of the oropharyngeal cancer cases were diagnosed in male subjects (91,7%). Interestingly, only 14,6% (18/123) of male cases were HPV-positive, in contrast to 63,6% (7/11) HPV-positive tumours diagnosed in female subjects. Moreover, among all patients integrated into this study, only 18,7% had HPV-positive tumours, and the majority of the referred patients (73,9%) were diagnosed at later stages (stage III or IV). In this study, it was also observed that, in later stages, the number of HPV-negative cases increased and the HPV-positive cases decreased.

**Key words:** *Oropharyngeal Cancer, HPV, Incidence, Survival, IPO – Porto.*

## INTRODUÇÃO

Atualmente, o cancro é uma das doenças mais comumente diagnosticada em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos. Estima-se que o número de casos e de mortes provocadas por doença oncológica venha a aumentar, dado o aumento da esperança média de vida, crescimento populacional e continuidade da adoção de comportamentos de risco, como o consumo de tabaco, de bebidas alcoólicas, estilos de vida e o sedentarismo.<sup>1,2</sup>

De acordo com o Registo Oncológico Nacional, o cancro da cavidade oral e faringe é o sétimo tumor maligno mais diagnosticado em Portugal.<sup>3</sup> Os tumores malignos de cabeça e pescoço (TMCP), onde se insere o cancro da cavidade oral e da faringe, são um conjunto heterogéneo de neoplasias que se originam nas mucosas de revestimento ou em estruturas que constituem as vias aerodigestivas superiores. Mais de 90%, classificam-se histologicamente como carcinomas epidermoides. Em Portugal, um elevado número de doentes com TMCP são diagnosticados em estádios avançados de doença, o que tem repercussão na sobrevivência.<sup>4</sup>

Hábitos como o consumo de álcool e de tabaco são os principais fatores determinantes de risco do cancro da orofaringe. Recentemente, a infeção por variantes oncogénicas de vírus do papiloma humano (HPV), tem sido referenciada como um dos principais fatores de risco para esta doença oncológica.<sup>5</sup> Apesar de cada vez mais se considerar

que determinados hábitos sexuais de risco, entre os quais se insere o número crescente de parceiros sexuais ao longo da vida, são fatores causais do cancro da orofaringe, a real responsabilidade do HPV no aumento da incidência desta patologia ainda é discutível. A proporção de tumores HPV positivos, nos tumores malignos com esta localização anatómica, varia nas diferentes regiões geográficas.<sup>6</sup> Em Portugal existe um défice de registos sobre o perfil epidemiológico dos doentes com cancro da orofaringe e particularmente no que diz respeito à eventual associação entre esta doença e a infeção por HPV. O objetivo deste estudo é caracterizar a população de doentes com cancro da orofaringe admitida e tratada no IPO-Porto quanto à infeção por HPV.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, abrangendo doentes com diagnóstico histológico confirmado de carcinoma espinocelular da orofaringe e com a caracterização do genótipo de HPV por estudo imuno-histoquímico. Os doentes foram referenciados ao Serviço de Otorrinolaringologia da Clínica de Patologia da Cabeça e Pescoço do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019, tendo o estadiamento TNM sido feito de acordo com as normas do *American Joint Comitee on Cancer, 8th Edition Staging*<sup>7</sup>, em sede de consulta multidisciplinar.



Os processos clínicos destes doentes foram revistos, entre o dia 1 de setembro de 2019 e 6 de janeiro de 2020, deles tendo sido coletados os seguintes elementos: género, idade, hábitos de consumo de álcool e de tabaco, diagnóstico clínico e histológico, caracterização do estado HPV, classificação TNM, estadiamento à data do diagnóstico, proposta terapêutica inicial, e a sobrevivência global.

Foram excluídos desta análise todos os registos clínicos em que faltasse uma das seguintes variáveis: 1) diagnóstico clínico e/ou histológico de cancro da orofaringe, 2) caracterização da infeção por HPV, 3) classificação TNM e 4) estadiamento à data do diagnóstico e 5) proposta terapêutica. Além disso, 6) os doentes incluídos não podiam ter história prévia de cancro e 7) o cancro da orofaringe tinha de ser um tumor primário. Foram incluídos 134 pacientes. Para efeitos de análise estatística, considerou-se como tendo abandonado hábitos de risco (ex-alcoólico ou ex-fumador) todo o indivíduo em que no relato clínico estivesse referenciada a cessação desses hábitos até 1 ano antes do diagnóstico de cancro. Doentes que afirmaram ter fumado ou consumido bebidas alcoólicas em situações esporádicas, 1 vez por ano ou 1 vez por mês, por exemplo, foram considerados como não tendo estes hábitos de risco.

