

Carcinoma Pavimento-celular da orofaringe na Madeira 2009-2019: Análise da sobrevivência a 5 anos e factores prognóstico

Artigo Original

Autores

Daniela Serras

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Rogério Fernandes

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Tatiana Carvalho

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Marisol Plácido

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Miguel Furtado

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Carlos Martins

Hospital Central do Funchal, SESARAM, Portugal

Correspondência:

Daniela Serras

danielaserras@hotmail.com

Artigo recebido a 5 de Maio de 2022.

Aceite para publicação a 4 de Outubro de 2022.

Resumo

Introdução: Os carcinomas pavimento-celulares (CPC) da orofaringe tiveram uma incidência global anual de 98 412, tendo sido registados 48 143 óbitos, em 2020. O prognóstico é variável, sendo que o reconhecimento dos fatores com impacto na sobrevida dos doentes é fulcral na seleção do melhor esquema terapêutico.

Objectivos: Realizar uma análise da sobrevivência e investigar o impacto das diferentes variáveis clínicas no prognóstico dos doentes diagnosticados com CPC da orofaringe.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo entre 2009-2019 num centro terciário (Hospital Central do Funchal, SESARAM). Os dados categóricos foram analisados usando o teste chi-quadrado. As curvas de sobrevivência foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier. O modelo de regressão da Cox foi aplicado para avaliar o efeito das variáveis clínicas na sobrevivência (idade, género, consumo de álcool e tabaco, localização tumoral, estadio e tipo de tratamento). Os doentes paliativos (n=24) foram excluídos da análise da sobrevivência. Não foi possível obter o status HPV, na larga maioria dos doentes.

Resultados: Foram analisados os casos de 180 doentes diagnosticados com CPC da orofaringe. A média de idades da amostra foi 56,00±10,436 anos e 91,9% dos doentes eram homens. 76,6% dos doentes consumia álcool e/ou tabaco. 88,4% dos doentes foram diagnosticados em estadios avançados, correspondendo a estadio IV 71,7% dos casos. As únicas variáveis com impacto estatisticamente significativo no prognóstico dos doentes foram o estadiamento (p=0,018) e o tipo de tratamento (p<0,0001). Os doentes em estadio I apresentaram uma taxa de sobrevivência (TS) global a 5 anos de 56,3% enquanto que os doentes em estadio IV (IVa, IVb, IVc) tiveram TS mais baixas (30,6%).

A cirurgia isolada teve uma TS global de 46,7% seguida pela cirurgia associada a radioterapia (37,5%) e pela quimioradioterapia. (15,4%).

Entre todas as variáveis incluídas no modelo de regressão de Cox, verificou-se que o tipo de

tratamento foi a única variável com impacto no prognóstico dos doentes: doentes submetidos a tratamento cirúrgico associado ou não a tratamento médico tinham um risco de morte 1,85x menor que doentes submetidos a tratamento médico isolado ($p=0,017$).

Conclusões: Verificou-se que o estadiamento e o tipo de tratamento tiveram impacto no prognóstico dos doentes, independentemente das outras variáveis, à semelhança de outros estudos publicados. A análise multivariável revelou ainda, que o tratamento médico exclusivo associou-se a piores resultados em termos de sobrevivência quando comparado com o grupo do tratamento cirúrgico +/- a tratamento médico. Palavras-chave: carcinoma pavimento-celular da orofaringe; estadiamento; taxa de sobrevivência; tratamento cirúrgico; tratamento adjuvante; tratamento médico isolado.

