

**CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO ASSOCIADO AO HPV: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

FERNANDA REIS JORGE
ISABELLE PERES DE NORONHA
JACILEIDE RODRIGUES VIEIRA DA SILVA
LARISSA CARMONA BARANAUSKAS
MILENA FALCÃO ALMEIDA

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina Lo Prete

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) é o sexto câncer mais comum em todo o mundo, que quando combinado à infecção por papilomavírus humano (HPV) pode apresentar melhor prognóstico do que os causados por abuso de tabaco e álcool. Além disso, melhores respostas aos tratamentos vêm sendo observado em pacientes HNSCC HPV+

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa sobre as particularidades de pacientes com HNSCC associado à infecção por HPV. **Metodologia:** Artigos científicos com descritores “HPV” e “HEAD AND NECK CANCER” disponíveis na plataforma PUBMED, publicados entre 05-05-2018 a 05-05-2021 foram incluídos na presente revisão. Artigos cujo método consistia em revisão bibliográfica, que não apresentavam no título ou resumo os descritores e cujo foco não foi avaliar o HPV como fator de risco para ocorrência do câncer foram excluídos. **Resultados:** No total 54 artigos foram incluídos. O tema prognóstico foi o mais presente e estudos observacionais de base de dados e de revisão prontuários foram os mais recorrentes no que tange a metodologia. O teste imuno-histoquímico da expressão de p16 para avaliação do status do HPV foi o mais observado. A população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço mais prevalente foi a de homens acima dos 50 anos de idade. Pacientes com HNSCC HPV+ superexpressam alguns biomarcadores como: p53, p16, alteração do gene KMT2D, mutações no promotor do TERT e DNA metilado. Aspectos positivos sobre o prognóstico do paciente com HNSCC HPV+ foi observado com recorrência e a imunoterapia foi o tratamento mais investigado. **Conclusão:** Conclui-se que estudos que investiguem principalmente a expressão de biomarcadores e miRNAs nesses pacientes são necessários para que estes possam ser reconhecidos por terem um tipo distinto de câncer e consequentemente possam receber o tratamento adequado, aumentando assim a expectativa e qualidade de vida.

Palavras-chave: HNSCC; HPV; biomarcadores; p16; IHC; revisão integrativa

ABSTRACT

Introduction: HNSCC is the sixth most common cancer worldwide. Recent research suggests that, among individuals affected by HNSCC, those with HPV infection have a better prognosis than those with HNSCC caused by tobacco and alcohol abuse. In addition, better responses to treatment have been observed in among HPV-positive HNSCC patients. **Objective:** To carry out an integrative literature review on the characteristics of patients with head and neck cancer associated with HPV infection. **Methodology:** Scientific articles with descriptors keywords "HPV" and "HEAD AND NECK CANCER" available on the search platform PUBMED published between 05-05-2018 to 05-05-2021 were included in the present review. Articles whose method consisted of a literature review, articles which did not present include our keywords in the title or abstract, the descriptors and articles whose focus purpose was not to evaluate HPV as a risk factor for cancer occurrence were excluded. **Results:** Our search strategy identified 199 articles which 54 were included after evaluating for eligibility. The theme prognosis was the most present while observational database studies and reviews retrospective cohort studies were the most recurrent in terms of methodology. The immunohistochemical test for p16 expression to assess HPV status was the most observed. The most prevalent head and neck cancer patient population was men over 50 years of age. Patients with HPV+ HNSCC were found to overexpress some biomarkers such as: p53, p16, KMT2D gene alteration, TERT promoter mutations and methylate DNA. **Conclusion:** Research is needed to investigate the expression of biomarkers and miRNAs unique to HPV+ HNSCC that can be used to specify this cancer type in the clinical setting, guide administration of the appropriate treatment, and potentially increase patients' expectancy and quality of life.

Keywords: HNSCC; HPV; biomarkers; p16; IHC; integrative review

INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países (SBOC, 2019). O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) é o sexto câncer mais comum em todo o mundo, com aproximadamente 550.000 novos casos diagnosticados a cada ano (TANAKA *et al.*, 2018). A América do Sul e Central são as regiões com maior incidência deste tipo de câncer, sendo o câncer da cavidade oral e de laringe os mais predominantes no Brasil (PERDOMO *et al.*, 2016).

O termo “câncer de cabeça e pescoço” se refere às neoplasias malignas do trato aerodigestivo superior que incluem a cavidade oral (boca), língua, cavidade nasal, faringe, laringe glândulas salivares e seios paranasais. Histologicamente, a maioria dos casos de câncer de cabeça e pescoço caracterizam-se como carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) devido ao tipo celular que revestem as superfícies mucosas e úmidas como as do trato aerodigestivo superior (SAFDARI *et al.*, 2014).

O desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço é um processo multifatorial e o estilo de vida vem demonstrando ser um fator importante na etiologia desses cânceres. O uso combinado ou isolado de tabaco e álcool e a infecção por papilomavírus humano (HPV) são reconhecidos como os principais fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (BEYNON *et al.*, 2018).

O papilomavírus humano (HPV) está associado a aproximadamente 5% de todos os tipos de câncer no mundo, incluindo o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) e esta porcentagem de malignidade associada ao HPV tem aumentado, principalmente tratando-se dos HPVs de alto risco como o HPV16 e HPV18 que contribuem com o processo de carcinogênese (MIYAUCHI *et al.*, 2019; ECONOMOPOULOU *et al.*, 2020).

O HPV é um vírus da família papillomaviridae, com genoma de DNA com fita dupla circular com cerca de 8.000 bases pareadas separadas em três regiões. Há uma região distal (L1 e L2) que codifica as proteínas que compõe o capsídeo viral, e outra proximal (E1, E2, E5, E6 e E7), em que os genes são responsáveis por codificar as proteínas envolvidas na replicação viral, controle

da transcrição e que estão envolvidas na fase de transformação. Por último, entre as regiões E e L, encontra-se uma longa região de controle (LCR), vinculada a vários locais que contêm fatores de transcrição nucleares e virais e divulgador sequências (NAKAGAWA, 2010).

O ciclo de vida do HPV é altamente dependente da célula hospedeira. O vírus usa a maquinaria de replicação da célula hospedeira para iniciar a replicação do DNA viral (ECONOMOPOULOU *et al.*, 2020). Além disso, o HPV, através das oncoproteínas E6 e E7 pode inativar as proteínas que monitoram a integridade dos cromossomos e a execução correta das diferentes fases do ciclo celular do hospedeiro, especialmente a p53 e a pRb. As oncoproteínas E6 e E7 produzidas pelo HPV interagem com as proteínas supressoras de tumor p53 e pRb, respectivamente, essas interações alteram as funções das proteínas p53 e pRb, resultando em replicação alterada do DNA e atividade transcricional descontrolada (QUEIROZ, 2006; RIZZO *et al.*, 2015).

De acordo com Baijens (2020), o prognóstico do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço relacionado ao HPV é melhor que aqueles causados por abuso de tabaco e álcool. O HNSCC atualmente é tratado por um ou uma combinação de vários tratamentos, a escolha do tratamento dependerá da localização, tamanho e estadió do tumor primário, como também das comorbidades apresentadas pelo paciente, atualmente as terapias mais utilizadas na prática clínica são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, sendo este visando a morte celular programada-1 (PD-1). Além de um melhor prognóstico, melhores respostas aos tratamentos vêm sendo observado em pacientes HNSCC HPV-positivo (ZANDBERG *et al.*, 2019; CHOW, 2020).

Embora ambos os tipos de HNSCC, induzido por álcool / tabaco, e HNSCC associado ao HPV estejam sujeitos ao mesmo regime de tratamento, é importante reconhecer que são tipos distintos de câncer e que estes comportam-se de maneiras diferenciadas (GOTTGENS *et al.*, 2018). Evidências científicas que reforcem a particularidade da população de pacientes com HNSCC HPV+ são necessárias para a otimização de estratégias terapêuticas.

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura de forma integrativa sobre o perfil e particularidade de pacientes com câncer de cabeça e pescoço associado à infecção por HPV.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. O Pubmed, que é uma plataforma de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE de citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina, foi a ferramenta de busca escolhida uma vez que esta permite pesquisas simultâneas nas principais fontes nacionais e internacionais.

A busca foi realizada por meio do cruzamento das palavras-chave disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), os descritores utilizados para a busca incluíram: (HPV[Title/Abstract]) AND (HEAD[Title/Abstract] NECK CANCER[Title/Abstract]). Além disso, os seguintes filtros de seleção foram aplicados na plataforma de busca a fim de atender os objetivos da pesquisa: Versão completa de artigos em português e inglês publicados entre 05-05-2018 e 05-05-2021, estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, artigo de jornal, meta-análise, estudo multicêntrico, estudo observacional, revisão sistemática, estudos com humanos e estudos sobre câncer.

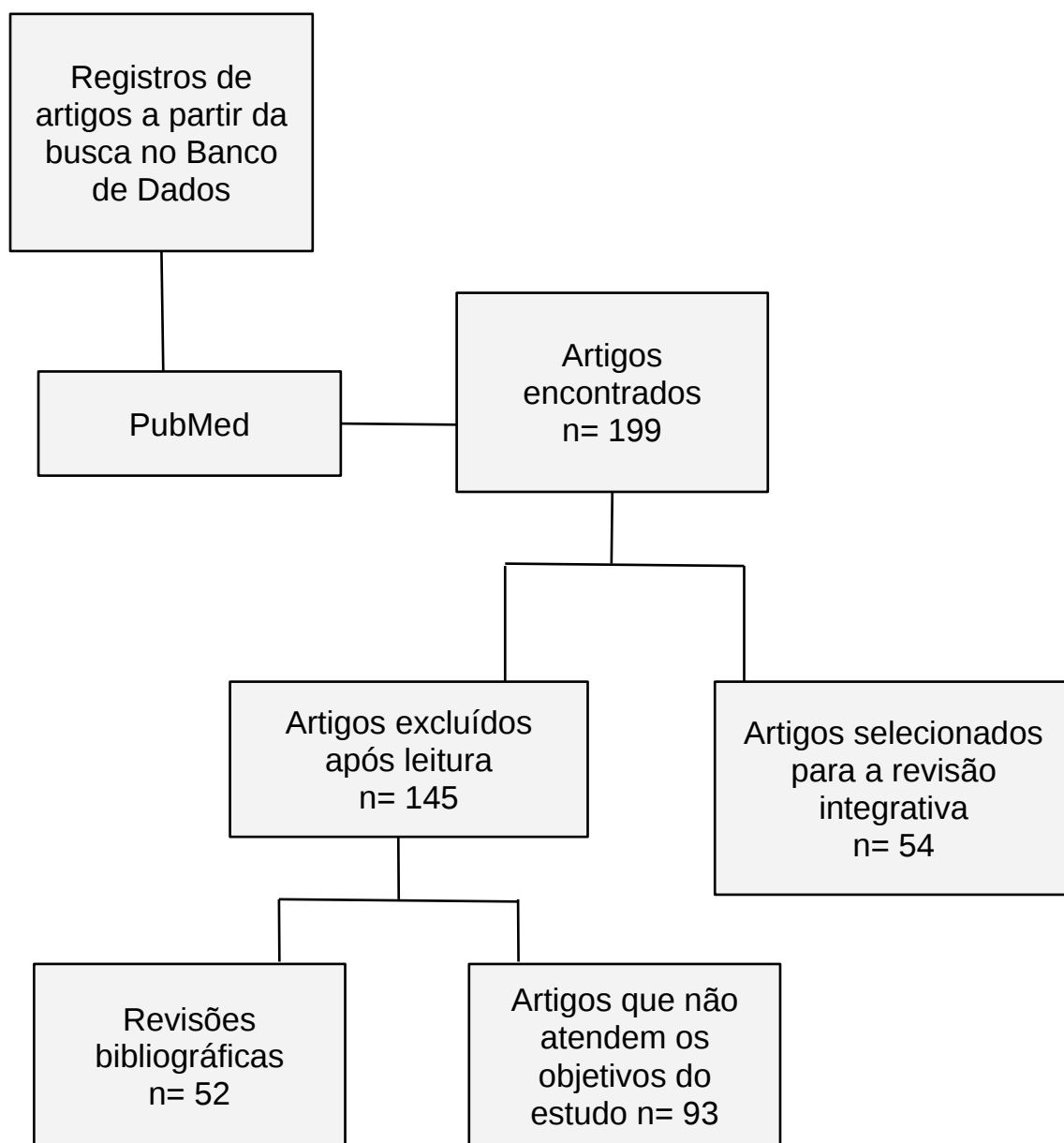
A plataforma buscou 199 artigos com base nas palavras chaves e filtros. No entanto, foram excluídos todos os artigos cujo método de pesquisa consistia em revisão bibliográfica, que não apresentaram no título ou resumo as palavras-chave HPV e *Head and neck Cancer* e aqueles cujo foco não foi avaliar o HPV como fator de risco para ocorrência do câncer e que não descrevessem características dessa população, como resposta ao tratamento, prognóstico e informações demográficas. Assim, 54 artigos foram incluídos e utilizados na presente revisão integrativa.

Conforme demonstrado na Figura 1, a primeira seleção resultou em 199 artigos. Destes, 52 foram excluídos por se tratar de revisões bibliográficas e 93 foram excluídos por não atenderem os objetivos do estudo. Nenhum artigo foi excluído por não apresentar as palavras-chave no título ou resumo e por não estar em sua versão completa.

Os artigos selecionados foram sistematizados utilizando uma planilha (Microsoft Excel). Após sistematização, os artigos foram lidos em versão completa para avaliação se os mesmos se encontravam dentro dos critérios de

inclusão previamente definidos para este estudo. Os 54 artigos incluídos foram resumidos em língua portuguesa e organizados em tabela disponível nos resultados do estudo (Tabela 1). A fim de garantir a qualidade dos resultados, todos os artigos resumidos foram revisados em pares.

Figura 1- Seleção de artigos



Fonte: Fonte própria

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cinquenta e quatro artigos científicos foram considerados adequados aos critérios de inclusão para essa pesquisa. Os resultados estão apresentados na tabela 1, na qual se encontram o título, autor, objetivo, desenho, metodologia, resultado e conclusão dos artigos selecionados. Todos os artigos foram numerados para facilitar a apresentação de resultados e discussão dos mesmos.

Tabela 1- Perfil e características dos artigos selecionados

	Título	Autor	Objetivo	Desenho	Metodologia	Resultado	Conclusão
1	Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status	Eugeni e D et al., 2019	O objetivo do estudo foi analisar a taxa de sobrevida global em indivíduos com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço vivos 5 anos após o diagnóstico e relacionar a taxa e sobrevida com status do HPV, localização do tumor, estágio e tratamento.	Estudo observacional prospectivo	Os pacientes foram identificados através do Registro Central de Câncer da Carolina do Norte, que contém dados de pacientes que foram incluídos no estudo CHANCE no período de janeiro de 2002 a fevereiro de 2006. Todos os casos de primeiro diagnóstico para carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de indivíduos vivos 5 anos após o diagnóstico entre 20 a 80 anos residentes da Carolina do Norte foram incluídos. Foram excluídos os casos de câncer de lábio, casos em que tinham metástase distante, casos com dados insuficientes e casos onde não foi possível identificar o status de HPV. Os casos foram	580 pacientes do estudo CHANCE estavam vivos após 5 anos do diagnóstico e foram incluídos no estudo. Foi possível observar que pacientes com câncer associado ao HPV era predominantemente do sexo masculino, brancos, jovens, e com renda anual superior a \$ 50.000. A maioria dos casos de HNSCC não associado ao HPV tinham histórico de tabagismo e este fator de risco demonstrou reduzir a taxa de sobrevida tanto dos indivíduos HPV+ quanto dos indivíduos HPV-. Outro achado importante foi que,	O autor conclui que os casos de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que sobrevivem além de 5 anos após o diagnóstico continuam a ter uma taxa de sobrevida global diminuída quando comparados com seus controles sem câncer e que os fatores como status HPV positivo, tabagismo e consumo de álcool tendem a reduzir essa taxa. Por fim o autor ressalta a importância do dado gerado para o prognóstico do paciente e

					classificados como associados ao HPV e não associados ao HPV e comparados com a população controle (sem diagnóstico para câncer).	embora os casos em estágio I apresentem uma maior taxa de sobrevida, os estágios II a IV não diferiram significativamente na sobrevida de longo prazo (5 anos após o diagnóstico), o que sugere que esse fator não interfere de maneira significativa na taxa de sobrevida global 5 anos após o diagnóstico.	vigilância deste mesmo após a cura.
2	Immune Landscape of Viral- and Carcinogen-Driven Head and Neck Cancer	Cillo et al., 2020	O objetivo do estudo foi comparar o perfil imunológico de cânceres impulsionados por uma infecção viral daqueles impulsionados por mutação em indivíduos com HNSCC virgem de tratamento.	Estudo experimental	Sequenciamento de RNA em célula única e imunofluorescência foram aplicados para caracterizar os padrões celulares do microambiente tumoral.	Células imunes do microambiente tumoral de pacientes HPV- e HPV + HNSCC exibiram um espectro de assinaturas transcricionais, com células T CD4 + auxiliares e células B sendo relativamente divergentes e células T CD8 + e regulatórias relativamente semelhantes. A diferença do perfil imune entre as duas linhagens celulares tem implicações no plano de imunoterapia, visto que linhagens imunes que são semelhantes em ambos os tipos de HNSCC podem ser direcionadas de forma semelhante, enquanto aquelas que são diferentes requerem terapias mais personalizadas. As	O estudo contribui para a compreensão do perfil imunológico em pacientes com cânceres induzidos por carcinógenos versus cânceres induzidos por vírus e serve como um recurso essencial para uma futura exploração em profundidade das funções de células imunes em HNSCC e outros tipos de tumor.

						diferenças na linhagem de células imunológicas no HPV + versus HPV-HNSCC possivelmente ocorrem devido à presença de antígenos virais em toda a carcinogênese levando à ativação de respostas imunes inatas e respostas imunes adaptativas às células T e B e isso pode preparar pacientes com HPV + para imunidade antitumoral aprimorada.	
3	Immunotherapy targeting HPV 16/18 generates potent immune responses in HPV-Associated Head and Neck Cancer	Aggarwal C <i>et al.</i> , 2018	O estudo tem como objetivo avaliar a tolerabilidade e imunogenicidade da imunoterapia MEDI0457 (Imunoterapia de DNA visando HPV16 / 18 E6 / E7 com IL-12 codificação de plasmídeos).	Estudo clínico fase II	21 pacientes adultos com p16 + HNSCC localmente avançado confirmado histologicamente foram incluídos e receberam doses da imunoterapia MEDI0457.	MEDI0457 foi associado a reações leves no local da injeção. Dezoito dos 21 pacientes avaliáveis antígeno elevado e atividade específica de células T. A indução de células T CD8 + específicas de HPV foi observada. MEDI0457 alterou a razão CD8 + / FoxP3 + em 4/5 amostras de tumor pós-imunoterapia e aumentou o número de infiltrados imunológicos perforina + em todos os cinco pacientes. Um paciente desenvolveu doença metastática e foi tratado com terapia anti-PD-1 e obteve resposta completa.	Estes dados demonstram que o MEDI0457 pode gerar antígeno HPV16 / 18 durável e respostas imunológicas específicas. Esta abordagem pode ser usada como uma estratégia para complementar à inibição de PD-1 / PD-L1 em HNSCCa associado ao HPV para melhorar resultados terapêuticos.