As variáveis categóricas foram caracterizadas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas caracterizadas através de medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão).

As probabilidades de sobrevivência global e os respetivos Intervalos de Confiança (IC) a 95% a 30 dias, a 90 dias e a 1 ano foram estimadas através do método de Kaplan-Meier. A comparação das sobrevivências entre grupos de interesse foi efetuada recorrendo ao teste de log-rank.

Os dados obtidos foram analisados recorrendo à estatística descritiva e à inferência estatística. Foram utilizados os programas R e Microsoft Office Excel.

Este estudo teve parecer positivo da comissão de ética do Instituto Português de Oncologia do Porto.

## RESULTADOS

Os casos diagnosticados no período do estudo distribuíram-se da seguinte forma: 69 pacientes (51,5%) em 2018, e em 2019, foram diagnosticados 65 pacientes (48,5%). A distribuição dos doentes por género e as variáveis estudadas encontram-se representadas na Tabela 1. O estudo imuno-histoquímico do material de biópsia do tumor, incluiu apenas o HPV 16. Apenas 25 doentes tinham tumores HPV positivos. Sete das 11 mulheres incluídas na série eram HPV-positivas (63,6%) contrastando com os 18 casos HPV positivos dos 123 casos do género masculino estudados (14,6%). Não observamos diferenças significativas entre as idades do grupo de doentes HPV negativos e a idades dos doentes HPV positivos.

Os hábitos de consumo de bebidas alcoólicas e de tabaco foram analisados. Apenas 1 doente não forneceu informações relativamente a estes hábitos. A maioria dos doentes consumia álcool regularmente e/ou fumava tabaco (126 em 133, 94,7%). Apenas 7 doentes (5,3%) negaram ter estes hábitos. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 95 doentes afirmaram consumir bebidas alcoólicas ativamente, 19 afirmaram não consumir e 19 afirmaram terem sido consumidores ativos no passado. Verificámos que 40,0% dos doentes HPV positivos tinham hábitos etílicos ativos. Relativamente ao consumo de tabaco, um expressivo número de doentes declarou ser fumador ativo (96 doentes) ou ex-fumador (24 doentes). Apenas 13 doentes afirmaram nunca ter fumado. 44,0% dos doentes HPV positivos e 78,0% dos HPV negativos eram fumadores ativos no momento de diagnóstico. Verificou-se um maior número de ex-fumadores no grupo dos doentes HPV negativos (18 doentes, 16,5%) quando comparado com o grupo de doentes HPV positivos (6 doentes, 24,0%).

A maioria dos doentes foram diagnosticados tardiamente, uma vez que 73,8% dos doentes encontravam-se nos estádios III/IV ao momento do diagnóstico. Apesar do elevado número de doentes