Introdução

Os carcinomas pavimento-celulares da orofaringe têm uma incidência global de 98412 (2020)¹, tendo a incidência na Europa aumentado nos últimos anos². O consumo de tabaco, álcool e a infecção por HPV são fatores de risco estabelecidos. As opções de tratamento incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que o estadiamento do tumor, a sua localização e a performance status do doente contribuem para a escolha do esquema terapêutico a aplicar. Estudos recentes revelaram que a quimioterapia e radioterapia causam morbilidade significativa como disfagia, osteoradionecrose e estenose faríngea, podendo estar associada a taxas de mortalidade mais elevadas.^{3,4}

Por outro lado, a evolução das técnicas cirúrgicas, com a utilização de laser CO₂, cirurgia robótica e a possibilidade de realização de retalhos livres permitiu reduzir a morbimortalidade cirúrgica, obtendo-se resultados oncológicos com melhoria da sobrevida em determinados casos.⁵

Relativamente ao prognóstico dos doentes, um estudo dinamarquês demonstrou uma taxa de sobrevivência associada a tumores da orofaringe inferior a 50% aos 5 anos⁶. Por outro lado, verificou-se uma TS a 5 anos de 42,2% no caso de uma análise referente à realidade americana entre os anos de 2002 e 2006⁷. Atualmente e, de acordo com os dados

publicados pela sociedade americana de oncologia, a TS a 5 anos no caso de carcinomas da orofaringe é de aproximadamente 50%.

Quanto aos fatores com impacto na sobrevivência dos doentes, os resultados revelaram-se heterogêneos. De acordo com um estudo publicado por Moro *et al.* fatores como a idade, o género, a etnicidade e o grau histológico não influenciam a sobrevida dos doentes.⁸ No entanto, é também possível encontrar artigos que demonstram que o género masculino, a topografia específica da lesão e o estadio do tumor são fatores de prognóstico independentes e negativos.^{9,10} França *et al.* identificaram como fatores de mau prognóstico, tumores em estadio III/IV, *status* p-16 negativo e um intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início dos tratamentos superior a 4 semanas.¹¹

No caso específico de tumores avançados da orofaringe (T4a), Psychogios *et al.* verificaram que a metastização cervical, a invasão perinodal e um *status* HPV negativo estiveram associados a taxas de sobrevivência mais baixas.¹² Para além disto, foi possível aferir que no caso de doentes com diagnóstico de CPC avançado da orofaringe, o tratamento cirúrgico primário esteve associado a melhores resultados em termos de sobrevivência.¹²

Neste trabalho pretendeu-se fazer um estudo demográfico da população diagnosticada com carcinoma da orofaringe entre 2009 e 2019 na Ilha da Madeira. Para além disto, foi ainda realizada uma análise da sobrevivência, tendo sido investigado o impacto das diferentes variáveis clínicas no prognóstico destes doentes.

Material e Métodos

Através da consulta dos processos clínicos foi realizada a revisão dos casos de carcinoma pavimento-celular (CPC) da orofaringe diagnosticados e tratados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Central do Funchal, entre 2009 e 2019. Um total de 180 doentes com tumores primários da orofaringe foram incluídos no estudo. O tempo de *follow-up* destes doentes foi em média 18 meses,

sendo que no caso de doentes com *follow-up* incompleto foi consultado o seu processo clínico de forma a perceber o seu *status* (vivo ou morto).

Foram analisadas as seguintes variáveis: tempo de *follow-up*, idade no momento do diagnóstico, sexo, hábitos de consumo, topografia da lesão, extensão da doença (local/regional ou metastática), grau de diferenciação histológica do tumor, estadiamento (I, II, III, IV) e esquema de tratamento utilizado (quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia). Relativamente aos hábitos alcoólicos preconizou-se que, doentes que consumissem mais de 2 unidades de bebida por dia tinham hábitos positivos. No âmbito dos hábitos tabágicos, foi considerada a definição de fumador da OMS: “qualquer adulto que tenha fumado pelo menos 100 cigarros na sua vida e que mantenha hábitos diários”.

O estadiamento foi efetuado de acordo com as *guidelines* da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Tendo em conta os anos a que se refere o estudo não foi possível aferir o *status* HPV na larga maioria dos doentes, sendo que os que foram testados eram negativos. Isto impossibilitou ter em conta esta variável.

Foram excluídos deste estudo doentes com tumores síncronos ou com registos incompletos. Os doentes paliativos (n=24) foram incluídos no estudo demográfico, mas excluídos da análise da sobrevivência.