4	HPV16 E5 Mediates Resistance to PD-L1 Blockade and Can Be Targeted with Rimantadine in Head and Neck Cancer	Miyauchi S et al., 2019	O objetivo do estudo experimental é demonstrar o quanto o HPV E5 prejudica a atividade da imunoterapia anti-PD-L1 e também demonstrar a atividade anticâncer da droga rimantadina.	Estudo experimental	Células tumorais HPV+ foram providenciadas através do Instituto Nacional do câncer da Itália e testes para avaliar aspectos imunológicos foram realizados. Radiação e imunoterapia foram testadas em camundongos e prontuários médicos de pacientes HNSCC HPV+ foram acessados para classificação dos status do HPV e sequenciamento genético foi realizado nesses pacientes.	A radiação combinada com a imunoterapia anti-PD-L1 demonstrou controlar intensamente o tumor. No entanto, a oncoproteína E5 suprimiu a resposta imunológica regulando negativamente a expressão de histocompatibilidades e interferindo com a apresentação do antígeno em tumores de pacientes. Além disso, os tumores que expressam HPV E5 tornaram-se totalmente resistentes à imunoterapia anti-PD-L1, e pacientes com alta expressão de HPV16 E5 tiveram pior sobrevida. O inibidor antiviral E5 rimantadina demonstrou notável atividade antitumoral.	Este é o primeiro estudo que descreve o HPV E5 como um mediador de resistência a anti-PD-1 / PD-L1 imunoterapia e demonstra a atividade antitumoral da rimantadina. Esses resultados tem ampla relevância clínica além para o HNSCC e para outras malignidades associadas ao HPV e revelam um poderoso mecanismo de Imunossupressão mediada por HPV, que pode ser explorada para melhorar as taxas de resposta ao tratamento.
5	M2 macrophages reduce the radiosensitivity of head and neck cancer by releasing HB-EGF	Fu E et al., 2020	O objetivo do presente estudo foi examinar o papel potencial da epiderme de ligação à heparina humana fator de crescimento (HB-EGF) secretado por macrófagos M2 no	Estudo experimental	Todas amostras de tumor foram obtidas através de bancos localizados na China. Teste de imuno-histoquímica foi usado para detectar radiosensibilidade e infiltração por M1 e M2 nos tecidos tumorais positivos e negativos para HPV e a expressão de HB-EGF foi determinada pela detecção de multicitocinas.	Os resultados revelaram que a radiosensibilidade foi maior em HNSCC HPV-positivo em comparação com HPV-negativo. Foi identificada uma maior infiltração de macrófagos M2 em HPV-negativo HNSCC, que foi revelado como a principal fonte de secreção de HB-EGF, o que explica a maior	Este é o primeiro estudo a demonstrar a associação entre HB-EGF e radiosensibilidade em HNSCC. Estes resultados indicaram que a secreção de HB-EGF por macrófagos M2 pode induzir riorresistência de HNSCC HPV-negativo.

			desenvolvimento de radiorresistência em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.			radiorresistencia nesse tipo de tumor.	
6	Unique Patterns of Distant Metastases in HPV-Positive Head and Neck Cancer	Sacks <i>et al.</i> , 2019	O objetivo do estudo é obter uma maior compreensão da progressão do HNSCC HPV-positivo em comparação com o HNSCC HPV-negativo analisando a taxa, padrão e tempo de progressão da metástase distante.	Estudo observacional retrospectivo	Este é um estudo de base de dados onde 1.494 pacientes com HNSCC que foram tratados de 2006 a 2012 foram incluídos. O tempo de recorrência e localização da metástase de HPV + HNSCC (grupo 1) foram comparados com pacientes HNSCC HPV-negativo com tumores localizados na hipofaringe, laringe ou glote (grupo 2) e pacientes HNSCC HPV-negativo com tumores localizados na cavidade oral, orofaringe, palato duro ou amígdala (grupo 3).	6,4% dos pacientes com HPV + HNSCC desenvolveram metástase distante e o tempo médio para metástases foi de 11 meses, não houve muita diferença nesses resultados para os grupos Grupo 2 e 3. Houve uma diferença significativa na taxa de metástase distante no pulmão no HPV + HNSCC em comparação com o Grupo 2 e Grupo 3, no grupo 1 a taxa foi mais expressiva.	Não se observou diferença no tempo para desenvolver metástase distante entre pacientes HPV + HNSCC e HPV – HNSCC. No entanto, o grupo HPV + HNSCC mostrou uma maior taxa de metástase distante para o pulmão em comparação com o HPV–.
7	Characteristics and Impact of HPV-Associated p16 Expression on Head and Neck Squamous Cell	Jiarpin <i>et al.</i> , 2020	Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência, as características e o impacto do HPV no tratamento de pacientes tailandeses com carcinoma de células	Estudo observacional retrospectivo	Foram incluídos no estudo pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço não nasofaríngeo tratados no Hospital Ramathibodi durante 2007-2013. Os dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes e o status de p16 foi determinado por imuno-histoquímica em amostras de arquivo adquiridas ao diagnóstico	200 amostras de tecidos foram avaliadas quanto à expressão de p16. Status de p16 positivo foi observado em 24 casos (12%), sendo a maioria em homens. A orofaringe foi o local que mais expressou p16 enquanto cavidade oral foi o local menos comum. 66,7% dos p16-positivos eram ex-fumantes /	As análises sugerem que o status de p16 é um forte marcador prognóstico para pacientes com HNSCC na Tailândia.

	Carcinoma in Thai Patients		escamosas de cabeça e pescoço.			fumantes atuais. O HNSCC p16-positivo apresentou sobrevida maior e significativa quando comparado com p16 negativo.	
8	Incidence and Demographic Burden of HPV-Positive Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States	Mahal BA et al., 2019	O objetivo do estudo foi acessar a epidemiologia e a carga do câncer de cabeça e pescoço orofaríngeo HPV-positivo nos Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo	Os dados do presente estudo foram extraídos da base "The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)". A base possui dados de 12.017 pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de subsítios faríngeos incluindo os orofaríngeos (OPSCC) e os não-orofaríngeos (Non-OPSCC) (hipofaringe, nasofaringe e "outra faringe"), diagnosticados entre 2013-2014. O presente estudo analisou dados de todos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço de subsítios faríngeos incluindo os orofaríngeos (OPSCC) e os não-orofaríngeos (Non-OPSCC) (hipofaringe, nasofaringe e "outra faringe") diagnosticados entre 2013-2014 em que o status do HPV foi coletado e revisado para garantia de qualidade pela SEER.	De 2013-2014, a incidência nos EUA de OPSCC HPV-positivo foi de 4,62 versus 1,82 por 100.000 pessoas para OPSCC HPV-negativo. A incidência de HPV-positivo versus negativo não-OPSCC foi de 0,62 versus 1,38. Raça branca (5,47) e sexo masculino (8,00) tiveram as maiores incidências de OPSCC HPV-positivo, com uma distribuição de incidência de idade unimodal chegando a 60-64 (27,23). HPV-positividade foi associada a menor mortalidade em relação àqueles com OPSCC HPV-negativo.	A incidência nos EUA de OPSCC HPV-positivo foi de 4,61 por 100.000 pessoas. A maioria dos casos foram encontrados em pacientes brancos do sexo masculino com menos de 65 anos, onde representa o sexto câncer não cutâneo mais incidente do país. O prognóstico favorável associado ao HPV parece ser limitado à orofaringe.
9	Durvalumab for recurrent or metastatic head and	Zandberg DP et al., 2019	O estudo tem como objetivo avaliar a monoterapia	Estudo clínico fase II	Pacientes virgens de imunoterapia que possuam expressão de PD-L1 confirmada foram incluídos e receberam 10	111 pacientes foram incluídos, entre eles 16.2% (N=18) tiveram uma resposta completa ao	Durvalumabe demonstrou atividade antitumoral com segurança aceitável em

	neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with 25% tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy		com durvalumabe, um anti-PD-L1 em pacientes com HNSCC Recorrente / Metastático com alto teor de PD-L1 e em uso de quimioterapia à base de platina.		mg / kg de durvalumabe por via intravenosa a cada 2 semanas por até 12 meses. Além disso, o status do HPV foi coletado através do prontuário médico dos pacientes.	tratamento, cerca de 30% (N=34) dos pacientes incluídos foram classificados como HPV+ e 29.4% deles (N=10) fazem parte do grupo que atenderam às expectativas de resposta ao tratamento. A sobrevivência livre de progressão e sobrevivência geral foram 1,1 meses e 7,1 meses respectivamente, somente 14,6% atingiram a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência geral de 12 meses.	pacientes com HNSCC recorrente/metastático PD-L1 positivos, apoiando sua avaliação contínua em ensaios de fase III. Conclui-se também que os pacientes HPV-positivos tiveram uma maior taxa de resposta e sobrevida do que pacientes HPV-negativos.
10	Epidemiologic factors in patients with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy	Brennan MT <i>et al.</i> , 2020	O objetivo do estudo é estudar a associação de fatores epidemiológicos com HNSCC avançado no momento do diagnóstico.	Estudo observacional retrospectivo	O estudo de coorte prospectivo multicêntrico OraRad coletou dados demográficos, história médica, características do câncer e HPV de pacientes que estavam recebendo radioterapia com intenção de cura. O presente estudo utilizou os dados coletados no estudo OraRad com enfoque em fatores epidemiológicos associados ao diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço avançado.	Um total de 572 pacientes foram incluídos sendo composto em sua maioria por homens brancos de em média 60 anos. Os carcinomas de células escamosas da orofaringe estão em sua maioria associados ao HPV (88%) estes que apresentam fatores de risco diferentes do HNSCC não relacionado ao HPV, como faixa etária menor, status socioeconômico mais alto e raça branca.	O estudo atual identificou vários fatores associados ao diagnóstico do HNSCC avançado, como estado de saúde, localização de câncer e status socioeconômico. Reconhecer esses fatores pode contribuir no processo diagnóstico.
11	Joint effect of tobacco,	Auguste A <i>et</i>	Investigar o impacto do	Estudo observacional	Os casos foram identificados em colaboração com um registro de	A exposição combinada do tabaco e o álcool	Embora o consumo de álcool e tabaco tenha um

	alcohol, and oral HPV infection on head and neck cancer risk in the French West Indies	<i>al.</i> , 2020	consumo de tabaco e álcool na ocorrência de carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), e os efeitos conjuntos destes fatores com infecção oral por papilomavírus humano (HPV) nas Índias Ocidentais Francesas, no Caribe.	nal prospectivo	câncer. Foram incluídos todos os pacientes residentes das Índias Ocidentais francesas com idade entre 18-75 anos, recentemente diagnosticados com câncer primário histologicamente confirmado e localizado na cavidade oral, faringe, cavidades nasossinusais e laringe entre 1 de abril de 2013 e 30 de junho de 2016. Uma entrevista presencial foi realizada para coleta dos dados através de um questionário e uma amostra de saliva foi coletada para detecção do HPV.	produziram um efeito significativo na incidência de HNSCC. A infecção oral por HPV de alto risco aumentou o risco do desenvolvimento de HNSCC em pessoas não fumantes e que não bebem. Os efeitos do tabaco, álcool e da exposição combinada de tabaco e álcool foram substancialmente mais baixos em HPV-positivos do que em HPV negativos HNSCC.	efeito significativo no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, os resultados do estudo indicam que o tabaco e o álcool desempenham um papel menos importante no HPV-HNSCC positivo. Avançar as investigações sobre a interação desses três fatores de risco por localização do tumor são necessárias.
12	Latency of tobacco smoking for head and neck cancer among HPV-positive and HPV-negative individuals.	Madat hil S. <i>et al.</i> , 2019	O presente artigo teve como objetivo investigar a latência e os efeitos ao longo prazo da vida de pacientes tabagistas com o risco de HNC entre HPV-positivos (HPV + ve) e indivíduos negativos (HPV-ve). Foi usado dado de 631	Estudo observacional prospectivo	Foram utilizados dados de 631 participantes já fumantes de um estudo caso-controle de base hospitalar conduzido em quatro grandes hospitais em Montreal, Canadá. Casos (n = 320), incidentes, histologicamente confirmados, carcinomas de células escamosas primários, foram comparados com frequência aos controles (n = 311) por idade e sexo. Fatores sociodemográficos e comportamentais (por exemplo, uso de tabaco e álcool e história sexual) foram coletados por meio	Dos 918 participantes recrutados para o HeNCE Life, 631 (144 orofaringe, 121 laringe, 55 casos de cavidade oral e 311 controles) tinham informação completa sobre o HPV e eram fumantes. A maioria dos casos era do sexo masculino (78,7%) e a idade média foi de 61,7 anos (desvios-padrão -9,5). Quarenta e um por cento dos casos eram HPV + em comparação com 16% dos controles. Como esperado,	O presente estudo foi o primeiro a investigar o efeito da latência do tabagismo sobre HNC entre indivíduos HPV + ve e HPV-ve. Considerando que, a exposição de pacientes com mais de 40 anos antes do diagnóstico aumentou o risco de HNC em geral, os efeitos do tabagismo dependentes do tempo em HPV + ve e HPV-ve HNC parece ser diferente, com exposição

		participantes fumantes de um estudo caso-controle baseados em hospital. Casos (n = 320), incidentes, histologicamente e confirmados, carcinomas de células escamosas primários, foram comparados com frequência aos controles (n = 311) por idade e sexo.		de uma entrevista estruturada aplicando uma técnica de grade de vida. Células esfoliadas orais foram utilizadas para detecção e genotipagem de DNA de HPV. Os efeitos de latência foram estimados de forma flexível usando um modelo de exposição relevante Bayesiano e posteriormente estendidos com uma abordagem de curso de vida.	a proporção de participantes HPV + foi maior entre os casos orofaríngeos (62,5%) em comparação com os casos de câncer laríngeo (25,6%) e de cavidade oral (21,8%) (Supporting Information Table S1). Da mesma forma, a infecção por HPV16 de alto risco foi mais prevalente em casos de câncer orofaríngeo (45,8%), em comparação com câncer de laringe (7,4%) e cavidade oral (7,3%) (Tabela S1 de Informações de Apoio). Os casos e controles do HPV + e do HPV eram semelhantes em idade. Em comparação com o HPV-ve, os casos e controles do HPV + eram mais jovens no primeiro encontro sexual. Em ambos os grupos de HPV, os casos começaram a fumar mais cedo do que os controles. Os casos de HPV + e controles tiveram exposição cumulativa comparável ao tabagismo (maços de anos), enquanto os casos de HPV fumaram mais durante sua vida em comparação com o controle.	ao fumo do tabaco antes do início da atividade sexual mostrando um efeito mais forte no risco de HNC entre indivíduos HPV + ve.
--	--	---	--	---	--	---

13	Significant association between host transcriptome-derived HPV oncogene E6* influence score and carcinogenic pathways, tumor size, and survival in head and neck cancer	Qin T <i>et al.</i> , 2020	O objetivo do estudo foi avaliar a sequência de RNA de pacientes com HNSCC HPV 16, no qual foi determinado alguns genes hospedeiros e as possíveis vias em conjunto com a expressão E6 + E7.	Estudo observacional prospectivo	O presente estudo abordou dados de RNA-seq de 68 pacientes com HNSCC HPV + no qual foi determinado os genes do hospedeiro e as associações a expressão E6 e E7.	O presente artigo relata que as proteínas E6 e E7 conforme sua cepa tem diferentes tipos de comportamento. Os resultados foram baseados em uma sequência de RNA com 18 amostras de tumor HPV +	O estudo investigou a relação do HPV com uma expressão de RNA com o HNSCC, foi confirmado também genes previamente identificados com o HPV16 e6 E e E7 com a replicação do DNA.
14	The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer: A population-based cohort study.	Tsa S C S <i>et al.</i> , 2019	Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a infecção por HPV e o subsequente desenvolvimento de HNC e para relatar informações epidemiológicas em Taiwan.	Estudo observacional retrospectivo	Este estudo de coorte de base populacional recuperou dados de pacientes do banco de dados de seguro de saúde longitudinal (LHID) do Banco de Dados de Pesquisa de Seguros de Saúde Nacional de Taiwan (NHIRD) de 2005 a 2010 e os analisou retrospectivamente. A taxa de incidência bruta e as taxas de taxa de incidência com intervalos de confiança de 95% do HNC foram estimadas em pacientes com e sem infecção por HPV. Uma análise do tempo até o evento foi conduzida e uma análise de regressão múltipla foi realizada para identificar os fatores associados com HNC em pacientes infectados com HPV,	Este estudo incluiu 25.520 indivíduos infectados com HPV na coorte de pacientes e 1.061.817 pacientes não infectados por HPV na coorte de comparação. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na idade entre os pacientes infectados com HPV e não infectados	Os resultados do presente estudo revelam que significativamente mais mulheres com HNC estão presentes entre os indivíduos infectados com HPV do que entre aqueles sem infecção por HPV em Taiwan, embora nenhuma diferença significativa na idade seja encontrada. Conhecimento de que um maior número de mulheres desenvolvem HNC após a infecção por HPV pode ajudar.

					incluindo idade no início do estudo, sexo e comorbidades.		
15	Early mortality after diagnosis of cancer of the head and neck - A population-based nationwide study.	Talani C <i>et al.</i> , 2019	Descobrir quais pacientes estavam em risco de morte precoce durante os primeiros seis meses após o diagnóstico em um grande grupo de pacientes baseado em registro em todo o país com câncer de cabeça e pescoço.	Estudo observacional retrospectivo.	Este estudo de base populacional coletou dados do Registro Sueco de Câncer de Cabeça e Pescoço (SweHNCR) que incluiu dados de 2008–2015 e 9.733 pacientes com risco potencial de morte precoce com câncer da cabeça e pescoço.	O estudo identificou um perfil de risco para morte precoce com base em um registro populacional de 9.733 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O risco dependia da idade do paciente, pontuação da OMS, local do tumor primário, estágio e intenção de tratar. Dentre os 9.733 pacientes analisado, 925 morreram dentro de um prazo de 6 meses do diagnóstico.	A identificação de pacientes com risco aumentado de morte precoce mostra que os pacientes mais velhos com doença avançada, pontuação elevada da OMS, tumor primário na hipofaringe e aqueles em tratamento paliativo são mais propensos do que os outros a morrer de câncer de cabeça e pescoço dentro de seis meses após o diagnóstico.
16	Prevalence of human papillomavirus type-18 in head and neck cancer among the Chinese population: A PRISMA-compliant meta-analysis.	Yang <i>et al.</i> , 2019	O objetivo do artigo foi conduzir uma meta-análise para estimar a prevalência de HPV-18 de alto risco de câncer de cabeça e pescoço na população chinesa.	Estudo meta-análise.	Esta meta-análise foi relatada seguindo as diretrizes do PRISMA. Os relatórios sobre HPV e câncer de cabeça e pescoço em uma população chinesa publicados entre 1º de janeiro de 2006 e 31 de maio de 2018, foram recuperados por meio dos bancos de dados CNKI / WANFANG / MEDLINE / EMBASE / COCHRANE. Um modelo de efeito aleatório foi usado para calcular a prevalência combinada e os respectivos intervalos de confiança de 95%.	Os resultados da meta-análise mostraram que mais de 6% dos casos de câncer de cabeça e pescoço abrigava HPV-18, indicando um alto nível de infecção por HPV 18 em casos de câncer de cabeça e pescoço na China.	Alta prevalência de HPV-18 foi encontrada em amostras de cânceres de cabeça e pescoço em chineses. HPV- profilático a vacinação pode reduzir a carga de câncer de cabeça e pescoço relacionado ao HPV na China.