TABELA 1: Dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e patológicos

Características	Ano de Diagnóstico		Total
	2018	2019	
<b>Total</b>	69 (100,0)	65 (100,0)	134 (100,0)
Sexo			
Masculino	62 (89,9)	61 (93,8)	123 (91,8)
Feminino	7 (10,1)	4 (6,2)	11 (8,2)
Grupo Etário			
40-49	15 (21,7)	13 (20,0)	28 (20,9)
50-59	20 (29,0)	25 (38,5)	45 (33,6)
60-69	20 (29,0)	19 (29,2)	39 (29,1)
≥ 70	14 (20,3)	8 (12,3)	22 (16,4)
Estadio			
I	8 (11,6)	9 (13,8)	17 (12,7)
II	11 (15,9)	7 (10,8)	18 (13,4)
III	13 (18,8)	14 (21,5)	27 (20,1)
IV	37 (53,6)	35 (53,8)	72 (53,7)
Tratamento			
Cirurgia	28 (40,6)	17 (26,2)	45 (33,6)
Cuidados Paliativos	5 (7,2)	7 (10,8)	12 (9,0)
QT	4 (5,8)	6 (9,2)	10 (7,5)
RT	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (1,5)
Radioquimioterapia	32 (46,4)	33 (50,8)	65 (48,5)
Hábitos			
Etílicos e tabágicos	53 (76,8)	55 (84,6)	108 (80,6)
Etílicos ou tabágicos	67 (97,1)	59 (90,8)	126 (94,0)
Sem hábitos etílicos ou tabágicos	2 (2,9)	5 (7,7)	7 (5,2)
Não respondeu	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
<b>HPV Positivo</b>	14 (20,3)	11 (16,9)	25 (18,7)
Sexo			
Masculino	10 (71,4)	8 (72,7)	18 (72,0)
Feminino	4 (28,6)	3 (27,3)	7 (28,0)
Grupo Etário			
40-49	4 (28,6)	2 (18,2)	6 (24,0)
50-59	3 (21,4)	3 (27,3)	6 (24,0)
60-69	4 (28,6)	5 (45,5)	9 (36,0)
≥ 70	3 (21,4)	1 (9,1)	4 (16,0)
Estadio			
I	6 (42,9)	5 (45,5)	11 (44,0)
II	5 (35,7)	3 (27,3)	8 (32,0)

III	3 (21,4)	2 (18,2)	5 (20,0)
IV	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (4,0)
Tratamento			
Cirurgia	5 (35,7)	3 (27,3)	8 (32,0)
Cuidados Paliativos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
QT	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (4,0)
RT	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (4,0)
Radioquimioterapia	8 (57,1)	7 (63,6)	15 (60,0)
Hábitos			
Etílicos e tabágicos	5 (35,7)	6 (54,5)	11 (44,0)
Etílicos ou tabágicos	13 (92,9)	6 (54,5)	19 (76,0)
Sem hábitos etílicos ou tabágicos	1 (7,1)	4 (36,4)	5 (20,0)
Não respondeu	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (4,0)
<b>HPV Negativo</b>	55 (79,7)	54 (83,1)	109 (81,3)
Sexo			
Masculino	52 (94,5)	53 (98,1)	105 (96,3)
Feminino	3 (5,5)	1 (1,9)	4 (3,7)
Grupo Etário			
40-49	11 (20,0)	11 (20,4)	22 (20,2)
50-59	17 (30,9)	22 (40,7)	39 (35,8)
60-69	16 (29,1)	14 (25,9)	30 (27,5)
≥ 70	11 (20,0)	7 (13,0)	18 (16,5)
Estadio			
I	2 (3,6)	4 (7,4)	6 (5,5)
II	6 (10,9)	4 (7,4)	10 (9,2)
III	10 (18,2)	12 (22,2)	22 (20,2)
IV	37 (67,3)	34 (63)	71 (65,1)
Tratamento			
Cirurgia	23 (41,8)	14 (25,9)	37 (33,9)
Cuidados Paliativos	5 (9,1)	7 (13,0)	12 (11,0)
QT	3 (5,5)	6 (11,1)	9 (8,3)
RT	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (0,9)
Radioquimioterapia	24 (43,6)	26 (48,1)	50 (45,9)
Hábitos			
Etílicos e tabágicos	48 (87,3)	49 (90,7)	97 (89,0)
Etílicos ou tabágicos	54 (98,2)	53 (98,1)	107 (98,2)
Sem hábitos etílicos ou tabágicos	1 (1,8)	1 (1,9)	2 (1,8)
Não respondeu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



diagnosticados no estágio IV (72 pacientes), apenas 4,0% eram HPV positivos. No grupo de doentes HPV positivo, 44,0% eram estágio I e apenas 4,0% eram estágio IV, enquanto que nos doentes HPV negativos apenas 5,5% eram estágio I e 65,1% estágio IV.

O protocolo terapêutico usual envolve radioquimioterapia (RTQT) seguido da cirurgia. Em relação ao tratamento inicialmente proposto verificou-se que a maioria dos doentes foi submetido a (48,5%) e 33,6% realizou cirurgia (33,6%). Doze doentes, em estado avançado de doença, foram encaminhados para os serviços de cuidados paliativos, todos eram HPV negativos.