Os dados categóricos foram analisados usando o teste chi-quadrado. As curvas de sobrevivência foram estimadas usando o método de Kaplan-Meier. O modelo de regressão da Cox foi aplicado para avaliar o efeito das variáveis clínicas na sobrevivência (idade, género, consumo de álcool e tabaco, localização tumoral, estádio e tipo de tratamento). A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao programa *Statistical Packages for the Social Sciences* (SPSS) *software* - versão 25.0 (IBM Corporate, Armonk, NY, USA). P-value inferior a 0,05 corresponde a um resultado estatisticamente significativo.

Resultados

No período compreendido entre 2009 e 2019 foram diagnosticados 449 casos de patologia oncológica do foro ORL, no Hospital Central do Funchal, sendo a prevalência de CPC da orofaringe 40% (n=180). A mediana do tempo de *follow-up* foi 11 meses e a média foi aproximadamente, 18 meses.

Identificaram-se 180 doentes com CPC primário da orofaringe. Destes, 91% eram homens (n=164) e 9% mulheres (n=16), perfazendo uma relação masculino/feminino de aproximadamente 10,3:1. Verificou-se que a média de idade dos doentes foi 57, 44 +/- 10,44 anos.

Relativamente aos hábitos que constituem fatores de risco, verificou-se que a maioria dos doentes (76,6%, n=138) apresentavam algum tipo de consumo: 38,3% (n=69) dos doentes apresentavam consumo alcoólico e tabágico concomitante, 29,4% (n=53) tinham hábitos tabágicos exclusivos e 8,9% tinham hábitos alcoólicos isolados. Apenas 12,8% dos doentes (n=23) não fumavam nem bebiam.

Em termos de topografia tumoral, aferiu-se que a localização mais comum era a amígdala (52,2%, n=94) seguida pela base da língua (33,9%, n=61). Em 4,4% (n=8) das situações, o tumor localizava-se na parede lateral da orofaringe e em 2,2% (n=4) no palato mole. Salienta-se que em cerca de 7% (n=12) dos casos não existia uma especificação da localização na orofaringe.

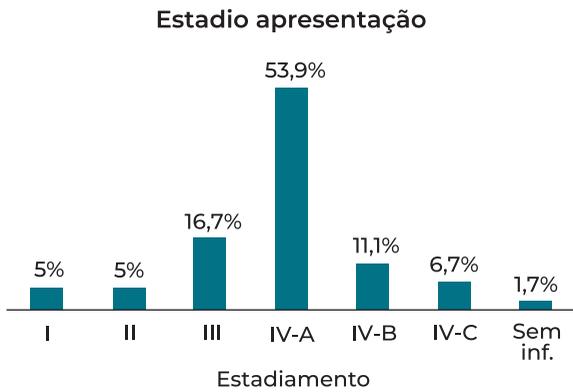
A maioria dos tumores eram moderadamente diferenciados (69,4%, n=125), sendo bem diferenciados em 6,1% (n=11) dos casos, pouco diferenciados em 14,4% (n=26) e indiferenciados em apenas 1,1% (n=2) das situações.

Quanto à extensão da doença, 91,1% (n=164) dos casos corresponderam a doença local ou loco-regional, sendo que apenas 7,8% (n=14) dos doentes apresentaram doença metastática.

No âmbito do estadiamento, verificou-se que 53,9% (n=97) dos doentes se encontravam em estádio IVa, 11,1% (n=20) em estádio IVb e 6,7% (n=12) em estádio IVc. O estádio III correspondeu a 16,7% (n=30) dos casos.

Apenas uma minoria dos doentes foram diagnosticados em estadio I e II (5% em cada situação).

Figura 1
Estadio de apresentação



86,7% (n=156) dos doentes foram tratados com intuito curativo.

O esquema de tratamento mais usado foi a quimioterapia associada a radioterapia (49,4%, n=89), seguido de cirurgia com quimiorradioterapia adjuvante (QRT, 12,2%, n=22). 11,7% dos doentes foram submetidos a tratamento paliativo (n=21).