17	Histoepigene tic analysis of HPV- and tobacco- associated head and neck cancer identifies both subtype- specific and common therapeutic targets despite divergent microenviron ments	Carrer o I et al., 2018.	O objetivo principal do estudo foi alcançar a compreensão sobre os microambientes tumoriais de ambos os subtipos de HNSCC e identificar os alvos terapêuticos.	Estudo experiment al	Para obter a compreensão sobre os microambientes tumorais de ambos os subtipos de HNSCC e identificar potenciais alvos terapêuticos, foi realizado a deconvolução epigenômica em 580 amostras de HNSCC do conjunto de dados TCGA. A deconvolução revelou perfis moleculares e histoepigênicos distintos dos dois subtipos de tumor, incluindo sua composição celular, perfis epigenômicos e expressão gênica para tipos de células constituintes e potenciais alvos específicos de células cancerígenas.	O estudo abordado relata sobre epigenômica (mecanismos moleculares envolvidos na interação entre fatores ambientais e a expressão da informação) na qual identifica células constituintes e seus perfis de metilação. As formas consideradas dos tipos de célula constituintes em cada amostra de tumor foi avaliada em coloração H&E e dados do componente HNSCC.	A análise histoepigênética de HNSCC revelou diferenças e semelhanças entre HPV + e HPV- fornecendo insights sobre a biologia do HNSCC e informações para orientar o desenvolvimento da imunoterapia e outras terapias de precisão para HNSCC.
18	The characterizati on of the tumor microenviron ment in head and neck cancer identifies prognostic and immunothera peutically relevant gene signatures	Huo M et al., 2020	O objetivo do estudo foi avaliar um modelo em conjunto com vários testes externos para prognósticos e um método quantitativo para HNSC.	Estudo experiment al.	Este estudo usou dados de expressão gênica de 816 pacientes com HNSC para analisar os escores de 22 células do sistema imunológico. Com base nisso, estabeleceram um novo modelo de risco prognóstico baseado em TMEScore. A relação entre TMEScore e características clínicas e genômicas foi analisada. A amostra foi dividida em grupos de risco-H e risco-L com base no modelo de risco de prognóstico de TMEScore, com diferenças significativas na sobrevida global entre os dois grupos (logclassificação $p < 0,001$).	O estudo avaliou um modelo de cox univariado para examinar a relação entre 22 pontuações de células imunes eo prognóstico. A pontuação do macrófago M0, mastócito ativado, e os neutrófilos foram significativamente associados com mau prognóstico. A pontuação das células T Memória CD4 ativada, células T auxiliares foliculares, células T CD8, etc. foram associadas a um melhor prognóstico.	Neste estudo, foi avaliado sistematicamente o padrão de infiltração de TME em 816 pacientes com HNSC e foi desenvolvida uma abordagem de modelo de infiltração de TME, que pode ser um potencial preditor do prognóstico de HNSC.

19	Do smoking and human papillomaviruses play a synergistic role in the development of head and neck cancer? A systematic review and meta-analysis	Skoulakis A <i>et al.</i> , 2020	O estudo tem como objetivo descrever a sinergia dos fatores de risco, tabagismo, álcool e infecção pelo HPV no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas da orofaringe (OPSCC).	Revisão sistemática.	Foi realizada uma busca sistemática em duas bases de dados online PubMed e Cochrane Library, em busca de estudos publicados entre 2010-2018. Dezesesseis estudos preencheram os critérios de inclusão; um total de 2.161 pacientes que foram incluídos, compreendendo 1470 HPV-negativos e 691 HPV-positivos, respectivamente.	O número de fumantes entre pacientes com HNSCC HPV-positivo (grupo A) e pacientes com HNSCC HPV-negativo (grupo B) foi comparado. O estudo revelou que o número de fumantes no grupo HPV-positivo foi significativamente menor do que os fumantes no grupo HPV-negativo.	O tabagismo é menos comum no grupo HPV positivo do que no grupo HPV negativo e, portanto, provavelmente o tabagismo não desempenha um papel importante na patogênese do HNSCC HPV-positivo como na patogênese do HNSCC HPV-negativo.
20	Modulation of the tumor microenvironment increases the immunological benefit of chemoradiotherapy	Hanoteau A <i>et al.</i> , 2019	O estudo tem como objetivo demonstrar que a quimiorradioterapia (CRT) tratamento mais eficaz para o câncer que promove mecanismos imunossuppressores que devem ser bloqueados ou revertidos para potencializar seus efeitos de estimulação imunológica.	Estudo experimental.	Foi utilizado um modelo pré-clínico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) associado ao papilomavírus humano (HPV), no qual foi desenvolvido uma terapia clinicamente relevante combinando CRT e duas drogas imunomoduladoras existentes. Neste modelo, foi tratado camundongos portadores de tumor sintético HPV-HNSCC mEER com radiação direcionada por tumor fracionada e administração semanal de cisplatina.	Foi mostrado que a combinação remodelada ao microambiente imunológico, engloba um aumento nos tipos de células antitumorais (monócitos inflamatórios e macrófagos do tipo M1. A inclusão de células t intratumoral e a especificidade do antígeno foi melhorada.	Em geral, esses dados mostram que a modulação do microambiente imune do tumor com CTX / L-NIL aumenta a suscetibilidade de tumores refratários ao tratamento à TRC. A combinação do microambiente imunológico do tumor modulação com CRT constitui uma abordagem translacionalmente relevante para aumentar a eficácia de CRT através de ativação imunológica.
21	Disruption of TP63-miR-	Chari N. S.,	Relatar sobre alterações no	Estudo observacional	O artigo estimou miR-27a * em 47 pacientes com carcinoma de	A expressão de miR-27a foi reprimida em 47 amostras	Os resultados caracterizam um ciclo de

	27a* Feedback Loop by Mutant TP53 in Head and Neck Cancer	et al/ 2019	receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e vias em carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP) como eventos frequentes que promovem a progressão do tumor.	nal prospectivo	células escamosas da cavidade oral algumas amostras juntamente com a análise de miR-27a, identificou amostras positivas para papilomavírus (HPV +). Uma linha celular HNSCC projetada para miR-27a * condicionalmente expressa foi usada em <i>vitro</i> para determinar os efeitos de miR-27a * em genes alvo e células tumorais	de tumor da cavidade oral vs. tecido normal compatível (teste t pareado bilateral, p = 0,03) e níveis baixos de miR-27a * foram associados a baixa sobrevida em amostras de HPV + e orofaríngea HNSCC. Ligação de Δ NP63 α para o promotor levou a uma regulação positiva de miR-27a *. Em <i>vitro</i> e na Vivo descobertas mostraram que o mutante TP53 reprime o promotor miR-27a *, regulando negativamente o miR-27a níveis. Δ NP63 α e nucleoporina 62 (NUP62), uma proteína envolvida no transporte de Δ NP63 α foram validados como novos alvos de miR-27a *.	feedback negativo entre TP63 e miR-27a. Alterações genéticas no TP53, um evento frequente no HNSCC, perturbam este alça regulatória pela repressão da expressão de miR-27a, promovendo a sobrevivência do tumor.
22	Intrinsic Radiosensitivity Is Not the Determining Factor in Treatment Response Differences between HPV Negative and HPV Positive Head and	Reid P et al., 2020	Este estudo buscou identificar diferenças no HNSCC, intrínseca ao status do HPV, em sua resposta à dose de radiação.	Estudo experimental	Mudanças anteriormente não examinadas na radio-responsividade após irradiação de raios x fracionada foram comparadas entre os estados de HPV positivo e negativo de HNSCC. Seis linhas de células HNSCC, três de cada status de HPV, foram investigadas quanto à radiosensibilidade por ensaio clonogênico e modeladas por resposta em função da dose. Culturas geracionais de cada	Como um grupo, no qual as linhas de células positivas para HPV foi mais radiosensível, com mudanças seguindo frações repetidas de dose e modelagem de resposta em função da dose, ambos os estados exibiram grande heterogeneidade radiobiológica. Estes achados desafiou as suposições radiobiológicas	O estudo mostrou que o uma semelhança no relatórios anteriores com linhas de células de HPV+, foi identificado que são mais radiosensível, também foi observada uma heterogeneidade independentemente do status do HPV no qual dificulta a estratificação dos pacientes para o

	Neck Cancers				linha celular foram desenvolvidas para acompanhar as mudanças na radiosensibilidade após irradiações repetidas simulando a terapia de radiação fracionada. Como um grupo, as linhas de células positivas para HPV eram mais radiosensíveis, mas com mudanças após repetidas frações de dose e modelagem de resposta em função da dose, ambos os estados exibiram grande heterogeneidade radiobiológica.	atuais de câncer de cabeça e pescoço como tecido de resposta precoce à radiação que pode explicar de alguma forma as dificuldades de se chegar a um consenso na estratificação de tratamento pelo status do HPV.	tratamento (radioterapia) pelo status do HPV.
23	Validation of NRG oncology/RT OG-0129 risk groups for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell cancer: Implications for risk-based therapeutic intensity trials	Fakhry C et al., 2019	Avaliar as diferenças de sobrevida entre os grupos de risco RTOG-0129 que persistem em 5 anos, que são reproduzidos em um ensaio clínico independente e são aplicáveis a PFS, no qual, as toxicidades que se diferem entre os grupos de risco.	Estudo observacional retrospectivo	O estudo atual foi uma análise retrospectiva usando dados dos ensaios clínicos prospectivos RTOG-0129 e RTOG-0522.1,4. Um avaliou a radioterapia de fracionamento padrão versus acelerada concomitante com cisplatina e o outro comparou a combinação de cisplatina e fracionamento acelerado com ou sem cetuximabe. Pacientes com OPC com status de p16 disponível e histórico de tabaco eram elegíveis.	Os grupos de risco RTOG-0129 persistiram em 5 anos e foram reproduzidos no RTOG-0522. Houve uma variabilidade nas estimativas, no qual, dados ressaltam a importância do acompanhamento de longo prazo e adequado. Os resultados da análise atual demonstram que os grupos de risco de prognóstico definidos no RTOG-0129 para OPC permaneceu robusto com um acompanhamento mais longo e foram reproduzidos em RTOG-0522, com um prospecto independente coorte.	Os grupos de risco RTOG-0129 persistiram em 5 anos e eram reproduzíveis no RTOG-0522. No entanto, houve variabilidade nas estimativas. Esses dados ressaltam a importância do acompanhamento de longo prazo e da seleção apropriada de pacientes em estudos de desintensificação terapêutica.

24	Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck – clinical results from the cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer”	Maihofer C et al., 2018	Este estudo tem como objetivo identificar novos biomarcadores e a personalização da oncologia de cabeça e pescoço.	Estudo observacional híbrido	Foram coletados dados retrospectivos (até 2013) e prospectivos (a partir de 2013) e analisados para resultados e falhas de tratamento em relação aos fatores de risco previamente estabelecidos.	Foram identificados 302 pacientes que receberam radiação pós-operatória. A quimioterapia foi realizada em 58% dos casos, principalmente cisplatina / 5-Fluorouracil de acordo com o estudo ARO 96-3. A sobrevida em 3 anos, estimativas de falha local, local-regional e distante. O câncer orofaríngeo com relação ao papilomavírus humano obteve melhoras nas taxas de sobrevida global.	Este estudo apresenta resultados consistentes em relação às taxas de sobrevivência de pacientes com tumores de cabeça e pescoço.
25	Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment?	Yoo S H. et al., 2019	O objetivo foi identificar fatores de mau prognóstico em pacientes com HNSCC HPV-positivo.	Estudo observacional retrospectivo	O histórico médico de pacientes que receberam diagnóstico de HNSCC positivo para HPV entre 2000 e 2015 foram acessados. O status do HPV e p16 foram consultados.	Um total de 152 pacientes com HNSCC HPV-positivo foram incluídos neste Estudo 82,2% homens, 43,4% fumantes ou ex-fumantes e 84,2% tinham câncer orofaríngeo. Por análise univariada, idade avançada, status de desempenho ≥ 1 , localização não orofaríngea, classificação T avançada (T3-4) e genótipo de HPV 18 foram significativamente associados a um sistema	Pacientes com HNSCC HPV-positivos com tumor primário de HPV18 positivo localizado em outros locais que não a orofaringe podem ter um prognóstico desfavorável. Esses pacientes podem não ser candidatos para tratamento de descalonamento.

						operacional pobre. Por análise multivariável, desempenho status mance ≥ 1 e localização não orofaríngea foram independentemente associados com OS mais curto (razão de risco [HR], 4,36, $p = 0,015$; HR, 11,83, $p = 0,002$, respectivamente.	
26	Distinct profiles of TERT promoter mutations and telomerase expression in head and neck cancer and cervical carcinoma	Annunziata C. et al., 2018	O objetivo do estudo foi avaliar melhor a prevalência do promotor de telomerase e mutações em grupos histológicos específicos de tumores relacionados ao HPV.	Estudo experimental	Para o estudo foram analisadas 24 biópsias de tumores de câncer de cabeça e pescoço e 125 de pacientes com câncer cervical, também biópsias de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de 62 mulheres anteriormente diagnosticadas com citologia anormal.	Sequências de HPV foram analisadas em todos os cânceres de cabeça e pescoço e as sequências virais do genótipo 16 foram vistas em 2 de 11 câncer de cabeça e pescoço de língua e em 5 de 9 SCC orofaríngeos. As mutações na região do promotor telomerase foram visíveis no SCC oral, e ausente no SCC orofaríngeo. Dos cânceres orais 7 de 9 com mutações na telomerase ocorrerem na língua oral. Os HPV16-positivos SCC oral tinham mutações do promotor telomerase.	O estudo detectou que as mutações do promotor da telomerase são mais comuns no carcinoma oral, principalmente quando localizados na língua, e muito mais comuns em carcinoma de células escamosas cervicais.
27	DNA Methylation Distinguishes Head and Neck Cancer from Potentially	Gašperov N. M. et al., 2020	. O objetivo do estudo foi explorar as mudanças de metilação do DNA que são significativamente	Estudo experimental	Amostras saudáveis de mucosa oral foram coletadas de indivíduos saudáveis na Faculdade de Odontologia Medicina, entre de 2010 a 2017. Amostras orais de lesões orais potencialmente pré-malignas,	O HPV foi encontrado em nove das 32 amostras, cinco amostras de câncer, três amostras de lesões orais pré-malignas e uma amostra controle (mucosa saudável). HPV 16 foi	O agrupamento de metilação mostra que as lesões orais potencialmente pré-malignas (OLL e OLP) estão mais relacionadas à mucosa saudável ao

	Malignant Oral Lesions and Healthy Oral Mucosa		e desreguladas em Amostras de HNSCC, particularmente OPSCC e OSCC, e lesões orais potencialmente pré-malignas (como OLP e OLL) em comparação com a mucosa oral saudável.		OLP e OLL, foram coletadas citologicamente na Faculdade de Medicina Dentária entre 2008 a 2016. Amostras de HNSCC foram coletados no Hospital Clínico Dubrava, entre 2014 a 2018. O estudo foi composto por 32 amostras orais.	encontrado em cinco amostras de câncer HPV positivas. HPV 58 foi encontrado em uma amostra OLP positiva, enquanto tipos indeterminados de HPV foram encontrados em um OLP, um OLL e uma amostra de controle.	invés do HNSCC, mesmo existindo diferenças. Os genes hipermetilados e hipometilados, diferenciam as amostras de HNSCC de lesões orais potencialmente pré-malignas e mucosa saudável podem ser clinicamente úteis para o diagnóstico e prognóstico precoce do câncer. Genes específicos que podem ser considerados como biomarcadores de metilação do DNA de HNSCC pertencem ao grupo de genes do receptor, fatores de transcrição, genes envolvidos em reações de adesão e transporte, genes relacionados à resposta imune.
28	Low prevalence of p16-positive HPV-related head-neck cancers in Thailand: tertiary referral center experience	Nopmaneepaisarn T et al., 2019	O estudo teve como objetivo avaliar a taxa de HPV de alto risco em pacientes tailandeses, incluindo OPSCC, SCC oral (OSCC) e CEC de laringe (LSCC).	Estudo observacional retrospectivo	Este estudo incluiu 504 pacientes com HNC, tratados na Universidade de Chulalongkorn entre 2010 e 2016. As lâminas histológicas previamente coletadas foram revisadas para validação do diagnóstico e a imunohistoquímica de p16 foi feita em todos de maneira semiquantitativa.	Os OPSCC apresentadas pelos NK (7,3%), NK-M (16,4%) e K (76,4%), com incidência de HPV de 100, 22,2 e 4,7%. A incidência de HPV em OPSCC foi de 14,5%. A concordância com p16 / ISH foi de 51,6%, e a aceitação da morfologia NK com ISH de HPV positivo foi de 100%. A aceitação de ISH-qPCR em OPSCC p16-	Em pacientes tailandeses foi encontrada uma baixa incidência de OPSCC relacionado ao HPV. A morfologia NK foi um excelente preditor de infecção por HPV de alto risco em OPSCC. Para os pacientes OPSCC, positivos para HPV o tempo de sobrevida foi

						positivo foi de 72,7%. Pacientes OPSCC HPV-positivo apresentaram mais tumores do tipo NK, com localização tonsilar, e menor associação ao tabagismo, além de melhor desfecho e maior tempo de sobrevida. Em não-OPSCC, cânceres associados ao HPV positivos para p16 foram encontrados em apenas 1,5% dos OSCC (4/260) e LSCC (2/134).	maior em relação aos negativos para HPV.
29	Correlations between HPV, p53 and p16 in malignancies involving the retromolar trigone–oropharynx junction	COBZ EANU B. M et al., 2019	O objetivo do estudo foi verificar a imuno-histoquímica expressa na p16 e p53 em carcinomas localizados entre o triângulo retromolar e a orofaringe, em relação ao prognóstico e ao tratamento.	Estudo observacional prospectivo	Para este estudo foram selecionados 46 homens e 4 mulheres, com idade de 39 a 78 anos, internadas no Departamentos de Cirurgia Oral e Maxilo-Facial (OMF) e Ouvido, Nariz e Garganta (Otorrinolaringologia - Otorrinolaringologia), entre 2011–2015. Os critérios de inclusão foram a presença de histologia câncer orofaríngeo confirmado ou câncer localizado no junção entre o triângulo retromolar e a orofaringe. Detecção de HPV, A avaliação de p16 e p53 foi realizada em todos os pacientes.	As células tumorais positivas para HPV expressam a proteína p16. Essa expressão está relacionada ao processo envolvido na carcinogênese induzida pelo E6 e E7. A imuno histoquímica de p16 pode ser substituto para a presença do genoma do HPV. Todos os casos HPV positivo eram positivos para p16, mas nem todos os casos positivos para HPV também eram positivos para p53. A inativação, degradação ou mutação do gene p53 pode resultar na alteração de suas funções, o que leva a proliferação celular, acúmulo de DNA defeituoso e sobrevivência	O estudo comprovou o envolvimento do HPV na gênese dos cânceres localizados na junção entre o triângulo retromolar e orofaringe, uma área particular devido à sua localização na fronteira de dois territórios. Encontrou implicações do HPV status, expressão de p16 e p53 em relação ao prognóstico e relacionadas ao tratamento aplicado nos casos selecionados.