Os dados de sobrevivência estão condensados na tabela 2 e nas figuras 1,2 e 3. Observamos menor sobrevivência nos doentes do sexo masculino, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Os doentes com tumores HPV positivos, apesar de ser um grupo com poucos efetivos, tiveram neste estudo uma sobrevivência global significativamente maior ( $p=0,042$ ). Os estádios III e IV têm uma sobrevivência significativamente menor ( $p=0,0078$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal objetivo analisar o perfil do cancro de orofaringe numa amostra consecutiva de 134 doentes admitidos e tratados no IPO – Porto, tendo em consideração a presença do HPV (positivo/negativo) no tumor. As limitações deste estudo associam-se ao facto de ser um estudo retrospectivo, com um período de seguimento curto e apenas ter sido estudado o HPV 16.

O cancro oral e da orofaringe tem tido, nos últimos anos, uma incidência crescente. Apesar da facilidade de acesso à observação clínica da cavidade oral verifica-se que a maioria destes tumores malignos são diagnosticados em fases avançadas da doença, afetando a sobrevivência destes doentes.<sup>8</sup> No nosso estudo, 53,7% dos casos encontram-se no estágio IV.

Em Portugal, existem poucos registos que abordem a incidência e a mortalidade destas neoplasias. Um estudo de 2016, relata que numa população de 566 doentes com cancro de cabeça

TABELA 2: Sobrevivência global aos 30, 90 e 365 dias em função do género, HPV e estágio

	30 Dias	90 Dias	365 dias
Sexo			
Masculino	96,6 (93,5-99,9)	89,6 (84,2-95,3)	79,4 (61,6-80,3)
Feminino	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	87,5 (67,3-100,0)
HPV			
Positivo	100,0 (100,0-100,0)	95,5 (87,1-100,0)	88,6 (74,7-100,0)
Negativo	96,2 (92,6-99,9)	89,3 (83,5-95,5)	68,1 (58,8-79,0)
Estadio			
I	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)
II	100,0 (100,0-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	85,9 (69,5-100,0)
III	96,2 (89,0-100,0)	88,1 (76,4-100,0)	72,8 (55,9-94,6)
IV	95,7 (91,1-100,0)	86,8 (79,2-95,2)	62,3 (50,6-76,6)



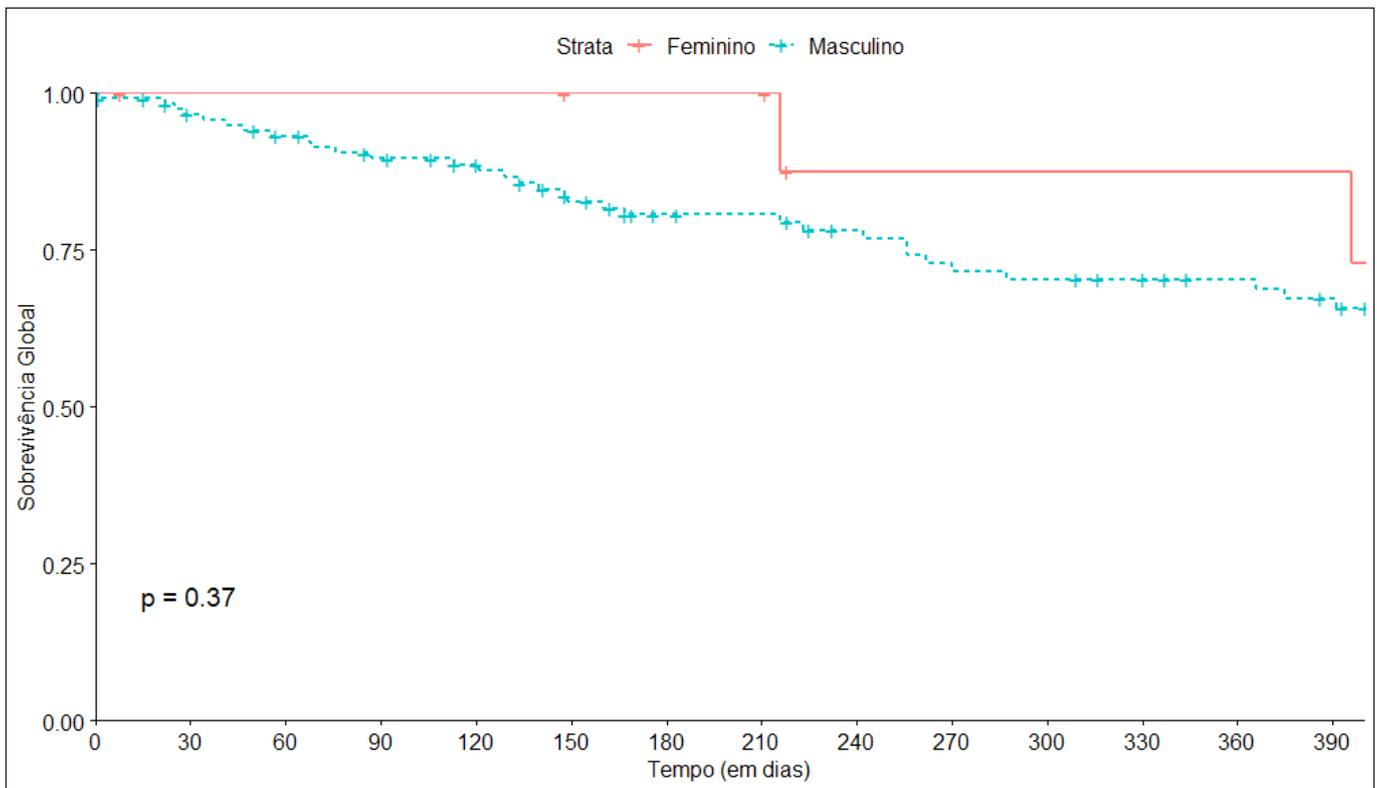


FIGURA 1: Sobrevivência global em função do género ( $p = \text{log rank}$ )