						prolongada das células afetadas.	
30	PYHIN genes as potential biomarkers for prognosis of human papillomavirus-positive or -negative head and neck squamous cell carcinomas	Riva G <i>et al.</i> , 2019	O objetivo do estudo foi avaliar diferenças em níveis de expressão gênica entre HPV + e HPV- HNSCCs e determinar a correlação entre a expressão do gene e suas características clínicas.	Estudo observacional prospectivo	Para este estudo foram selecionados 100 pacientes tratados com cirurgia para HNSCC entre 2012 e 2018 na divisão de Otorrinolaringologia da Universidade de Torino estes foram incluídos no estudo e avaliados quanto à presença de HPV.	No HPV negativo para HNSCCs, foram detectados baixos níveis de expressão do mRNA de IFI16, A3A e A3B. Para tumores HPV positivos esses genes foram regulados positivamente. Os níveis do gene AIM2 não foram alterados em HNSCCs HPV positivo em comparação com HNSCCs HPV-. Nos tumores HPV-, a regulação positiva de TP53, NOTCH1, PD-L1 e IFI16 teve menor incidência de metástase nodal. .A expressão de membros da família APOBEC não tiveram correlação com as características clínicas. Com relação à sobrevida, os pacientes com o gene A3F regulados positivamente tiveram pior prognóstico, enquanto os pacientes sem alterações em A3H tiveram menor taxa de sobrevivência.	Os achados indicam sensores imunológicos inatos IFI16 e AIM2 e membros da família APOBEC podem ser potencialmente usados como biomarcadores para o desfecho da doença em pacientes com HNSCC.
31	Trimodality therapy for HPV-positive oropharyngeal	Sanford N. N <i>et al.</i> , 2019	O estudo tem como objetivo verificar se há benefício na terapia de	Estudo observacional retrospectivo	Para este estudo foi usado o banco de dados de cabeça e pescoço com HPV Status Database, para identificar 2.974 pacientes adultos com M0	Entre 2.974 pacientes que participaram do estudo, 671 pacientes receberam cirurgia inicial. No LA, ocorreu uma redução na	O status do HPV pode ter melhores resultados com terapia cirúrgica / trimodal em LA OPSCC.

	al cancer: A population based study Trimodality therapy for HPV+ OPC		trimodalidade intensificada em pacientes com OPSCC LA HPV+.		primário OPSCC potencialmente ressecável com status de HPV conhecido que recebeu quimiorradiação como parte do tratamento definitivo inicial, diagnosticado de 2013 a 2014.	CSM com terapia de trimodalidade comparada com quimiorradiação isolada em HPV-positivo, no HPV negativo. Para ES não teve benefícios a terapia trimodalidade, independente do status do HPV. Houve melhora na OS com a terapia de trimodalidade para pacientes com LA HPV-positivos. A terapia de trimodalidade não foi associado à melhora do sistema operacional para pacientes HPV-negativos.	Os resultados do estudo mostram investigações prospectivas que otimizam o atendimento de pacientes HPV-positivos que tem maior risco de morte por câncer, onde a terapia trimodal pode ser apropriada.
32	Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status	Zoe H. F et al., 2020	O objetivo do estudo é analisar as causas e os riscos de mortalidade em curto prazo em pacientes com câncer de orofaringe e como esses riscos diferem pelo status do	Estudo observacional retrospectivo	O estudo utilizou um conjunto de dados personalizados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados (SEER) com status de HPV foi usado para identificar 4.930 pacientes com OPC que foram diagnosticados com doença não metastática (M0) de 2013 a 2014, incluindo 3.560 (72,2%) pacientes HPV-positivos e 1370 pacientes HPV-negativos. As causas de morte e as estimativas de incidência cumulativa para mortalidade	Em comparação com os pacientes HPV-negativos, os pacientes HPV-positivos tiveram risco menor de incidência cumulativa de 2 anos de mortalidade por todas as causas (10,4% vs 33,3%; P <0,0001) e risco menor de mortalidade específica de HNC (4,8 % vs 16,2%; P <0,0001) e mortalidade por causas concorrentes (5,6% vs 16,8%; P <0,0001). A	O estudo concluiu que Pacientes com OPC HPV-positivo e HPV-negativo têm taxas significativamente diferentes de mortalidade HNC e mortalidade competitiva. Pacientes HPV-negativos correm risco substancial de mortalidade competitiva, mesmo dentro de 2 anos do diagnóstico de câncer. Essas diferenças podem

			papilomavírus humano. (HPV)		específica de HNC, mortalidade concorrente, mortalidade por câncer secundário e mortalidade não cancerosa foram analisadas pelo status do HPV. Fatores de risco para eventos de mortalidade foram determinados usando modelos de regressão de risco competidores multivariados.	mortalidade por câncer secundário foi a causa mais comum de mortalidade não-HNC entre pacientes HPV-negativos. Tanto a mortalidade por câncer secundário quanto a mortalidade não cancerosa foram maiores entre os pacientes que tiveram OPC HPV-negativa (10,8% e 6,1%, respectivamente) em comparação com aqueles que tiveram OPC HPV-positiva (2,4% e 3,2%, respectivamente; ambos $P < .0001$). O acompanhamento médio foi de 11 meses (variação de 1 a 23 meses) nesta coorte com status de HPV conhecido.	informar os cálculos de potência para ensaios clínicos e gerenciamento de pacientes em ambientes agudos e de sobrevivência.
33	Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study	Anthony C., N et al., 2020	Os objetivos do estudo são avaliar o sistema operacional de duas abordagens de descalonamento (radioterapia primária e TOS primária) em comparação com o controle histórico e comparar os	Estudo clínico fase II	O estudo é um estudo multicêntrico de fase II que randomizou cento e quarenta pacientes com T1-2 N0-2 HPV + OPC em uma proporção de 1: 1 entre radioterapia primária descalonada (60 Gy) ± quimioterapia concomitante e TOS ± radioterapia adjuvante descalonada (50-60 Gy com base em fatores de risco). Os pacientes serão estratificados com base no status de tabagismo (<10 vs. ≥ 10 anos-	Braço CRT atendeu aos critérios de aceitabilidade para ambos PFS e MDADI, enquanto a radioterapia acelerada braço não atendeu ao critério de aceitabilidade PFS. ECOG-3311 se concentra em abordagem cirúrgica primária para cT1–2 N1–2b (conforme AJCC 7ª edição) HPV + OPC pacientes, diminuindo a dose de RT adjuvante para pacientes de	O estudo conclui que Pacientes com HPV + OPC têm resposta ao tratamento e OS substancialmente melhores do que a doença HPV-. Isso estimulou um interesse crescente na redução da terapia com a esperança de reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento. Os resultados irão informar a concepção

	protocol for a randomized phase II trial		perfis de sobrevivência, toxicidade e qualidade de vida entre as duas abordagens.		maço). O endpoint primário é o SO de cada braço em comparação com o controle histórico; hipotetizamos que um sistema operacional de 2 anos de 85% ou mais será alcançado. Os desfechos secundários incluem sobrevida livre de progressão, QV e toxicidade	risco intermediário. Depois de ressecção, se um paciente tem margens fechadas, extensão extranodal, 2-4 linfonodos (LN) envolvido, invasão perineural (PNI) ou linfovascular invasão (LVI) eles são randomizados em uma proporção de 1: 1 para dose padrão de RT de adjuvante (60 Gy) ou RT de adjuvante descalonado (50 Gy). O endpoint primário é PFS. Este teste concluiu o acúmulo, mas os resultados não são ainda relatados estimulou o interesse crescente na desaceleração da terapia com a esperança de reduzir a toxicidade relacionada ao tratamento.	de futuros ensaios de fase III definitivos
34	HPV shapes tumor transcriptome by globally modifying the pool of RNA binding protein-binding motif	Yingcheng W et al., 2019	O objetivo do estudo é expandir o conhecimento da carcinogênese associada ao vírus	Estudo experimental	O estudo foi elaborado a partir de dados de RNA-seq obtidos no Atlas do Genoma do Câncer. Recuperou-se as contagens brutas do transcriptoma de nível 3 e o perfil FPKM de amostras de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço. Os estados de HPV positivo / negativo foram definidos pelos resultados do teste de p16. Amostras sem status de HPV e seus dados de RNA-seq foram excluídos para	Na presença de 3'UTR, o HPV upregula significativamente o E3F1 (Figura Suplementar 4D e Figura Suplementar 4G). A pontuação da APA de AGGF1 e EDC3 está altamente correlacionada com a expressão de E2F1 (Figura Suplementar 4E e 5H). Colectivamente, estes resultados fornecem novas provas de como o HPV altera os ciclos celulares	A infecção viral contribui muito para a carga global de câncer, mas como o vírus oncogênico transforma as células normais em células cancerosas ainda é pouco conhecido. A infecção viral afeta amplamente a expressão gênica e várias vias comuns direcionadas ao vírus foram identificadas. No entanto, esses

					cálculo. Amostras não tumorais foram excluídas. Ao todo, 111 amostras de pacientes foram incluídas na análise, incluindo 73 amostras negativas para HPV e 38 amostras positivas para HPV. Compatibilidade com o leitor de tela ativada.	através da alteração do 3'UTR.	mecanismos podem não ser o quadro completo. O mecanismo molecular de como a infecção viral influencia extensivamente a expressão gênica ainda não foi totalmente abordado. Em nossa análise, a infecção por HPV pode alongar significativamente 3 'UTR de muitos genes. Estes 3'UTRs alongados afetam significativamente o conjunto de motivos de ligação de RBP e, portanto, inibem a função de RBP. Como resultado, os outros alvos de ligação de RBP foram resgatados e aumentaram a expressão significativamente. Por meio desse mecanismo, o vírus modifica 3'UTR para controlar a expressão de um grupo de genes por meio dos RBPs intermediários. Assim, nossos resultados podem fornecer novos insights para entender como o vírus molda a célula, modificando o comprimento de 3 'UTRs.
--	--	--	--	--	---	---------------------------------------	---

							O modelo fornecido aqui também pode ser adequado para outro vírus e pode ser um paradigma útil para entender a interação entre o vírus e o hospedeiro.
35	Improved outcomes in PI3K-pathway-altered metastatic HPV oropharyngeal cancer	Glenn H. J et al., 2018	O objetivo do estudo é sobre alterações genômicas que melhorem o prognóstico de câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV	Estudo observacional prospectivo	Cinquenta e dois pacientes com HPV OPC metastático que receberam tratamento no Dana-Farber / Harvard Cancer Center (DF / HCC) de 2011 a 2018 foram identificados retrospectivamente. O status do HPV foi confirmado em todos os pacientes usando p16 IHC seguido de confirmação teste com PCR ou hibridização in situ (ISH). Material de biópsia foi obtido do tumor primário (antes da terapia inicial, mas antes da disseminação metastática documentada) ou de um foco metastático. Dados demográficos do paciente, características clínico-patológicas e resultados do tratamento foram registrados	Muitos propuseram que o HPV OPC metastático envolve locais anatômicos distintos e está associado a um tempo de atraso no desenvolvimento de metástases distantes (22). O estudo mostra um relativo equilíbrio entre locais pulmonares e extrapulmonares (hepáticos, 10; ósseos, 13; tecidos moles ou dérmicos, 1; sistema nervoso central, 4; outros, 6) de propagação metastática sem diferenças clinicamente significativas identificadas entre estes subgrupos. A média relatada de TTR de 12 meses está de acordo com estudos anteriores que mostram a progressão habitual nos primeiros 1-3 anos após a conclusão da terapia (4-6, 23). O artigo esclarece ainda que o local de propagação metastática	O estudo apresenta a maior coorte genômica de doentes com HPV OPC metastáticos até à data, com mais de 80% da população com dados de sequenciação disponíveis para revisão. Apresenta resultados de sobrevivência favoráveis em comparação com as populações históricas não-HPV, populações avançadas de cancro da cabeça e do pescoço e associamos ainda metástases só pulmonares com resultados piores. Demonstr diferenças subtis no panorama mutacional entre populações OPC curáveis e metastáticas de HPV, com uma tendência para alterações mais frequentes das proteínas reparadoras de

						parece ser independente do tempo de progressão. É importante notar que o envolvimento pulmonar como único local de propagação metastática previu resultados piores (HR 5,54, P = 0,02), o que provavelmente está relacionado com a tendência para o declínio progressivo da função pulmonar vital mais cedo na história natural da doença.	ADN nestas últimas. Além disso, descobre-se que as alterações do percurso PI3K estão associadas a uma melhor sobrevivência entre os doentes OPC com HPV metastáticos. Estas descobertas, no seu conjunto, fornecem os serenos novos conhecimentos moleculares para este importante subgrupo do HPV+, e têm implicações significativas para a intervenção terapêutica
36	Oropharyngeal cancer is no longer a disease of younger patients and the prognostic advantage of Human Papillomavirus is attenuated among older patients: Analysis of the National Cancer Database	Eleni R. Met al., 2018	O objetivo do estudo foi avaliar as tendências recentes na idade no diagnóstico de OPC e se a idade avançada atenua o benefício de sobrevivência do status do tumor HPV-positivo.	Estudo observacional retrospectivo	O estudo foi elaborado a partir de dados de RNA-seq obtidos no Atlas do Genoma do Câncer. Recuperou-se as contagens brutas do transcriptoma de nível 3 e o perfil FPKM de amostras de carcinoma escamoso de cabeça e pescoço. Os estados de HPV positivo / negativo foram definidos pelos resultados do teste de p16. Amostras sem status de HPV e seus dados de RNA-seq foram excluídos para cálculo. Amostras não tumorais foram excluídas. Ao todo, 111 amostras de pacientes foram incluídas na análise, incluindo 73 amostras negativas para HPV e 38 amostras positivas para HPV.	Na presença de 3'UTR, o HPV upregula significativamente o E3F1 (Figura Suplementar 4D e Figura Suplementar 4G). A pontuação da APA de AGGF1 e EDC3 está altamente correlacionada com a expressão de E2F1 (Figura Suplementar 4E e 5H). Coletivamente, estes resultados fornecem novas provas de como o HPV altera os ciclos celulares através da alteração do 3'UTR.	A infecção viral contribui muito para a carga global de câncer, mas como o vírus oncogênico transforma as células normais em células cancerosas ainda é pouco conhecido. A infecção viral afeta amplamente a expressão gênica e várias vias comuns direcionadas ao vírus foram identificadas. Por exemplo, o vírus alterou profundamente o perfil de miRNA e ativou processos oncogênicos [30]. No entanto, estamos convencidos de que

						esses mecanismos podem não ser o quadro completo. O mecanismo molecular de como a infecção viral influencia extensivamente a expressão gênica ainda não foi totalmente abordado. Aqui, encontramos uma nova rotina que o vírus utilizou para modificar a expressão do gene. Em nossa análise, a infecção por HPV pode alongar significativamente 3'UTR de muitos genes. Estes 3'UTRs alongados afetam significativamente o conjunto de motivos de ligação de RBP e, portanto, inibem a função de RBP. Como resultado, os outros alvos de ligação de RBP foram resgatados e aumentaram a expressão significativamente. Por meio desse mecanismo, o vírus modifica 3'UTR para controlar a expressão de um grupo de genes por meio dos RBPs intermediários. Assim, nossos resultados podem fornecer novos
--	--	--	--	--	--	---

							insights para entender como o vírus molda a célula, modificando o comprimento de 3'UTRs. O modelo fornecido aqui também pode ser adequado para outro vírus e pode ser um paradigma útil para entender a interação entre o vírus e o hospedeiro.
37	Cytopathologic characteristics of HPV-related small cell carcinoma of the oropharynx	Allison D. B et al., 2018	O objetivo do estudo é discutir sobre os resultados de análises citomorfológicas em câncer de cabeça e pescoço relacionado ao HPV	Estudo observacional retrospectivo	Arquivos de patologia anatômica foram pesquisados para identificar pacientes com diagnóstico de carcinoma de células pequenas relacionado ao HPV da orofaringe. Os registros médicos foram revisados para documentar o seguinte: idade, sexo, tabagismo, outra história clínica relevante, localização primária, tratamento e resultado clínico. Os estudos de p16 e de hibridização in situ de HPV de alto risco (ISH) foram positivos em pelo menos 1 amostra de cada paciente. Os diagnósticos patológicos, características citomorfológicas, manchas imunocitoquímicas e estudos ISH de HPV foram revisados e registrados para todos os casos disponíveis.	Seis pacientes com 11 espécimes citopatológicos de carcinoma de pequenas células da orofaringe relacionado ao HPV foram identificados. A idade média foi de 61,3 anos, e todos os pacientes morreram com doença amplamente metastática (média, 23 meses; variação, 12-48 meses). Carcinoma de pequenas células misto e componentes SqCC estavam presentes em metade dos casos.	A identificação de um componente de pequenas células pode ser realizada de forma confiável com preparações de citologia e é crucial porque isso (e não o status do HPV) determina o prognóstico.
38	Examining the	Andrew Z. P	O objetivo do estudo é	estudo observacional	Uma amostra de tecido fresco e informações demográficas foram	De 33 OCSCC testados para mRNA de HPV no	Esta pesquisa destaca uma série de

contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study	et al., 2018	relacionar o tabaco e o HPV ao câncer de cabeça e pescoço	estudo prospectivo	coletadas de participantes que consentiram em comparecer a duas clínicas de cabeça e pescoço em Brisbane (PAH e RBWH) com um carcinoma de células escamosas (SCC) localizado na cavidade oral (OCSCC). A cavidade oral para este estudo foi definida como tumores originários da região anterior da língua, assoalho da boca, rebordo alveolar, mucosa bucal, palato duro e trígono retromolar. As lesões no palato mole e na base da língua foram consideradas parte da orofaringe e não foram incluídas neste estudo. Um total de 51 pacientes foram incluídos (37 homens e 14 mulheres; idade média de 63 anos durante o tempo da biópsia (mediana = 63; menor = 39; maior = 91). 10 pacientes não relataram consumo de álcool e os demais declararam uma taxa de 0,25–70 bebidas por semana (média = 26,425, mediana = 21); 7 pacientes declararam que seu consumo de álcool era "anteriormente pesado".	estudo atual, 2 foram positivos (ambos HPV16), enquanto 31 foram negativos (S1 Fig). A coloração imunohistoquímica para positividade de p16 foi realizada com um resultado positivo se >= 75% das células tumorais fossem positivas (S2 Fig), com base em métodos publicados para pontuação de CEC de orofaringe [2]. Dos 33 indivíduos testados para DNA de HPV, os resultados da coloração imunohistoquímica de p16 estavam disponíveis para 27. De destes, 6 eram p16 positivos e um destes era positivo para mRNA de HPV, enquanto 21 eram p16 negativos. Um outro sujeito positivo para mRNA de HPV16 não foi testado para p16. A prevalência geral e a falta de HPV em OCSCC são consistentes com outros resultados publicados (~ 5-6%) [27, 28].	entendimentos importantes da etiologia do câncer de cavidade oral. Em primeiro lugar, OCSCC é uma doença que não é comumente causada por HPV, com presença de HPV e alterações induzidas em menos de 5% das amostras de OCSCC. Utilizando o sequenciamento de exoma, este estudo determinou que a mutação mais significativa entre os participantes deste estudo foi no gene TP53. Este estudo descobriu que mudanças na regulação da transcrição de TP53, sinalização de mTOR e função mitocondrial são mais comuns na população de fumantes. Esse conhecimento pode ser útil para pesquisas futuras que investiguem as opções terapêuticas nesses pacientes. Finalmente, notamos que OCSCC é uma doença altamente complexa e heterogênea que requer
--	---------------------	--	---------------------------	---	---	--