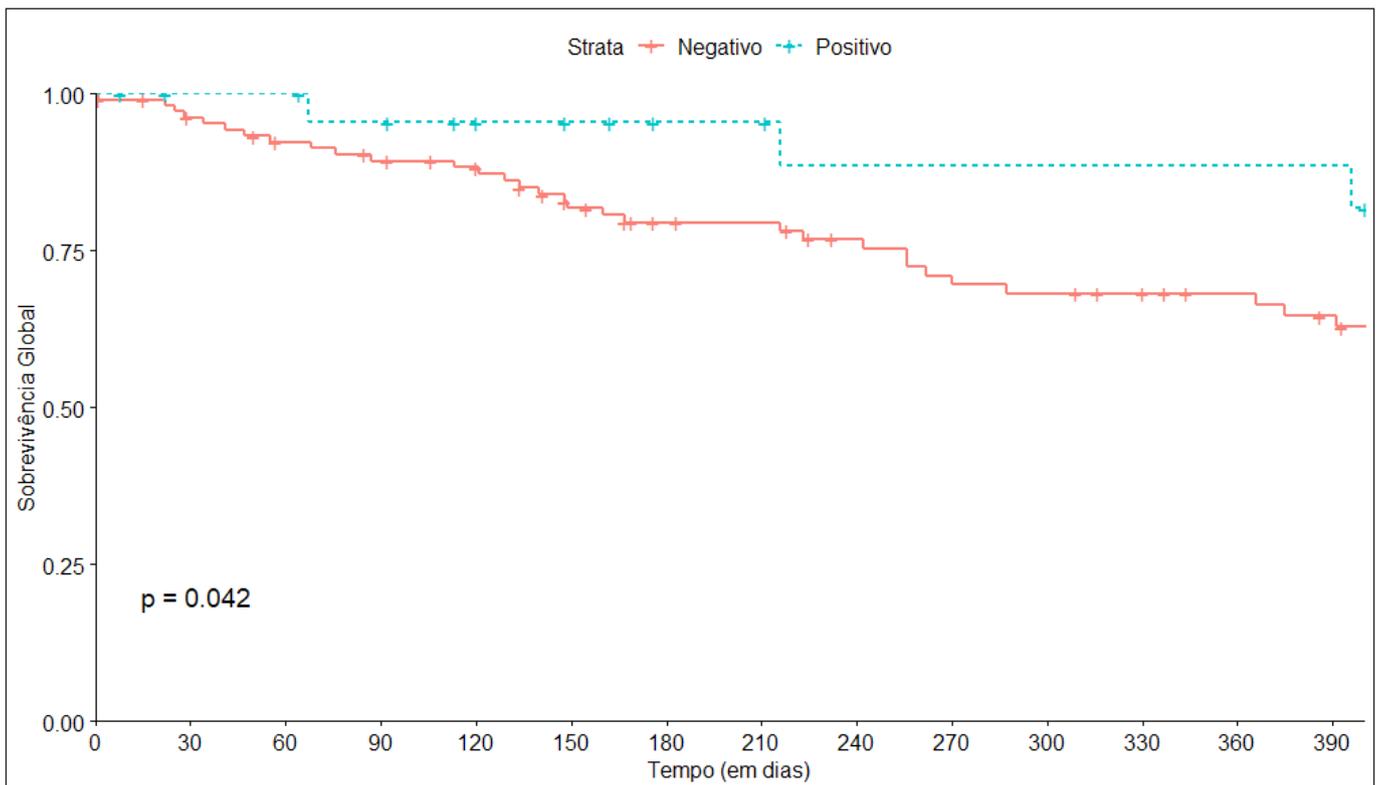


FIGURA 2: Sobrevivência global em função da presença de HPV 16 ( $p = \text{log rank}$ )



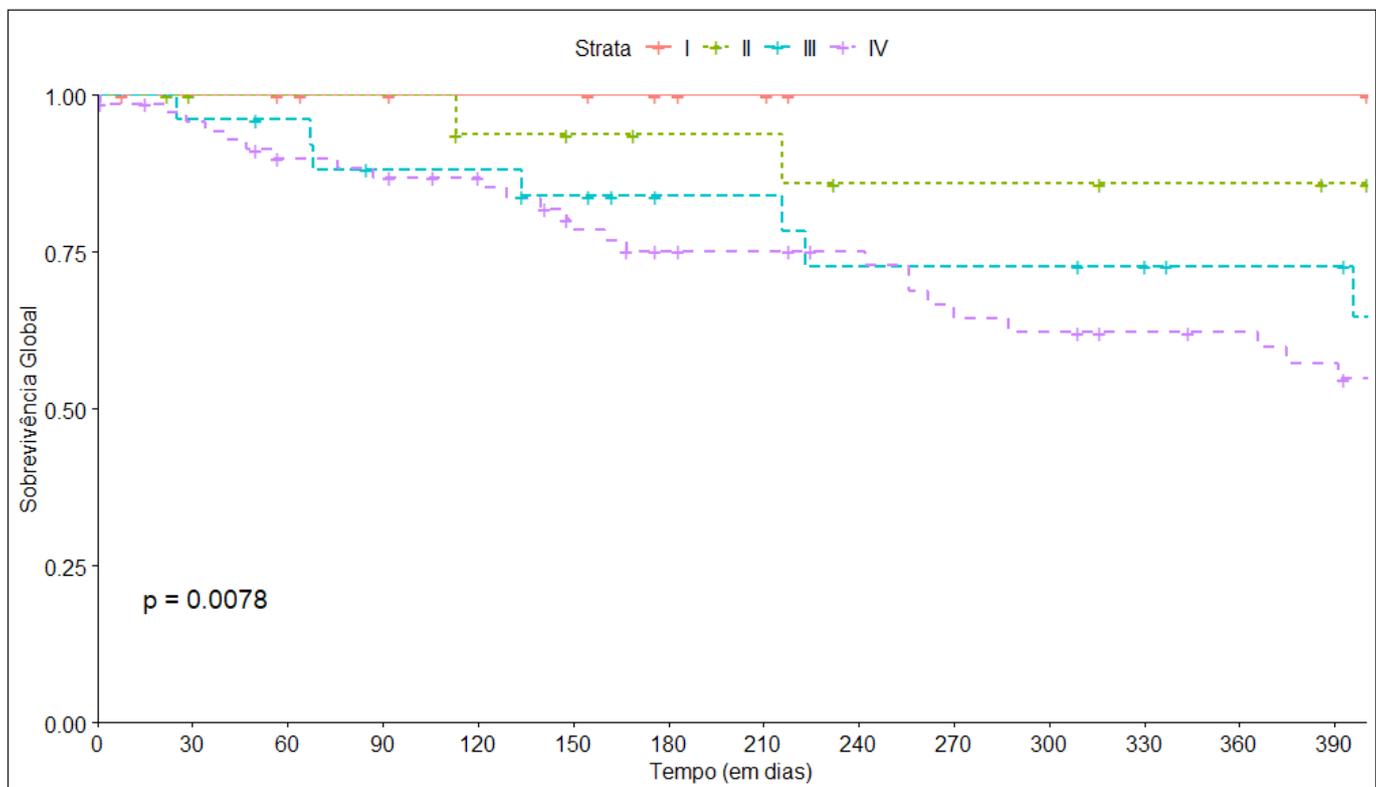


FIGURA 3: Sobrevivência global em função do estágio (p= log rank)

e pescoço, as localizações anatómicas mais frequentes foram a laringe seguida da orofaringe.<sup>4</sup> Efetivamente, o cancro de orofaringe, em especial, tem vindo a tornar-se uma doença cada vez mais frequente, apontando-se como justificação o aumento da prevalência da infeção pelo HPV.<sup>9</sup> Os cancros da cavidade oral associam-se ao consumo de bebidas alcoólicas e de tabaco.<sup>10</sup> Porém, tem-se vindo a verificar um declínio no consumo ativo de tabaco, especialmente em países desenvolvidos, e em contraste um aumento na incidência dos tumores de orofaringe, surgindo o HPV como possível fator justificativo para este acréscimo.<sup>11</sup>

Chaturvedi *et al.* referem que recentemente os doentes portadores de carcinoma espinocelular da orofaringe HPV positivos tendem a ser homens adultos com idades mais jovens que aos pacientes carcinomas espinocelulares da orofaringe HPV negativos, e justificam que eventualmente se deva a hábitos sexuais de risco.<sup>12</sup> Na nossa série a maioria

dos pacientes estudados eram do género masculino (91,79%) mas apenas 18 em 123 homens (14,63%) tinham tumores HPV positivos. Contrariamente, a taxa de carcinomas da orofaringe no género feminino HPV positivo foi de 63,64%. Uma possível justificação poderá encontrar-se num estudo sobre os hábitos sexuais segundo o género em Portugal. Sabemos que hábitos sexuais de risco, como um número elevado de parceiros sexuais ao longo da vida, um início precoce da atividade sexual ou a opção por sexo oral, poderão ser fatores de risco a considerar e a relacionar com a infeção por HPV.<sup>13</sup> No nosso estudo, e ao contrário do que é referido por Chaturvedi *et al.*, a idade da maioria dos pacientes encontrava-se entre os 50 e 59 anos (33,58%) e a idade média do grupo HPV positivo foi ligeiramente mais elevada que do grupo de doentes HPV negativo (59,3 ± 9,3 anos Vs. 58,9 ± 9,9 anos).

O cancro de orofaringe HPV positivo parece ter uma melhor resposta ao tratamento e assim ter



um melhor prognóstico quando comparados com o cancro de orofaringe HPV negativo.<sup>14</sup> Este facto determinou que, em 2017, o carcinoma espinocelular da orofaringe HPV positivo fosse classificado como uma entidade distinta, especialmente quando era positivo para HPV 16, o que levou a alterações na definição do estágio destes tumores.<sup>7</sup> A sobrevivência global no nosso estudo foi significativamente mais elevada nos doentes com tumores HPV positivos.

Os doentes com carcinoma espinocelular da orofaringe são ainda diagnosticados tardiamente como reflete a nossa série. Apesar de existirem um número elevado de profissionais de saúde dedicados a patologia da cavidade oral nomeadamente: médicos dentistas, estomatologistas, maxilofaciais, otorrinolaringologistas, cirurgiões plásticos e médicos de família, 74% dos doentes em 2018 e 2019 admitidos e tratados no IPO-Porto com cancro da orofaringe apresentaram a doença oncológica em situação avançada (estádio III ou IV) ao momento do diagnóstico. Este facto torna-se ainda mais relevante quando o presente estudo revela os custos elevados em termos de sobrevivência.