							mais pesquisas, pois ainda está mal caracterizada, apesar da disponibilidade ou de projetos de genômica em grande escala como o projeto TCGA. Isso pode ser potencialmente alcançado envolvendo grandes estudos multicêntricos, a fim de compreender os meandros da biologia do OCSCC.
39	HPV33+ HNSCC is associated with poor prognosis and has unique genomic and immunologic landscapes	Reed C. Kate et al., 2020	O objetivo do estudo foi determinar a influência do genótipo de HPV de alto risco nos desfechos em pacientes com CEC.	Estudo observacional retrospectivo	Os dados clínicos foram baixados do portal de dados Genomic Data Commons da TCGA Research Network: http://cancergenome.nih.gov/ . As informações de sobrevida geral e específica da doença foram obtidas a partir do conjunto de dados Pan-Cancer atualizado ¹⁴ . Apenas os casos HPV16 + ou HPV33 + foram incluídos na análise; outros genótipos de HPV ou casos com múltiplos genótipos de HPV foram excluídos. A anotação de HPV foi fornecida pelo TCGA e com base em análises de conjuntos de dados de sequenciamento de todo o genoma e exoma. Quinhentos e vinte e um casos, incluindo 429 HPV-, 75 HPV16 + e 16 HPV33	De 33 OCSCC testados para mRNA de HPV no estudo atual, 2 foram positivos (ambos HPV16), enquanto 31 foram negativos (S1 Fig). A coloração imunohistoquímica para positividade de p16 foi realizada com um resultado positivo se $\geq 75\%$ das células tumorais fossem positivas (S2 Fig), com base em métodos publicados para pontuação de CEC de orofaringe [2]. Dos 33 indivíduos testados para DNA de HPV, os resultados da coloração imunohistoquímica de p16 estavam disponíveis para 27. De destes, 6 eram p16	Esta pesquisa destaca uma série de entendimentos importantes da etiologia do câncer de cavidade oral. Em primeiro lugar, OCSCC é uma doença que não é comumente causada por HPV, com presença de HPV e alterações induzidas em menos de 5% das amostras de OCSCC. Utilizando o sequenciamento de exoma, este estudo determinou que a mutação mais significativa entre os participantes deste estudo foi no gene TP53. Este estudo descobriu

					+, foram analisados. Um paciente com HPV não tinha dados de sobrevida e não foi usado na análise de sobrevida. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram calculadas usando o pacote R de sobrevivência^{15,16}. A análise univariada e o modelo de regressão multivariada de Cox foram usados para identificar o risco associado aos genótipos hrHPV e outras covariáveis clínicas¹⁵. Estas covariáveis clínicas foram obtidas a partir de dados clínicos TCGA publicados, com exceção dos estados de p53 que foram determinados com base na chamada de variantes	positivos e um destes era positivo para mRNA de HPV, enquanto 21 eram p16 negativos. Um outro sujeito positivo para mRNA de HPV16 não foi testado para p16. A prevalência geral e a falta de HPV em OCSCC são consistentes com outros resultados publicados (~ 5-6%) [27, 28].	que mudanças na regulação da transcrição de TP53, sinalização de mTOR e função mitocondrial são mais comuns na população de fumantes. Esse conhecimento pode ser útil para pesquisas futuras que investiguem as opções terapêuticas nesses pacientes. Finalmente, notamos que OCSCC é uma doença altamente complexa e heterogênea que requer mais pesquisas, pois ainda está mal caracterizada, apesar da disponibilidade ou de projetos de genômica em grande escala como o projeto TCGA. Isso pode ser potencialmente alcançado envolvendo grandes estudos multicêntricos, a fim de compreender os meandros da biologia do OCSCC.
40	Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe	Anantharaman, D et al., 2018	O objetivo do estudo foi demonstrar que pacientes com câncer orofaríngeo	Estudo observacional retrospectivo	O estudo examinou os fatores associados ao resultado de OPC em 321 pacientes recrutados em um grande estudo multicêntrico europeu. A soropositividade para HPV16 E6 foi usada como	A sobrevida geral de 5 anos após o diagnóstico de OPC foi de 50%. Os casos de OPC HPV16-positivos estavam em risco significativamente menor de	O estudo confirma que o status do HPV16 é um fator prognóstico independente para a sobrevivência do OPC, enquanto o sexo feminino

			HPV16-positivo (OPC) apresentam melhores resultados em comparação com pacientes HPV16-negativos.		marcador de câncer positivo para HPV16. Hazard ratios (HR) e intervalos de confiança (CI) foram estimados usando modelos proporcionais de Cox ajustados para potenciais confundidores.	morte (aHR = 0,51, IC de 95%: 0,32–0,80). Um efeito significativo na sobrevida de OPC foi aparente para o sexo feminino (aHR 0,50: IC 95%: 0,29-0,85) e estar abaixo do peso no momento do diagnóstico (aHR: 2,41, IC 95%: 1,38-4,21). A história de tabagismo de 10 maços-ano não foi associada à sobrevida global. Estágio superior no diagnóstico apareceu como o único fator significativamente associado à recorrência de OPC (aHR: 4,88, IC de 95%: 2,12-11,21).	reduz o risco de morte e o baixo peso no diagnóstico aumenta o risco de morte. Fumar não foi um preditor independente de sobrevivência de OPC.
41	The mutational landscape of recurrent versus nonrecurrent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer	Harbison A. R et al., 2018	O objetivo do estudo foi demonstrar mutações nos genes em câncer de cabeça e pescoço relacionados ao HPV	Estudo observacional retrospectivo	O Estudo utilizou o sequenciamento do exoma para analisar nucleotídeos somáticos (SNVs) e variantes do número de cópias (CNVs) entre um conjunto único de 51 OPSCCs primários relacionados ao HPV, incluindo 35 que não recorreram e 16 que recorreram. Foram avaliados 12 OPSCCs recorrentes metacrônicos (7 com OPSCCs primários emparelhados) e 33 cavidades orais primárias não relacionadas com HPV e OPSCCs.C.	KMT2D foi o gene mais frequentemente mutado entre OPSCCs primários relacionados ao HPV (n = 51; 14%) e entre OPSCCs recorrentes metacrônicos (n = 12; 42%). OPSCCs primários relacionados ao HPV que recorreram compartilharam uma paisagem genômica com OPSCCs primários relacionados ao HPV que não ocorreram. No entanto, as mutações TSC2, BRIP1, NBN e NFE2L2 ocorreram em OPSCCs primários que	Em geral, os OPSCCs primários relacionados ao HPV que se repetem compartilham uma paisagem genômica com OPSCCs não recorrentes. OPSCCs recorrentes metacrônicos compartilham características genômicas com HNCs HPV-negativos. Esses dados têm como objetivo orientar futuros esforços de desescalonamento e experimentos funcionaisEm geral, os

						recorreram, mas não naqueles que não recorreram. Além disso, OPSCCs relacionados ao HPV primários que recorrem abrigam características de HNCs não relacionados ao HPV, notavelmente incluindo MAPK, JAK / STAT e aberrações da via de sinalização de diferenciação. OPSCCs recorrentes metacrônicos compartilhavam uma paisagem genômica com HNCs não relacionados ao HPV, incluindo uma alta frequência de alterações genômicas de TP53, CASP8, FAT1, HLA-A, AJUBA e NSD1.	OPSCCs primários relacionados ao HPV que se repetem compartilham uma paisagem genômica com OPSCCs não recorrentes. OPSCCs recorrentes metacrônicos compartilham características genômicas com HNCs HPV-negativos. Esses dados têm como objetivo orientar futuros esforços de desescalamento e experimentos funcionais
42	Evaluating the impact of smoking on disease-specific survival outcomes in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer treated with	RODE N, D. F et al., 2020	O objetivo do estudo é avaliar o impacto do tabagismo nos resultados de sobrevida específica da doença em pacientes com câncer orofaríngeo associado ao papilomavírus humano	Estudo observacional retrospectivo	O estudo atual é uma série de casos retrospectivos de pacientes com OPSCC HPV-positivo que se submeteram à cirurgia robótica transoral inicial em uma única instituição de 2010 a 2017. Os critérios de exclusão foram tumores primários não-orofaríngeos, histologia diferente de SCC, tumores HPV-negativos, história anterior de câncer de cabeça e pescoço e / ou radioterapia anterior de cabeça e pescoço. A	Um total de 258 pacientes preencheram os critérios do estudo. A idade média era de 60 anos e aproximadamente 87% dos pacientes eram do sexo masculino. Um total de 148 pacientes (57,4%) eram fumantes, enquanto 110 (42,6%) relataram nunca fumar. Havia 44 fumantes ativos (17,1%) e 104 ex-fumantes (40,3%). O acompanhamento médio foi	Uma história de tabagismo é comum em pacientes com OPSCC HPV-positivo. No estudo atual, os fumantes HPV-positivos apresentaram excelente sobrevida e controle loco-regional, semelhantes aos não fumantes. Os resultados do presente estudo não apoiam a exclusão de fumantes com OPSCC HPV-positivo em estágio

	transoral robotic surgery		tratados com cirurgia robótica transoral		sobrevida livre de recorrência (RFS), a sobrevida global e a sobrevida específica da doença foram comparadas usando o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank. A história de tabagismo foi categorizada em nunca fumantes. Fumantes atuais (fumantes no momento do diagnóstico de câncer) e ex-fumantes.	de 3,23 anos. Houve 17 pacientes com recorrência da doença. A história de tabagismo por ano-maço não foi considerada significativa para RFS (taxa de risco, 1,01; IC de 95%, 0,99-1,03 [P = 0,45]). Não houve diferença significativa na RFS observada entre nunca e nunca fumantes (92% vs 89,8%; P = 0,85) nem houve uma diferença observada entre nunca, ex-fumantes e fumantes atuais (92% vs 91,5% vs 86,1%, respectivamente; P = 0,69).	inicial de estudos de desintensificação baseados em cirurgia robótica transoral.
43	Circulating HPV16 DNA may complement imaging assessment of early treatment efficacy in patients with HPV-positive oropharyngeal cancer	Rutkowski T. W et al., 2020	O objetivo deste estudo é avaliar o papel do DNA cfHPV16 como um marcador complementar para avaliação radiológica dos resultados do tratamento em pacientes com câncer orofaríngeo (OPC) relacionada ao HPV.	Estudo observacional prospectivo	O estudo incluiu 66 pacientes com câncer orofaríngeo (PCO) relacionada ao HPV, recebendo o tratamento de radioterapia radical isolada ou em combinação com quimioterapia. O DNA do cfHPV16 foi avaliado no sangue de todos os pacientes antes do tratamento. A análise do DNA do cfHPV16 foi realizada 12 semanas após o término do tratamento, juntamente com a avaliação radiológica dos resultados iniciais do tratamento precoce.	A Resposta Radiológica Completa (RRC) foi definida como o desaparecimento de todos os sinais de câncer e Resposta Radiológica Incompleta (RRI) definida como a presença de sinais residuais de câncer, foi encontrada em 43 (65%) e 23 (35%) pacientes, respectivamente. O DNA do cfHPV16 estava presente em 5 (28%) pacientes com RRI, enquanto apenas em 1 (4%) com RRC. Três dos cinco pacientes com RRI positivos para DNA de cfHPV16 exibiram falha de	A avaliação pós-tratamento do DNA do cfHPV16 em pacientes com câncer orofaríngeo (PCO) relacionada ao HPV pode ser usada como um biomarcador complementar aos exames convencionais de imagem para a identificação precoce de falha do tratamento.

						tratamento local ou regional confirmada histopatologicamente, e outros dois desenvolveram metástases à distância. Nenhum dos pacientes com DNA de cfHPV16 negativo apresentou falha da doença.	
44	Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment	Sato F <i>et al.</i> , 2019	O estudo investigou o valor prognóstico da expressão de PDL1 em células tumorais ou células imunes, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, e CD8+ Densidade TIL, em pacientes com OPSCC.	Estudo observacional retrospectivo	Foi usando a análise imunohistoquímica para avaliar o status de p16, e também investigar os valores prognóstico da expressão de PD-L1 em células tumorais ou células imunes, incluindo linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, e CD8+ densidade de linfócitos infiltrantes de tumor (LIT), em pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe (OPSCC).	As análises multivariadas demonstraram que o nível de PD-L1 nas células imunes, mas não em células tumorais, a densidade LIT foi um fator significativo de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). No entanto, as análises de subgrupo demonstraram que os pacientes positivos para expressão de p16 e PD-L1 em células imunes tinham SLD e SG favoráveis, enquanto os pacientes negativos para expressão de p16 e PD-L1 em células imunes mostraram SLD e SG piores.	Demonstraram que a expressão de PD-L1 em células imunes, mas não em células tumorais, pode representar um biomarcador prognóstico útil em pacientes com OPSCC ao receber um tratamento definitivo. Foi proposto, uma coavaliação da expressão de p16 e PD-L1 em células imunes que, teria maior potencial prognóstico em comparação com avaliação de cada fator isoladamente em pacientes com OPSCC.
45	Raptor and rictor expression in patients with human papillomavirus	Kondo S <i>et al.</i> , 2021	O objetivo do estudo foi elucidar o papel da via mTOR no carcinoma epidermóide de	Estudo experimental	O presente estudo envolveu duas estratégias. O primeiro foi investigar a atividade do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR) e complexos relacionados a	As linhas celulares UM-SCC47 e CaSki mostraram alta expressão gênica e protéica de raptor. Eles também exibiram parada do ciclo celular nas fases	Os resultados sugerem que raptor e rictor têm papéis importantes no OPSCC relacionado ao HPV e que o

	s-related oropharyngeal squamous cell carcinoma		orofaringe relacionado ao HPV (OPSCC).		mTOR em linhas de células de câncer de alto risco (AR)-HPV-positivas e negativas. O segundo foi examinar a expressão de complexos mTOR em tecidos de pacientes com OPSCC.	G1/S e G2/M após 24h de incubação com 6 µM de temsirolimus, um análogo da rapamicina, e a administração de temsirolimus inibiu seu crescimento. As amostras de OPSCC relacionadas ao HPV mostraram alta expressão de genes e proteínas de raptor e rictor em comparação com OPSCC não relacionado ao HPV. Além disso, os pacientes OPSCC relacionados ao HPV com alta expressão de raptor e rictor passaram a ter um prognóstico pior do que aqueles com expressão baixa ou média. A expressão do gene Raptor foi maior nas linhas de células de câncer de alto risco AR-HPV-positivas do que nas linhas celulares AR-HPV-negativas.	temsirolimus é um agente terapêutico potencial para pacientes com OPSCC relacionado ao HPV. Este é o primeiro relato a revelar a superexpressão de raptor e rictor em OPSCC relacionado ao HPV.
46	Primary surgery for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Survival outcomes	Cramer J. D et al., 2018	O presente estudo teve como objetivo avaliar a sobrevida de pacientes em estágio I do carcinoma de células	Estudo observacional retrospectivo	Foi identificado pacientes com HPV + OPSCC estágio I, tratados apenas com cirurgia, radiação adjuvante ou quimiorradiação pela análise de dados da National Cancer Data Base de 2010 a 2013. Comparam a sobrevida de pacientes de baixo risco e	Foi examinados 1.677 pacientes com acompanhamento médio de 43,9 meses. No grupo de risco intermediário, a sobrevida global de 4 anos foi de 94,0% com cirurgia isolada, 91,5% com radiação adjuvante e	Foi fornecido evidências observacionais de que a radiação adjuvante ou quimiorradiação adjuvante não fornece um benefício de sobrevivência para HPV + OPSCC estágio I com características

	with or without adjuvant treatment		escamosas da orofaringe (OPSCC) associado ao papilomavírus humano (HPV +) com características patológicas de baixo ou intermediário risco com cirurgia isolada em comparação com cirurgia com radiação adjuvante ou quimiorradioterapia definitiva.		pacientes de risco intermediário ou invasão linfovascular.	92,0% com quimiorradiação adjuvante. Também houve taxas semelhantes de sobrevida global no grupo de baixo risco. Em modelos multivariados responsáveis pelas diferenças clínico- patológicas, a dose de radiação adjuvante não foi associada à mortalidade. Na modelagem de risco proporcional de radiação adjuvante ou quimiorradiação adjuvante não melhorou significativamente a sobrevida em comparação com a cirurgia isolada no grupo de risco intermediário. Os resultados semelhantes foram observados no grupo de baixo risco. O número composto de risco patológico apresenta estratificação de risco significativamente melhorada.	patológicas de risco baixo ou intermediário.
47	Accuracy of the HPV status site- specific 10 factor (SSF-10) variable for	Kahl A. R. MPH <i>et al.</i> , 2018	O objetivo do estudo foi revisar o status do teste de HPV para todos os pacientes com	Estudo observacio nal retrospectiv o	Foi usando uma análises de dados do registro de câncer de base populacional captando diagnósticos de câncer entre os habitantes de Iowa. Todos os 18 registros fornecem informações de vigilância de câncer para	Quarenta por cento dos pacientes foram recodificados para um valor diferente, e a taxa de teste de HPV aumentou de 45% para 55%; 56%	O p16 foi o teste de HPV mais comum, mas foi codificado de forma inconsistente como teste de HPV. A positividade de p16 também foi

	patients with oropharyngeal cancers in the Iowa Cancer Registry, 2010-2014		carcinoma epidermóide de orofaringe (CEC) para determinar o seguinte: (1) precisão do SSF-10; (2) tipos de teste de HPV sendo realizados em Iowa; (3) impacto da exclusão de p16 da definição de teste de HPV; e (4) características do paciente, tumor e instalações associadas ao teste de HPV.		cerca de 28% da população dos Estados Unidos. Os tipos de informações capturadas por esses registros incluem dados demográficos do paciente, características do tumor, marcadores específicos do câncer, estágio no diagnóstico, primeiro curso de tratamento e sobrevida do paciente. Os valores de HPV para pacientes de Iowa com câncer orofaríngeo foram recodificados com base nas diretrizes modificadas que incluíram os resultados do teste p16.	receberam apenas o teste de p16. Daqueles originalmente codificados como HPV-tipo 16 (n5 187), 89% foram recodificados para HPV - não especificado de outra forma. Ao comparar as categorias de alto nível positivo / negativo / não realizado, a codificação original capturou 81% dos pacientes com cânceres HPV-positivos.	erroneamente equacionada com o tipo de HPV 16. Adicionar uma variável de p16 separada melhoraria a consistência e a precisão da codificação do HPV.
48	The effects and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors on head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis.	Wang B. W et al., 2019	O objetivo do estudo foi integrar os resultados do conhecimento atual e para avaliar a toxicidade dos inibidores PD-1 / PD-L1 no câncer	Estudo meta-análise	Os bancos de dados PubMed, Cochrane Library, EMBASE e Web of Science foram sistematicamente pesquisados para encontrar estudos potencialmente elegíveis até 30 de maio de 2019. Os resultados primários foram sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa	Esta análise consistiu em nove estudos elegíveis, com dois ensaios clínicos randomizados e sete ensaios de braço único. No tratamento de câncer recorrente ou metastático de cabeça e pescoço, os inibidores PD-1 mostraram risco relativo de morte	Os inibidores de morte celular programada 1 prolongaram a OS em comparação com a terapia padrão em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recorrentes ou metastáticos. Os pacientes positivos para papilomavírus humano

			de cabeça e pescoço.		de resposta objetiva, taxa de controle da doença e eventos adversos.	significativamente menor do que a terapia padrão (odds ratio [OR] = 0,60, intervalo de confiança de 95% [CI]: 0,44-0,82 ,eu2 = 0%, P =001). Os inibidores de morte celular programada - 1 também diminuíram o risco de progressão da doença, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa de PFS entre os tratamentos (OR = 0,69, IC 95%: 0,48-1,01, eu2 = 0%, P =05). A análise de subgrupo mostrou que os pacientes positivos para o papilomavírus humano (HPV) tiveram taxas de resposta mais altas do que os pacientes negativos para HPV na população tratada com inibidores PD-1 / PD-L1 (ORR: 18,8% vs 12,2%; DCR: 42,8% vs 34,4%). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento de qualquer grau e grau ≥3 foram fadiga (14,7%, IC 95%: 12,3% - 17,1%) e aumento da aspartato aminotransferase	foram superiores aos pacientes negativos para HPV no tratamento de inibidores de PD-1 / PD-L1. Mais ensaios clínicos randomizados de fase III são necessários para confirmar nossos achados.
--	--	--	----------------------	--	--	---	--

						(1,6%, IC 95%: 0,3% - 2,9%), respectivamente	
49	Genome-wide miRNA profiling reinforces the importance of miR-9 in human papillomavirus associated oral and oropharyngeal head and neck cancer.	Božinović K et al., 2019	O presente estudo coletou e analisou tecido de pacientes com câncer de epitélio de células escamosas primário oral e orofaríngeo, determinaram o status do HPV e realizaram perfil de miRNA de genoma completo para identificar diferenças nos níveis de expressão de miRNA. Também foi reanalisado os dados de sequenciamento de TCGA miRNA disponíveis ao público no mesmo contexto para validar ainda mais os resultados do estudo.	Estudo experimental	Analisaram 61 tumores primários orais e orofaríngeos que foram coletados. Para complementar a análise, incluíram amostras adicionais de HPV + (DNA e RNA) que foram encontrados em 21% dos casos. O perfil para RNA do genoma inteiro por sequenciamento pela plataforma (Illumina) foi feito em 22 amostras e revelou 7 miRNAs específicos para HPV + para tumores primários orais, e 77 para HPV + para tumores primários orofaríngeos e mais 3 compartilhados com ambos; 51 miRNAs foram específicos para HPV - tumores primários orofaríngeos, 62 para HPV - tumores primários orais e 31 compartilhados com ambos.	Os resultados para 9 miRNAs, foram avaliados pela reação em cadeia da polimerase quantitativa da transcrição reversa em toda a população do estudo. A análise da via de sinalização celular revelou diferenças entre HPV + e HPV- para HNSCC.	Os achados comparados com dados da literatura revelaram extensa heterogeneidade de desregulação de miRNA com apenas vários miRNAs que foram afetados de forma consistente, sendo o miR-9 mais provável miRNA relacionado ao HPV.

50	The Prevalence, Anatomic Distribution and Significance of HPV Genotypes in Head and Neck Squamous Papillomas as Detected by Real-Time PCR and Sanger Sequencing.	Trzcinska A et al., 2019	O objetivo deste estudo foi esclarecer a frequência e distribuição do HPV em SPs de cabeça e pescoço, determinar o genótipo de HPV preciso para casos positivos e informar melhor a prática clínica do teste de HPV como meio de avaliar o risco de câncer para pacientes com SPs histologicamente e benignos.	Estudo observacional retrospectivo	Os arquivos de patologia cirúrgica do Hospital Mount Sinai foram revisados para todos os SPs que se submeteram ao teste de HPV entre 2012 e 2018. O rastreamento de HPV foi realizado em blocos de tecido com PCR em tempo real usando primers projetados para direcionar a região L1 de baixo e alto risco Tipos de HPV. A genotipagem foi realizada em casos positivos para HPV. A detecção do HPV foi repetida para os casos originalmente relatados como positivos para HPV de alto risco	Os 129 casos restantes foram a base deste estudo. Trinta e oito casos foram positivos para HPV e 91 foram negativos. O genótipo mais comum foi HPV 6, seguido por HPV 11. Um caso foi positivo para HPV, mas o genótipo não pôde ser determinado. Dos casos negativos para HPV, 3 foram originalmente relatados como positivos para HPV 16, mas considerados negativos para HPV na nova revisão e repetição do teste. O papilomas escamosos originados na laringe eram mais propensos a abrigar HPV do que aqueles originados na cavidade oral e orofaringe. Da mesma forma, papilomatose respiratória recorrente teve muito mais probabilidade de ser HPV positivo do que o papilomas escamosos solitários.	Quase um terço dos papilomas escamosos de cabeça e pescoço abrigam o HPV, mas a incidência é altamente dependente do local anatômico. Aquelas que surgem na laringe são mais propensas a serem causadas pelo HPV do que aquelas que surgem na cavidade oral e orofaringe, particularmente quando ocorrem no contexto de papilomatose respiratória recorrente. O HPV de alto risco não pôde ser confirmado em nenhum dos casos. Com isso, foi informado que a incidência relatada de HPV em papilomas escamosos de cabeça e pescoço tem variado grandemente. Na cavidade oral, as taxas de detecção de HPV variam de 0 a 100%
51	Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of	Cour C. D. et al., 2020	O estudo teve como objetivo avaliar a associação entre o uso de	Estudo observacional retrospectivo	Este estudo compreendeu todos os residentes dinamarqueses com idade 30-84 anos com um diagnóstico de HNC primário histologicamente verificado durante 2000–2015. Com base na literatura, os casos	Entre os casos, 3.642 foram categorizados como HNC fortemente associado ao HPV, e 3.536 como HNC potencialmente associado ao HPV, 2.148 como nenhum/fracamente HNC	O uso constante de AINEs sem aspirina não foi associado ao risco de HNC, sem influência aparente nas estimativas da associação de HPV prevista. No entanto, o

	head and neck cancer: A nationwide case-control study.		antiinflamatórios não esteróides sem aspirina e o risco de HNC, e examinar o impacto de padrões de uso da droga, características do paciente e grau de associação de HPV de HNC.		foram categorizados em quatro grupos de associação antecipada com o papilomavírus humano (HPV): forte, potencial, nenhum/fraco e incerto. Controles de população pareados por idade e sexo foram selecionados por amostragem por conjunto de risco.	associado ao HPV e 3.063 como HNC com associação de HPV incerta. Cerca de metade dos casos foi diagnosticada na faixa etária mais jovem (30-60 anos de idade), variando de 36,9% no grupo de associação de HPV incerta a 56,2% no grupo de associação de HPV forte. A maioria dos casos eram homens (75,2%). No entanto, o uso consistente de longo prazo (≥ 5 anos) foi associado a um 25% redução no risco de HNC. Análises estratificadas por associação de HPV antecipada não mostraram diferenças materiais nas estimativas.	uso consistente de longo prazo pode estar associado com um risco reduzido de HNC e merece uma investigação mais aprofundada.
52	Risk factors for human papillomavirus-positive nonoropharyngeal squamous cell carcinoma.	Windon M. J et al., 2020	Este estudo teve como foco apresentar fatores e biomarcador de HPV que se assemelham aos de HPV negativos para câncer ou HPV positivo para câncer orofaríngeo, que podem	Estudo observacional prospectivo	Os participantes foram inscritos entre 2013 e 2018 em um estudo multicêntrico caso-controle de carcinomas de células escamosas, em casos incidentes de câncer de cabeça e pescoço para HPV +. Os controles não cancerígenos (foram pacientes adultos atendidos em clínicas de otorrinolaringologia por queixas principais que não incluíam câncer), foram inscritos	HPV-não-OPC (n = 20) eram mais propensos a fumar do que os controles (n = 80, OR 3,49, IC de 95% 1,11-10,9) e HPV-OPC (n = 185, OR 3,28, IC de 95% 1,10-10,2). Em comparação com HPV-OPC, HPV-não-OPC foram menos propensos a ter mais de 3 parceiros sexuais orais (OR 0,29, IC de 95% 0,06-0,9), mais probabilidade de ter multimorbidade (OR	Os cânceres não-orofaríngeos HPV-positivos são distintos dos cânceres orofaríngeos HPV-positivos.

			conceituar o papel do HPV em doenças de cânceres não-orofaríngeas.		em um estudo prospectivo multi-institucional examinando fatores de risco, biomarcadores e sobrevivência.	3,30, IC de 95% 1,04-10,5), e menos probabilidade de ter anticorpos para HPV16 E6 (90% vs 28%, OR 0,05, IC 95% 0,02-0,2). HPV-não OPC teve pior sistema operacional de 4 anos (77% vs 96%, $P = .001$) e RFS (69% vs 94%, $P < .001$) do que HPV OPC.	
53	Inflammatory markers as prognostic factors of recurrence in advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck.	Valdes M <i>et al.</i> , 2020	O estudo visa identificar se os marcadores inflamatórios pré-tratamento poderiam prognosticar a recorrência em pacientes com (estágio 3 ou 4) cabeça e pescoço que realizaram terapia com intenção curativa em um centro de atendimento terciário entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012.	Estudo observacional retrospectivo	Em uma revisão de gráfico, registramos dados demográficos; características do tumor primário; status p16; marcadores inflamatórios pré-tratamento, incluindo índice de massa corporal (bmi), proporção de neutrófilos para linfócitos (nlr), Proteína C-reativa (crp) e albumina sérica; terapia recebida; e data de recidiva, morte ou último acompanhamento. O principal resultado foi a sobrevida livre de recidiva (rfs) Sobrevivência geral (os) foi um resultado secundário.	De entre 235 prontuários revisados, 118 casos foram incluídos: 86 orofaríngeos (50 p16-positivos, 18 p16-negativos, 17 p16 indisponíveis, 1 p16 indeterminado) e 32 não orofaríngeos (7 p16-positivos, 19 p16-negativos, 6 p16 indisponível). O acompanhamento médio foi de 2,45 anos (intervalo interquartil de 25% –75%: 1,65–3,3 anos). Na análise univariada, o status p16, bmi, pontuação prognóstica de Glasgow modificada e crp foram significativos para rfs, mas na análise multivariada, apenas o status p16, bmi, e crp permaneceu significativo. Para os, só crp e nlr foram significativas nas análises univariada e multivariada. Após o ajuste	Em pacientes com cabeça e pescoço scc, um valor prognóstico mais forte está associado ao status do papilomavírus humano do que nlr e muitos outros fatores, incluindo bmi e albumina. No entanto, embora poucos de nossos pacientes tivessem altacr, soro crp permaneceu significativo apesar do status positivo para p16.

						para o status p16,nlr não permaneceu significativo. Após o ajuste para o status p16, crp permaneceu significativo para ambos rfs e os.	
54	The course of health-related quality of life from diagnosis to two years follow-up in patients with oropharyngeal cancer: does HPV status matter?	Korsten L. H <i>et al.</i> , 2021	O proposto artigo, visa investigar a evolução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) desde o diagnóstico até o acompanhamento de 2 anos em pacientes com câncer de orofaringe (OPSCC), em relação ao estado do papiloma vírus humano (HPV).	Estudo observacional retrospectivo	Este estudo incluiu 270 pacientes OPSCC. Idade, sexo, sublocação do tumor, estágio do tumor, status do HPV, modalidade de tratamento, comorbidade, tabagismo e uso de álcool foram recuperados dos prontuários médicos. O status do HPV foi positivo quando os testes de p16 e DNA do HPV foram positivos. A QVRS foi avaliada usando o pré-tratamento EORTC QLQ-C30 / QLQ-H & N35 e em 6 semanas, 6, 12, 18 e 24 meses após o tratamento. Para comparar a evolução da QVRS entre pacientes com tumor HPV-positivo e HPV-negativo, foram usados modelos lineares e logísticos mistos	Pacientes com tumor HPV-positivo eram mais frequentemente do sexo masculino, com diagnóstico de tumor de amígdala ou base da língua, tratados com um único tratamento, tinham menos comorbidades, eram fumantes menos frequentemente e tinham menor consumo de álcool. Ajustado para fatores de confusão, o curso da qualidade de vida global, funcionamento físico, papel e social, fadiga, dor, insônia e perda de apetite foi significativamente diferente: pacientes com tumor HPV-positivo tiveram melhor pontuação antes do tratamento, piorou durante o tratamento e recuperou melhor e mais rápido no acompanhamento, em comparação com pacientes com tumor HPV-negativo. O curso do funcionamento emocional e da dor oral	O curso da QVRS é diferente em pacientes com tumor HPV-positivo versus tumor HPV-negativo, ajustado para fatores de confusão sociodemográficos, clínicos e de estilo de vida.

						também foi significativamente diferente entre os dois grupos, mas com outras trajetórias.	
--	--	--	--	--	--	--	--

Com base nos trabalhos apresentados na tabela 1, o presente estudo apresenta o compilado de informações sobre a associação do câncer de cabeça e pescoço e a infecção pelo HPV. Os resultados desta revisão indicam principalmente que estes pacientes apresentam particularidades que podem contribuir para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença.

Foi possível observar que dos 54 artigos selecionados para esta revisão integrativa, 76% (n=41) tinham como objetivo central estudar terapias disponíveis, prognóstico, carcinogênese e epidemiologia de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço e HPV (1-4, 6-8, 11-14, 16, 17, 19, 22, 23, 25, 26, 28-43, 45, 47, 49-52, 54). O restante dos artigos (n=13) tinham como objetivo avaliar algum aspecto do câncer de cabeça e pescoço, no entanto, a correlação com a infecção pelo HPV foi identificada como um achado do estudo (5, 9, 10, 15, 18, 20, 21, 24, 27, 44, 46, 48, 53).

No que se refere aos **objetivos** dos estudos, alguns aspectos do câncer de cabeça e pescoço foram abordados, sendo eles, terapia, prognóstico, carcinogênese e epidemiologia. Entre eles, o tema mais recorrente foi prognóstico, estando presente em 54% dos artigos (n=29) (1, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 21-24, 25, 30-32, 35-37, 39, 40, 42-44, 53, 54), seguido pelo tema terapia (20%; n=11) (2, 3, 4, 5, 9, 20, 33, 45, 46, 48, 51), carcinogênese (13%; n=7) (2, 26, 27, 29, 34, 38, 41, 49) e epidemiologia (13%; n=7) (14, 16, 19, 28, 47, 50, 52).

Estudos observacionais foram os mais recorrentes no que concerne ao **desenho do estudo**, representando 67% (n=36) do todo, sendo 69% destes (n=25) estudo observacionais retrospectivos (6-8, 10, 14, 15, 23, 25, 28, 30-32, 36, 37, 39-42, 44, 46, 47, 50, 51, 53, 54), 28% (n=10) estudos observacionais prospectivos (1, 11-13, 21, 29, 35, 38, 43, 52) e 3% (n=1) estudo observacional híbrido. Na sequência, os desenhos de estudo mais recorrentes observados foram os estudos experimentais (22%; n=12) (2, 4, 5, 17, 18, 20, 22, 26, 27, 34, 45, 49), estudos clínicos intervencionistas (6%; n=3) (3, 9, 33) e revisões sistemáticas/meta-análise (6%; n=3) (16, 19, 48).

Já em relação às **metodologias**, as mais observadas entre os 36 estudos observacionais, foram estudos de base de dados (1, 6, 8, 10, 14, 15, 23, 31, 32, 36, 39-41, 46, 47, 51) e estudos de revisão de prontuários com análise laboratorial (7, 21, 25, 28, 30, 35, 37, 38, 43, 44, 50, 52, 54), representando 44 e 36%, respectivamente.

Ainda a respeito da metodologia, um ponto interessante foi que em todos os artigos incluídos na presente revisão, incorporaram em suas metodologias a identificação do status do HPV em pacientes com HNSCC. De acordo com Saldanha (2012), há diversos métodos disponíveis para determinação do status do HPV, entretanto o mesmo autor afirma que a detecção da expressão das oncoproteínas E6 e E7 é considerada padrão ouro para a classificação de tumores HPV-positivos, sendo representado por alguns métodos de hibridização *in situ*. Adicionalmente ao teste molecular de hibridização *in situ*, os testes baseados em reação de polimerização em cadeia (PCR) têm sido frequentemente utilizados para detectar o DNA do HPV e a expressão imuno-histoquímica do p16 têm sido utilizadas como marcador para a presença de HPV, sendo considerado um fator preditivo para a presença do vírus.

Segundo Cobzeanu *et al.* (2019), dada a alta taxa de resultados falsos negativos de PCR e a baixa sensibilidade das técnicas de hibridização *in situ*, é importante realizar pelo menos duas técnicas diferentes para detecção do HPV na célula tumoral. Recomenda-se utilizar técnicas de detecção do genoma viral e técnicas que mostram a superexpressão da proteína p16. No que tange a presente revisão integrativa, foi possível observar que 44% (n=24) dos artigos utilizaram pelo menos um teste molecular e um teste imuno-histoquímico para a detecção do status do HPV (3, 5, 7-10, 17, 23, 25, 28, 29, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 52), 19% (n=10) (1, 2, 24, 31, 34, 39, 42, 44, 53, 54) utilizaram apenas o teste imuno-histoquímico, 13% (n=7) (11-13, 16, 26, 27, 30) utilizaram apenas testes moleculares e 24% (n=13) (4, 6, 14, 15, 18-22, 36, 46, 48, 51) não detalharam a metodologia utilizada para a detecção do status do HPV.

Entre os 24 artigos que utilizaram pelo menos um teste molecular e um teste imuno-histoquímico para a detecção do status do HPV, foi observado que 33% (n=8) (7-9, 28, 32, 33, 35, 45) adotaram a metodologia de hibridização *in situ*, PCR e teste imuno-histoquímico. Além disso, somando aqueles que utilizaram pelo menos duas metodologias e aqueles que utilizaram apenas o teste imuno-histoquímico (63%; n=34), em 97% dos casos foi possível observar que o teste imuno-histoquímico adotado foi a expressão de p16, salvo um caso (29) que além da expressão de p16, adotou a expressão de p53. Vale ressaltar que o teste imuno-histoquímico foi observado em 63% dos casos, o que reforça que este teste vem sendo tratado como uma alternativa atraente para a comunidade

médica, considerando seu custo reduzido e facilidade técnica em relação aos testes moleculares (DUNCAN *et al.*, 2013).