Podemos discutir as razões para este atraso no diagnóstico. Assim, as lesões iniciais são frequentemente indolores, pelo que os doentes não se apercebem de alterações na mucosa cavidade oral/orofaringe; a maioria dos doentes de risco podem não possuir a capacidade financeira para realizar consultas de rotina no médico dentista

(maioritariamente privados), o qual poderia ser o primeiro especialista a observar alterações anómalas na mucosa oral. Existem ainda profissionais de saúde com défices no conhecimento relativo às alterações orais potencialmente malignas e/ou malignas. Recomenda-se que estes profissionais de saúde que avaliam a cavidade oral devem estar familiarizados com a execução de biópsias da cavidade oral.<sup>15</sup> A partir de 1 de março de 2014 o Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral (PNPSO) foi alargado, passando a incluir a intervenção precoce no cancro oral. Perante os dados encontrados cremos que este importante projeto de Intervenção do Ministério da Saúde deve ser auditado no sentido de se perceber se está a cumprir os seus objectivos<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Na amostra estudada a maioria dos doentes diagnosticados com carcinoma da orofaringe eram do género masculino e a taxa de tumores HPV positivos foi baixa. Contudo, 64% das mulheres os tumores eram positivos para o HPV. A vacinação será a intervenção que poderá alterar esta realidade. Cerca de metade dos doentes tinham a doença avançada no momento do diagnóstico. Este facto sugere que é necessário mais investimento na educação das populações e reavaliar as ações de diagnóstico precoce a decorrerem no país no sentido de alterar esta situação epidemiológica.

## REFERÊNCIAS

1. DGS (2014) 'PORTUGAL Doenças Oncológicas em Números – 2014', p. 86. Available at: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2014.aspx>.
2. Torre, L. A. *et al.* (2016) 'Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 25(1), pp. 16–27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
3. RORENO (2010) *Registo Oncológico Nacional 2010*. Porto. Available at: [https://issuu.com/ipoporto/docs/ro\\_nacional\\_2010](https://issuu.com/ipoporto/docs/ro_nacional_2010).
4. Estêvão, R. *et al.* (2016) 'Características epidemiológicas e demográficas dos doentes portadores de tumores da cabeça e pescoço no norte de Portugal: Impacto na sobrevivência', *Acta Medica Portuguesa*, 29(10), pp. 597–604. doi: 10.20344/amp.7003.
5. Kreimer, A. R. *et al.* (2005) 'Human papillomavirus types in head and neck sKreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association*



- for *Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 14(2), pp. 467–75. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
6. Schache, A. G., Powell, N. and Cuschieri, K. (2016) 'HPV-related oropharynx cancer in the United Kingdom – an evolution in the understanding of disease etiology', *Cancer Research*, 76(22), pp. 6598–6606.
  7. Lydiatt, W. M. *et al.* (2017) 'Head and Neck Cancers – Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), pp. 290–303. doi: 10.3322/caac.21393.
  8. Warnakulasuriya, S. (2009) 'Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer', *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 45(4–5), pp. 309–316. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
  9. Mehanna, H. *et al.* (2012) 'Prevalence Of Human Papillomavirus In Oropharyngeal And Nonoropharyngeal Head And Neck Cancer—Systematic Review And Meta-Analysis Of Trends By Time And Region', *Wiley Periodicals, Inc. Head Neck*. doi: 10.1002/HED.
  10. Danaei, G. *et al.* (2005) 'Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors', *Lancet*, 366(9499), pp. 1784–1793. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67725-2.
  11. Pytynia, K. B., Dahlstrom, K. R. and Sturgis, E. M. (2014) 'Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer', *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 50(5), pp. 380–386. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019.
  12. Chaturvedi, A. K. *et al.* (2008) 'Incidence trends for human papillomavirus-related and –unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States', *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), pp. 612–619. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1713.
  13. Heck, J. E. *et al.* (2009) 'Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium', *International Journal of Epidemiology*, 39(1), pp. 166–181. doi: 10.1093/ije/dyp350.
  14. Ang, K. K. *et al.* (2010) 'Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer', *New England Journal of Medicine*, 363(1), pp. 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
  15. Rodriguez-Archilla, A. (2018) 'Diagnostic Delay in Oral Cancer inical research.', *Annals of Clinical Research and Trials*, 2(1).
  16. Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral (PNPSO) <https://www.saudeoral.min-saude.pt/pnpsso/public/index.jsp>

**Correspondência:**

LÚCIO LARA SANTOS

e-mail: [lucio.santos@iporporto.min-saude.pt](mailto:lucio.santos@iporporto.min-saude.pt)

**Data de recepção do artigo:**

13/01/2021

**Data de aceitação do artigo:**

27/07/2021