Na análise dos **resultados**, 89% (n=48) dos artigos buscaram descrever algumas **características** dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo possível traçar um perfil deles. Destes 48 artigos, 83% (n=40) tinham informações relacionadas ao gênero, que foi descrita ser composta predominantemente por homens em 98% (n=39) dos artigos ^(1, 5-13, 15, 22-25, 28-32, 35, 37-54). Entre esses artigos que relataram a população ser predominantemente masculina, 37 deles ^(1, 5-13, 15, 22-25, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 38, 40-54) também possuíam informações sobre idade. Esses artigos apresentam uma grande variação de intervalos de idade, no entanto, a ocorrência mais vista foi em pacientes acima dos 50 anos de idade ^(1, 5-13, 15, 23-25, 28, 31, 32, 35, 38, 40-50, 52-54), enquanto 4 observaram a ocorrência mesmo em idades abaixo de 50 anos ^(22, 29, 37, 51). É possível observar que apenas um artigo relatou a população ser predominantemente feminina ⁽¹⁴⁾, sendo a faixa de idade prevalente >30 anos de idade.

A predominância de neoplasia de câncer de cabeça e pescoço no gênero masculino acima de 50 anos de idade observada, condiz com o que é descrito na literatura de acordo com Silva *et al.*, (2020). Esse perfil pode ser explicado pelo fato dessa porção da população poder ter se exposto excessivamente a substâncias como álcool e tabaco, principais fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Além disso, 24 ^(1, 6-8, 10-13, 23, 28, 31, 32, 37-44, 49, 52-54) dos 27 artigos que possuíam informações sobre tabagismo, também afirmam que a maioria dos pacientes analisados eram tabagistas.

Além de analisar as características dos pacientes, o processo de **carcinogênese** também foi avaliado. Conforme já mencionado, 13% dos artigos transmitem informações sobre carcinogênese ^(26, 27, 29, 34, 38, 41, 49), porém, além desses, 2 artigos que tinham como objetivo central discorrer sobre prognóstico, tinham como tema em comum tratar sobre carcinogênese ^(13,21).

O desenvolvimento do carcinoma é resultado da acumulação de alterações e instabilidade genéticas e epigenéticas. Investigações para identificar essas alterações genômicas e biomarcadores como parâmetros biológicos que indiquem o estado patológico do indivíduo vêm sendo bastante utilizados para classificação, diagnóstico e prognóstico, incluindo a previsão da

eficácia do tratamento do câncer de cabeça e pescoço (MENOITA, 2016; FONSECA, 2020).

As oncoproteínas E6 e E7 são fatores carcinogênicos conhecidos no desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Entretanto, é evidenciado no artigo 13 a existência e o papel da isoforma da oncoproteína E6, pouco discutida na literatura. É apresentado pelo autor que a isoforma da oncoproteína promove a progressão do câncer e a diferenciação epitelial por meio da ativação da via OXPHOS. Os resultados também sugerem que os inibidores de OXPHOS podem ser um tratamento eficaz para pacientes com HNSCC que expressam essa oncoproteína.

De acordo com Fonseca (2020), os miRNAs podem ser definidos como uma classe de fragmentos de RNA não-codificantes que possuem função reguladora da expressão do gene e que apresentam um papel relevante no processo de apoptose, diferenciação, proliferação, controle do ciclo celular, metabolismo e migração.

Os artigos 21, 34 e 49 da presente revisão, tiveram como objetivo principal discutir alguns aspectos dos miRNAs. O artigo 21 revelou que pacientes HNSCC HPV+ apresentaram maior expressão do miR-27a, este que tem função supressora do tumor. Como consequência, esses pacientes apresentaram um prognóstico e sobrevivência global melhores em relação aos pacientes HPV-. Em contrapartida, o artigo 49 concluiu que não há consenso sobre miRNAs específicos que estejam associados ao HNSCC HPV +, e por esta razão, reafirmam a necessidade de estudos que investiguem a expressão desses fragmentos nessa população. Já o artigo 34 conclui que o vírus HPV é responsável por alongar a seção 3' UTR do RNA mensageiro, o que pode afetar diretamente a estabilidade e meia vida dos miRNAs.

Alguns artigos notaram a superexpressão dos genes supressores tumorais p53 e p16 na população acometida pelo câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV foi relatada (29, 38). De acordo com Cobzeanu *et al.* (2019), essa superexpressão está diretamente relacionada ao processo molecular envolvido na carcinogênese induzido pelos principais oncogenes do HPV, E6 e E7. Além desses, a alteração do gene KMT2D foi vista predominantemente em pacientes HNSCC HPV+ no artigo 41, gene este que a literatura atribui a função supressora de tumor (MOLINA *et al.*, 2015). Mutações no promotor do TERT,

que é um gene que regula o ciclo celular, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço associado ao HPV foram vistas no artigo 26, no qual o próprio autor afirma que tal fato possa ser explicado devido as oncoproteínas presentes no vírus HPV (E6 e E7) serem capazes de transativar o promotor do TERT. A metilação do DNA foi descrita como um possível biomarcador no artigo 27, uma vez que o estudo demonstrou perfis diferentes de metilação entre amostras saudáveis pré-malignas e malignas.

Entre os temas avaliados na presente revisão integrativa, o mais recorrente foi **prognóstico** dos pacientes HNSCC, presente em 54% dos artigos (n=29) (1, 6-8, 11-13, 15, 17, 18, 21-25, 30-32, 35-37, 39, 40, 42-44, 53, 54). Foi possível observar que, dos 29 trabalhos, 66% (n=19) (1, 7, 8, 10, 15, 17, 18, 22-24, 30-32, 35, 36, 40, 44, 53, 54) descreveram aspectos positivos sobre o prognóstico do paciente com HNSCC com status de HPV positivo, em contrapartida, 24% (n=7) (6, 13, 21, 25, 37, 39, 43), descreveram alguns aspectos negativos sobre essa relação e 10% (n=3) (11, 12, 42) abordaram o impacto do tabagismo em pacientes HNSCC com status de HPV positivo.

Em relação aos artigos que afirmaram que pacientes com HNSCC HPV+ possuem prognóstico melhor em relação àqueles com status de HPV negativo, afirmam isso com base em vários critérios, como o caso da taxa de sobrevivência global maior nos pacientes HPV+ (1, 7, 24, 36, 40, 44). Estes também apresentaram melhor qualidade de vida após o tratamento (23, 54), redução no tamanho do tumor pós-tratamento com radioterapia (10) e redução na taxa de mortalidade (8, 15, 31, 32). Todos esses aspectos que culminam em um melhor prognóstico dos pacientes HNSCC HPV+ podem ser explicados pelo microambiente tumoral que pode ser favorecido quando composto por células do sistema imune como CD8 (17), e pelo baixo grau de mutação nos genes TP53 e CEP152 (18), quando há retenção de células selvagens tipo p53 e inibição do reparo de DNA homólogo (22), quando há presença de miRNA (30), alterações da via PI3K (35) e presença da proteína C-reativa (53). A heterogeneidade dos artigos em relação ao que favorece o prognóstico desses pacientes reafirma a necessidade de se estudar este aspecto nessa população específica.

Além disso, de acordo com Roden *et al.* (2020), pacientes com câncer de cabeça e pescoço não associados ao HPV, apresentam um prognóstico desfavorável pois normalmente o processo de carcinogênese destes pacientes

está atrelado ao consumo de álcool e tabaco. Estudos vêm sendo realizados para compreender o impacto do tabagismo em pacientes HNSCC HPV +. A presente revisão captou 3 artigos ^(11, 12, 42) que de maneira geral concluem que o consumo de tabaco apresenta um efeito significativo no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, mas que essa prática não influencia de forma significativa no desfecho dos pacientes HPV-positivos e ressaltam a necessidade de investigações sobre a interação destes fatores de risco.

No entanto, existem artigos que, por diferentes causas, associam o câncer de cabeça e pescoço com o HPV de forma negativa. O artigo 13 concluiu que pacientes HNSCC HPV+ que detectam a presença da isoforma da oncoproteína E6 apresentaram um prognóstico ruim e, além disso, aqueles pacientes que possuem o tipo de HPV 18 ⁽²⁵⁾ e 33 ⁽³⁹⁾ também demonstraram ter um prognóstico ruim frente aos demais tipos de HPV. Assim como relatado anteriormente, a presença de miRNA pode ser positiva para o prognóstico do paciente devido ao seu potencial supressor e, como consequência, a falta de miRNA pode estar associado à reduzida taxa de sobrevida global, considerado como um fator prognóstico ruim ⁽²¹⁾. A presença da linhagem celular de “pequenas células” ⁽³⁷⁾, DNA de HPV16 circulantes após tratamento ⁽⁴³⁾ também foram considerados como fatores prognósticos ruins.

Já em relação à terapia para o **tratamento** do câncer de cabeça e pescoço, como informado anteriormente, 20% (n=11) dos 54 artigos selecionados trataram como tema principal esse aspecto ^(2-5, 9, 20, 33, 45, 46, 48, 51). Além disso, 5 artigos que tinham como objetivo central discorrer sobre prognóstico desses pacientes, tinham também como temática em comum, avaliar alguma terapia para a doença ^(17, 22, 24, 31, 43). Desses 16 artigos analisados, a imunoterapia foi o tratamento mais observado, relatado em 25% dos artigos (n=5) ^(2, 3, 9, 17, 48), seguido por aqueles que abordaram a combinação de radioterapia, quimioterapia e cirurgia ^(31, 33, 46), combinação de quimioterapia e radioterapia ^(24, 43), radioterapia singularmente ^(5, 22), imunomodulador ^(20, 45), antiviral ⁽⁴⁾ e antiinflamatórios ⁽⁵¹⁾.

Estes 16 artigos confirmam que, embora o status da infecção pelo HPV possa dividir os pacientes com HNSCC em dois subtipos clinicamente, geneticamente e imunologicamente diferentes, o tratamento atual para ambos

os subtipos ainda é semelhante. Os artigos que abordaram imunoterapia ^(2, 3, 9, 17, 48), de modo geral, destacam que a infiltração de células imunológicas específicas e expressão das proteínas PD-1 / PDL-1 são superiores em pacientes HPV+, o que culmina em uma melhor resposta ao tratamento com imunoterápicos. No entanto, não é possível, através dos artigos analisados, definir o panorama imunológico e sua interação com o status do HPV, estando assim em concordância com as afirmações encontradas na literatura. Dessa forma, é reforçada a necessidade de se obter estudos sobre o mecanismo de infiltração de células imunes nessa população, podendo esclarecer alvos moleculares potenciais que melhoram a seleção terapêutica (ZENG *et al.*, 2020).

Por fim, 6 entre os 7 artigos que abordaram a radioterapia de forma isolada ou combinada com outro método (cirurgia e quimioterapia) ^(5, 22, 24, 31, 33, 46) evidenciaram que pacientes HPV+ respondem substancialmente melhor ao tratamento em comparação com pacientes HPV-. Isso pode ser explicado pelo microambiente tumoral de tumores HPV-positivos conterem números elevados de células imunes e citocinas pró-inflamatórias que podem contribuir para uma eliminação mais eficiente do tumor após a irradiação. No entanto, mais evidências são necessárias para que seja possível a mudança no esquema terapêutico entre pacientes HPV-positivo e HPV-negativo com HNSCC (EL *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na discussão dos artigos observa-se que pacientes com câncer de cabeça e pescoço associado à infecção por HPV apresentam particularidades que podem contribuir para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença.

Sabe-se que as alterações genômicas e biomarcadores são diversos nesses pacientes, no entanto, é importante salientar a importância da oncoproteína p16 como biomarcador, sendo observado na prática clínica quando o teste de *status* de HPV mais utilizado foi o de imuno-histoquímica para p16. É válido ressaltar também a importância de se estabelecer, através de pesquisas, o papel dos miRNAs nessa população, podendo apresentar um fator prognóstico importante para a comunidade médica. Além disso, ressalta-se a importância de se continuar a investigação sobre o microambiente tumoral desses pacientes a fim de compreender as diferentes respostas aos tratamentos.

Conclui-se que estudos são necessários para que estes pacientes possam ser reconhecidos por terem um tipo distinto de câncer e consequentemente possam receber o tratamento adequado, aumentando assim sua expectativa e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, Charu; COHEN, Roger B.; MORROW, Matthew P.; KRAYNYAK, Kimberly A.; SYLVESTER, Albert J.; KNOBLOCK, Dawson M.; BAUML, Joshua M.; WEINSTEIN, Gregory S.; LIN, Alexander; BOYER, Jean. Immunotherapy Targeting HPV16/18 Generates Potent Immune Responses in HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research*, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 110-124, 21 set. 2018. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1763>.

ALLISON, Derek B.; ROOPER, Lisa M.; MUSTAFA, Sara; MALEKI, Zahra; WAKELY, Paul E.; ALI, Syed Z.. Cytopathologic characteristics of HPV-related small cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer Cytopathology*, [S.L.], v. 127, n. 1, p. 35-43, 23 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22078>.

ANANTHARAMAN, D.; BILLOT, A.; WATERBOER, T.; GHEIT, T.; ABEDI-ARDEKANI, B.; LAGIOU, P.; LAGIOU, A.; AHRENS, W.; HOLCÁTOVÁ, I.; MERLETTI, F.. Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe. *Oral Oncology*, [S.L.], v. 81, p. 89-94, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.016>

ANNUNZIATA, Clorinda; PEZZUTO, Francesca; GREGGI, Stefano; IONNA, Franco; LOSITO, Simona; BOTTI, Gerardo; BUONAGURO, Luigi; BUONAGURO, Franco M.; TORNESELLO, Maria Lina. Distinct profiles of TERT promoter mutations and telomerase expression in head and neck cancer and cervical carcinoma. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 143, n. 5, p. 1153-1161, 17 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31412>.

AUGUSTE, Aviane; DELOUMEAUX, Jacqueline; JOACHIM, Clarisse; GAETE, Stanie; MICHINEAU, Leah; HERRMANN-STORCK, Cécile; DUFLO, Suzy; LUCE, Danièle. Joint effect of tobacco, alcohol, and oral HPV infection on head and neck cancer risk in the French West Indies. *Cancer Medicine*, [S.L.], v. 9, n. 18, p. 6854-6863, 4 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.3327>.

BAIJENS, Laura W. J.; WALSHE, Margaret; AALTONEN, Leena-Maija; ARENS, Christoph; CORDIER, Reinie; CRAS, Patrick; CREVIER-BUCHMAN, Lise; CURTIS, Chris; GOLUSINSKI, Wojciech; GOVENDER, Roganie. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, [S.L.], v. 278, n. 2, p. 577-616, 19 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-06507-5>.

BEYNON, Rhona A.; LANG, Samantha; SCHIMANSKY, Sarah; PENFOLD, Christopher M.; WAYLEN, Andrea; THOMAS, Steven J.; PAWLITA, Michael; WATERBOER, Tim; MARTIN, Richard M.; MAY, Margaret. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 143, n. 5, p. 1114-1127, 23 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31416>.

BOŽINOVIĆ, Ksenija; SABOL, Ivan; DEDIOL, Emil; GALPEROV, Nina Milutin; MANOJLOVIĆ, Spomenka; VOJTECHOVA, Zuzana; TACHEZY, Ruth; GRCE, Magdalena. Genome-wide miRNA profiling reinforces the importance of miR-9 in human papillomavirus associated oral and oropharyngeal head and neck cancer. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-13, 19 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-38797-z>.

BRENNAN, Michael T.; TREISTER, Nathaniel S.; SOLLECITO, Thomas P.; SCHMIDT, Brian L.; PATTON, Lauren L.; YANG, Yi; LIN, Alexander; ELTING, Linda S.; HODGES, James S.; LALLA, Rajesh V.. Epidemiologic factors in patients with advanced head and neck cancer treated with radiation therapy. *Head & Neck*, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 164-172, 29 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26468>.

CARRERO, Ivenise; LIU, Hsuan-Chen; SIKORA, Andrew G.; MILOSAVLJEVIC, Aleksandar. Histoepigenetic analysis of HPV- and tobacco-associated head and neck cancer identifies both subtype-specific and common therapeutic targets despite divergent microenvironments. *Oncogene*, [S.L.], v. 38, n. 19, p. 3551-3568, 17 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-018-0659-4>

CHARI, Nikhil s; IVAN, Cristina; LE, Xiandong; LI, Jinzhong; MIJITI, Ainiwaer; A PATEL, Ameeta; A OSMAN, Abdullah; PETERSON, Christine B; WILLIAMS, Michelle D; PICKERING, Curtis R. Disruption of TP63-miR-27a* Feedback Loop by Mutant TP53 in Head and Neck Cancer. *Jnci: Journal of the National Cancer Institute*, [S.L.], v. 112, n. 3, p. 266-277, 24 maio 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djz097>.

CHATFIELD-REED, Kate; GUI, Shanying; O'NEILL, Wendi Q.; TEKNOS, Theodoros N. PAN, Quintin. HPV33+ HNSCC is associated with poor prognosis and has unique genomic and immunologic landscapes. *Oral Oncology*, [S.L.], v. 100, p. 104488, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104488>.

CHOW, Laura Q.M. Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*, [S.L.], n° 382, p 60-72, 2020.

CILLO, Anthony R.; KÜRTEN, Cornelius H.L.; TABIB, Tracy; QI, Zengbiao; ONKAR, Sayali; WANG, Ting; LIU, Angen; DUVVURI, Umamaheswar; KIM, Seungwon; SOOSE, Ryan J.. Immune Landscape of Viral- and Carcinogen-Driven Head and Neck Cancer. *Immunity*, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 183-199, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.014>.

COBZEANU BM, Popescu E, Danciu M, Pașca AS, Palade OD, Vonica SP, Rădulescu LM, Ungureanu LB, Moscalu M, Cobzeanu ML, Gheorghe Moisii L, Cobzeanu MD, Volovăț C, Costan VV. Correlations between HPV, p53 and p16 in malignancies involving the retromolar trigone-oropharynx junction. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(3):853-859. PMID: 31912096.

COUR, Cecilie D.; DEHLENDORFF, Christian; AALBORG, Gitte L.; BUCHWALD, Christian; FRIIS, Søren; VERDOODT, Freija; KJAER, Susanne K..

Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: a nationwide case-control study. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 146, n. 8, p. 2139-2146, 16 jul. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32544>.
 CRAMER, John D; FERRIS, Robert L; KIM, Seunqwon; DUVVURI, Umamaheswar. Primary surgery for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Survival outcomes with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol*, [S.L.], v. 87, n. 1, p. 170-176, 13 nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.039>.

DU, Eugenie; MAZUL, Angela L.; FARQUHAR, Doug; BRENNAN, Paul; ANANTHARAMAN, Devasena; ABEDI-ARDEKANI, Behnoush; WEISSLER, Mark C.; HAYES, David N.; OLSHAN, Andrew F.; ZEVALLOS, Jose P.. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status. *The Laryngoscope*, [S.L.], v. 129, n. 11, p. 2506-2513, 13 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.27807>

DUNCAN, Lisa D.; WINKLER, Marcus; CARLSON, Eric R.; HEIDEL, R. Eric; KANG, Eugene; WEBB, David. P16 Immunohistochemistry Can Be Used to Detect Human Papillomavirus in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, [S.L.], v. 71, n. 8, p. 1367-1375, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.019>.

ECONOMOPOULOU, Panagiota; KOTSANTIS, Ioannis; PSYRRI, Amanda. Special Issue about Head and Neck Cancers: hpv positive cancers. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 9, p. 3388, 11 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093388>.

EL, Göttgens; C, Ostheimer; J, Bussink; PN, Span; EM, Hammond. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *The British Journal Of Radiology*, [S.L.], p. 20180047, mar. 2018. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20180047>.

FAKHRY, Carole; ZHANG, Qiang; GILLISON, Maura L.; NGUYEN-T N, Phuc Felix; ROSENTHAL, David I.; WEBER, Randal S.; LAMBERT, Louise; TROTTI, Andy M.; BARRETT, William L.; THORSTAD, Wade L.. Validation of NRG oncology/RTOG-0129 risk groups for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell cancer: implications for risk-based therapeutic intensity trials. *Cancer*, [S.L.], v. 125, n. 12, p. 2027-2038, 26 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32025>

FONSECA, Wilson Tiago da. Desenvolvimento de Método Eletroanalítico Utilizando Sensores Eletroquímicos Descartáveis para Detecção do Biomarcador miRNA-203 Visando o Diagnóstico de Câncer de Cabeça e Pescoço. 2020. 126 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2020.

FU, Enhui; LIU, Tianyang; YU, Siyang; CHEN, Xiaohang; SONG, Lianhao; LOU, Huihuang; MA, Fen; ZHANG, Siwei; HUSSAIN, Sajjad; GUO, Junnan. M2 macrophages reduce the radiosensitivity of head and neck cancer by releasing HB-EGF. *Oncology Reports*, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 698-710, 29 maio 2020. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2020.7628>.

FULLERTON, Zoe H.; BUTLER, Santino S.; MAHAL, Brandon A.; MURALIDHAR, Vinayak; SCHOENFELD, Jonathan D.; TISHLER, Roy B.;

MARGALIT, Danielle N.. Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status. *Cancer*, [S.L.], v. 126, n. 7, p. 1424-1433, 13 jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32652>.

GAŁPEROV, Nina Milutin; SABOL, Ivan; BOŽINOVIĆ, Ksenija; DEDIOL, Emil; MRAVAK-STIPETIĆ, Marinka; LICASTRO, Danilo; MONEGO, Simeone dal; GRCE, Magdalena. DNA Methylation Distinguishes Head and Neck Cancer from Potentially Malignant Oral Lesions and Healthy Oral Mucosa. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 18, p. 6853, 18 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186853>.

GOTTGENS EL; C, Ostheimer; J, Bussink; PN, Span; EM, Hammond. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *The British Journal Of Radiology*, [S.L.], p. 20180047, mar. 2018. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20180047>.

Hanna GJ, Kacew A, Chau NG, Shivdasani P, Lorch JH, Uppaluri R, Haddad RI, MacConaill LE. Improved outcomes in PI3K-pathway-altered metastatic HPV oropharyngeal cancer. *JCI Insight*. 2018 Sep 6;3(17):e122799. doi: 10.1172/jci.insight.122799.

HANOTEAU, Aurelie; NEWTON, Jared M.; KRUPAR, Rosemarie; HUANG, Chen; LIU, Hsuan-Chen; GASPERO, Angelina; GARTRELL, Robyn D.; SAENGER, Yvonne M.; HART, Thomas D.; SANTEGOETS, Saskia J.. Tumor microenvironment modulation enhances immunologic benefit of chemoradiotherapy. *Journal For Immunotherapy Of Cancer*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-19, 15 jan. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0485-9>.

Harbison RA, Kubik M, Konnick EQ, Zhang Q, Lee SG, Park H, Zhang J, Carlson CS, Chen C, Schwartz SM, Rodriguez CP, Duvvuri U, Méndez E. The mutational landscape of recurrent versus nonrecurrent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. 2018 Jul 26;3(14):e99327. doi: 10.1172/jci.insight.99327.

HEAD and Neck Cancers. In: Câncer de cabeça e pescoço: aumento da incidência de tumores relacionados ao HPV. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2019. Disponível em: <https://sboc.org.br/noticias/item/1631-cancer-de-cabeca-e-pescoco-aumento-da-incidencia-de-tumores-relacionados-ao-hpv.%20Accessed%20July%2031,%202020>. Acesso em: 26 abr. 2021.

HUO, Mengqi; ZHANG, Ying; CHEN, Zhong; ZHANG, Suxin; BAO, Yang; LI, Tianke. Tumor microenvironment characterization in head and neck cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 11163, 7 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-68074-3>.

JIARPINITNUN, Chuleeporn; LARBCHAROENSUB, Noppadol; PATTARANUTAPORN, Poompis; CHUREEMAS, Teeranuch; JUENGSAAMARN, Jitlada; TRACHU, Narumol; LUKERAK, Somthawin; CHANSRIWONG, Phichai; NGAMPHAIBOON, Nuttapon. Characteristics and Impact of HPV-Associated p16 Expression on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Thai Patients. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1679-1687, 1 jun. 2020. EpiSmart Science Vector Ltd. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.6.1679>.

KAHL, Amanda R.; CHARLTON, Mary E.; PAGEDAR, Nitin A.; SPERRY, Steven M.; MATT, Bobbi; PLATZ, Charles; LYNCH, Charles F. Accuracy of the HPV status site-specific factor 10 (SSF-10) variable for patients with oropharyngeal cancers in the Iowa Cancer Registry, 2010-2014. *Head & Neck*, [S.L.], v. 40, n. 10, p. 2199-2209, 22 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25314>.

KONDO, Shunsuke; HIRAKAWA, Hitoshi; IKEGAMI, Taro; UEHARA, Takayuki; AGENA, Shinya; UEZATO, Jin; KINJYO, Hidetoshi; KISE, Noritomo; YAMASHITA, Yukashi; TANAKA, Katsunori. Raptor and rictor expression in patients with human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Bmc Cancer*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 2-14, 22 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-07794-9>.

KORSTEN, Laura H. A.; JANSEN, Femke; LISSENBERG-WITTE, Birgit I.; VERGEER, Marije; BRAKENHOFF, Ruud H.; LEEMANS, C. René; LEEUW, Irma M. Verdonck-De. The course of health-related quality of life from diagnosis to two years follow-up in patients with oropharyngeal cancer: does hpv status matter?. *Supportive Care In Cancer*, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 4473-4483, 17 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05932-w>.

MADATHIL, Sreenath; ROUSSEAU, Marie-Claude; JOSEPH, Lawrence; COUTLÉE, François; SCHLECHT, Nicolas F.; FRANCO, Eduardo; NICOLAU, Belinda. Latency of tobacco smoking for head and neck cancer among HPV-positive and HPV-negative individuals. *International Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 147, n. 1, p. 56-64, 23 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32708>

MAHAL, Brandon A.; CATALANO, Paul J.; HADDAD, Robert I.; HANNA, Glenn J.; KASS, Jason I.; SCHOENFELD, Jonathan D.; TISHLER, Roy B.; MARGALIT, Danielle N.. Incidence and Demographic Burden of HPV-Associated Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, [S.L.], v. 28, n. 10, p. 1660-1667, 29 jul. 2019. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0038>.

MAIHOEFER C, Schüttrumpf L, Macht C, Pflugradt U, Hess J, Schneider L, Woischke C, Walch A, Baumeister P, Kirchner T, Zitzelsberger H, Belka C, Ganswindt U. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer". *Radiat Oncol*. 2018 Jul 3;13(1):123. doi: 10.1186/s13014-018-1067-1.

MENOITA, Joana Margarida Morgado. Perfil Genómico do Carcinoma da Cabeça e Pescoço: Existem Preditores para as Diferentes Taxas de Sobrevivência? 2016. 122 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado em Engenharia Biomédica, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

MIYAUCHI, Sayuri; SANDERS, P. Dominick; GURAM, Kripa; KIM, Sangwoo S.; PAOLINI, Francesca; VENUTI, Aldo; COHEN, Ezra E.W.; GUTKIND, J. Silvio;

CALIFANO, Joseph A.; SHARABI, Andrew B.. HPV16 E5 Mediates Resistance to PD-L1 Blockade and Can Be Targeted with Rimantadine in Head and Neck Cancer. *Cancer Research*, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 732-746, 17 dez. 2019. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-1771>.

MOLINA, Ana Ortega; BOSS, Isaac W; CANELA, Andres; PAN, Heng; JIANG, Yanwen; ZHAO, Chunying; JIANG, Man; HU, Deqing; AGIRRE, Xabier; NIESVIZKY, Itamar. The histone lysine methyltransferase KMT2D sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 1199-1208, 14 set. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3943>.

NAKAGAWA, Janete T. Tomiyoshi. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, n° 63, p 2, 2010.

Nichols, A.C., Lang, P., Prisman, E. et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. transoral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 20, 125 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6607-z>

NOPMANEERPAISARN, Titaporn; TANGJATURONRASME, Napadon; RAWANGBAN, Worawat; VINAYANUWATTIKUN, Chanida; KEELAWAT, Somboon; BYCHKOV, Andrey. Low prevalence of p16-positive HPV-related head-neck cancers in Thailand: tertiary referral center experience. *Bmc Cancer*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 6 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6266-0>.

PERDOMO, Sandra. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, [S.L.], n. 44, p. S43-S52, 2016.

QIN, Tingting; KONEVA, Lada A.; LIU, Yidan; ZHANG, Yanxiao; ARTHUR, Anna E.; ZARINS, Katie R.; CAREY, Thomas e; CHEPEHA, Douglas; WOLF, Gregory T.; ROZEK, Laura S.. Significant association between host transcriptome-derived HPV oncogene E6 * influence score and carcinogenic pathways, tumor size, and survival in head and neck cancer. *Head & Neck*, [S.L.], v. 42, n. 9, p. 2375-2389, 14 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26244>.

QUEIROZ ,Leila Brito de .Avaliação da Expressão das Proteínas p53 e pRb em Carcinoma Escamocelular e Papilomas Orais Pelo Método Imuno-Histoquímico. 2006. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia Instituto de Ciências da Saúde, [S. l.], 2006.

REID, Paul; STAUDACHER, Alexander H.; MARCU, Loredana G.; OLVER, Ian; MOGHADDASI, Leyla; BROWN, Michael P.; LI, Yanrui; BEZAK, Eva. Intrinsic Radiosensitivity Is Not the Determining Factor in Treatment Response Differences between HPV Negative and HPV Positive Head and Neck Cancers. *Cells*, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 1788, 27 jul. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9081788>.

RETTIG, Eleni M.; ZAIDI, Munfarid; FARAJI, Farhoud; EISELE, David W.; ASMAR, Margueritta El; FUNG, Nicholas; D'SOUZA, Gypsyamber; FAKHRY,

Carole. Oropharyngeal cancer is no longer a disease of younger patients and the prognostic advantage of Human Papillomavirus is attenuated among older patients: analysis of the national cancer database. *Oral Oncology*, [S.L.], v. 83, p. 147-153, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.06.013>.

RIVA, Giuseppe; PECORARI, Giancarlo; BIOLATTI, Matteo; PAUTASSO, Sara; LOCIGNO, Irene; GARZARO, Massimiliano; DELL'OSTE, Valentina; LANDOLFO, Santo. PYHIN genes as potential biomarkers for prognosis of human papillomavirus-positive or negative head and neck squamous cell carcinomas. *Molecular Biology Reports*, [S.L.], v. 46, n. 3, p. 3333-3347, 12 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-019-04795-7>.

RIZZO, Paolo Boscolo. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treatment Reviews*, [s. l.], v. 42, p. 24-29, 2016.

RODEN, Dylan F.; HOBELMANN, Kealan; VIMAWALA, Swar; RICHA, Tony; FUNDAKOWSKI, Christopher E.; GOLDMAN, Richard; LUGINBUHL, Adam; CURRY, Joseph M.; COGNETTI, David M.. Evaluating the impact of smoking on disease-specific survival outcomes in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery. *Cancer*, [S.L.], v. 126, n. 9, p. 1873-1887, 7 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32739>.

RUTKOWSKI, Tomasz W.; MAZUREK, Agnieszka M.; ŚNIETURA, Mirosław; HEJDUK, Beata; JęDRZEJEWSKA, Maja; BOBEK-BILLEWICZ, Barbara; D'AMICO, Andrea; PIĞIOWSKI, Wojciech; WYGODA, Andrzej; SKŁADOWSKI, Krzysztof. Circulating HPV16 DNA may complement imaging assessment of early treatment efficacy in patients with HPV-positive oropharyngeal cancer. *Journal Of Translational Medicine*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 2-10, 15 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02330-y>.

SACKS, Ruth; LAW, Jennie Y.; ZHU, Hong; BEG, Muhammad S.; GERBER, David E.; SUMER, Baran D.; MYERS, Larry L.; TRUELSON, John M.; NEDZI, Lucien; SHER, David. Unique Patterns of Distant Metastases in HPV-Positive Head and Neck Cancer. *Oncology*, [S.L.], v. 98, n. 3, p. 179-185, 17 dez. 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000504651>.

SAFDARI, Yaghoub. Recent advances in head and neck squamous cell carcinoma — A review. *Clinical Biochemistry*, Local de publicação, n. 47, p.1195-1202, 2014.

SALDANHA, Marina Vaz de Lima Fullin. EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DO p16 E SUA RELAÇÃO COM O PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM CARCINOMAS DE CABEÇA E PESCOÇO. 2012. 78 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2012. Disponível em:

https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12220/1/2012_MarinaVazLimaFullinSaldanha.pdf. Acesso em: 23 out. 2021

SANFORD, Nina N.; HWANG, William L.; PIKE, Luke R.G.; LAM, Allen C.; ROYCE, Trevor J.; MAHAL, Brandon A.. Trimodality therapy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a population-based study. *Oral Oncology*, [S.L.], v. 98, p. 28-34, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.09.00>

SATO, Fumihiko; ONO, Takeharu; KAWAHARA, Akihiko; KAWAGUCHI, Toshihiko; TANAKA, Hisaichiro; SHIMAMATSU, Kazuhide; KAKUMA, Tatsuyuki; AKIBA, Jun; UMENO, Hirohito; YANO, Hirohisa. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment. *Journal Of Clinical Pathology*, [S.L.], v. 72, n. 8, p. 542-549, 21 maio 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205818>.

SILVA, Fernanda Alessandra da; ROUSSENQ, Suellen Cristina; TAVARES, Michelle Gonçalves de Souza; SOUZA, Cristiana Pezzi Franco de; MOZZINI, Carolina Barreto; BENETTI, Magnus; DIAS, Mirella. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 1-8, 31 mar. 2020. *Revista Brasileira De Cancerologia (RBC)*. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.455>.

SKOULAKIS, Anargyros. Do smoking and human papilloma virus have a synergistic role in the development of head and neck cancer? A systematic review and meta-analysis. *Jbuon, Grecia*, v. 2, n. 25, p. 1107-1115, jan. 2020. TALANI, Charbél; MÄKITIE, Antti; BERAN, Martin; HOLMBERG, Erik; LAURELL, Göran; FARNEBO, Lovisa. Early mortality after diagnosis of cancer of the head and neck – A population-based nationwide study. *Plos One*, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 0223154, 2 out. 2019. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223154>.

TANAKA, Noriaki; OSMAN, Abdullah A.; TAKAHASHI, Yoko; LINDEMANN, Antje; PATEL, Ameeta A.; ZHAO, Mei; TAKAHASHI, Hideaki; MYERS, Jeffrey N.. Head and neck cancer organoids established by modification of the CTOS method can be used to predict in vivo drug sensitivity. *Oral Oncology*, [S.L.], v. 87, p. 49-57, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.018>.

TRZCINSKA, A.; ZHANG, W.; GITMAN, M.; WESTRA, Wh. The Prevalence, Anatomic Distribution and Significance of HPV Genotypes in Head and Neck Squamous Papillomas as Detected by Real-Time PCR and Sanger Sequencing. *Head And Neck Pathology*, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 428-434, 27 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01057-7>.

TSAI, Stella Chin-Shaw; HUANG, Jing-Yang; LIN, Chuck; LIAW, Yung-Po; LIN, Frank Cheau-Feng. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine*, [S.L.], v. 98, n. 7, p. 14436, fev. 2019. Ovid

Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000014436>.

VALDES, M.; VILLEDA, J.; MITHOOWANI, H.; PITRE, T.; CHASEN, M.. Inflammatory Markers as Prognostic Factors of Recurrence in Advanced-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Current Oncology*, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 135-141, 1 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3747/co.27.5731>.
 WANG, Bi-Cheng; CAO, Ru-Bo; LI, Pin-Dong; FU, Chen. The effects and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors on head and neck cancer: a systematic review and meta :analysis. *Cancer Medicine*, [S.L.], v. 8, n. 13, p. 5969-5978, 22 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2510>.

WINDON, Melina J.; D'SOUZA, Gypsyamber; WATERBOER, Tim; ROOPER, Lisa; WESTRA, William H.; TROY, Tanya; PARDOLL, Drew; TAN, Marietta; YAVVARI, Siddhartha; KIESS, Ana P.. Risk factors for human papillomavirus-positive nonoropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 1954-1962, 26 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26116>.

WU, Yingcheng; CHEN, Hao; CHEN, Yuyan; QU, Lishuai; ZHANG, Erhao; WANG, Zhou; WU, Yuanyuan; YANG, Riyun; MAO, Renfang; LU, Cuihua. HPV shapes tumor transcriptome by globally modifying the pool of RNA binding protein-binding motif. *Aging*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 2430-2446, 29 abr. 2019. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.101927>.

YANG, Funa; YIN, Yulin; LI, Peng; ZHANG, Xiaojun; CHEN, Defeng; LIU, Yang; WANG, Jian; GUO, Lanwei. Prevalence of human papillomavirus type-18 in head and neck cancer among the Chinese population. *Medicine*, [S.L.], v. 98, n. 8, p. 14551, fev. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000014551>.

YOO, Shin Hye; OCK, Chan-Young; KEAM, Bhumsuk; PARK, Sung Joon; KIM, Tae Min; KIM, Jin Ho; JEON, Yoon Kyung; CHUNG, Eun-Jae; KWON, Seong Keun; HAH, J. Hun. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment?. *The Korean Journal Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 1313-1323, 1 nov. 2019. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2017.397>.

ZANDBERG, Dan P.; ALGAZI, Alain P.; JIMENO, Antonio; GOOD, James S.; FAYETTE, Jérôme; BOUGANIM, Nathaniel; READY, Neal E.; CLEMENT, Paul M.; EVEN, Caroline; JANG, Raymond W.. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from a single-arm, phase ii study in patients with 25% tumour cell pd-l1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *European Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 107, p. 142-152, jan. 2019. Elsevier BV <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.015>
 Zammit AP, Sinha R, Cooper CL, Perry CFL, Frazer IH, Tuong ZK. Examining the contribution of smoking and HPV towards the etiology of oral cavity squamous cell carcinoma using high-throughput sequencing: A prospective observational study. 2018 Oct 11;13(10):e0205406. doi: 10.1371/journal.pone.0205406.

ZENG, Hao; SONG, Xindi; JI, Jianrui; CHEN, Linyan; LIAO, Qimeng; MA, Xuelei. HPV infection related immune infiltration gene associated therapeutic strategy and clinical outcome in HNSCC. *Bmc Cancer*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-15, 24 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07298-y>.