Dos 180 doentes com diagnóstico de CPC da orofaringe, 24 foram excluídos da análise da sobrevivência por se tratarem de doentes paliativos (n=21) ou apresentarem registos clínicos incompletos (n=3).

Na análise univariável, verificou-se que o

sexo (p=0,609), a idade (p=0,146), os hábitos tabágicos e/ou etanólicos (p=0,269), a topografia/localização da lesão (p=0,309), o grau de diferenciação histológica (p=0,116) e a extensão da doença (p=0,147) não tiveram impacto na sobrevivência deste grupo de doentes. Assim sendo, as únicas variáveis com impacto estatisticamente significativo no prognóstico dos doentes foram o estadiamento (p=0,018) e o tipo de tratamento (p<0,0001). Os doentes em estadio I apresentaram uma TS global a 5 anos de 56,3% enquanto que os doentes em estadio IV (IVa, IVb, IVc) tiveram TS mais baixas (30,6%).

A cirurgia isolada teve uma TS global de 46,7% seguida pela cirurgia associada a radioterapia (37,5%) e pela quimiorradioterapia. (15,4%).

Para análise mais detalhada, o tipo de tratamento foi dividido em 2 categorias: tratamento médico isolado (quimioterapia, radioterapia, quimiorradioterapia) e tratamento cirúrgico isolado ou associado a terapêutica adjuvante (cirurgia + quimiorradioterapia, cirurgia + radioterapia, cirurgia). O tipo de tratamento foi então ajustado ao estadiamento.

No estadio I, a principal estratégia de tratamento foi a cirurgia isolada ou associada a terapêutica adjuvante (n=5, 62,5%) enquanto que no estadio II (n=5, 55,5%), III (n=18, 66,7%) e IV (n=90, 81,82%) o tratamento médico exclusivo foi mais frequente.

Figura 2
Esquemas de tratamento utilizados

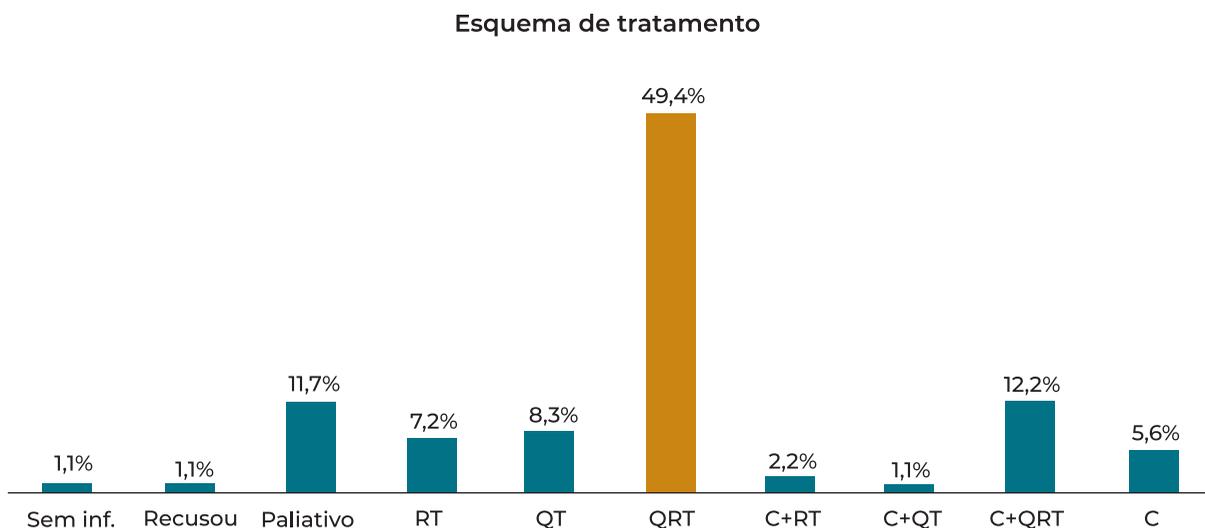


Tabela 1
Distribuição dos esquemas de tratamento de acordo com o estadiamento da doença

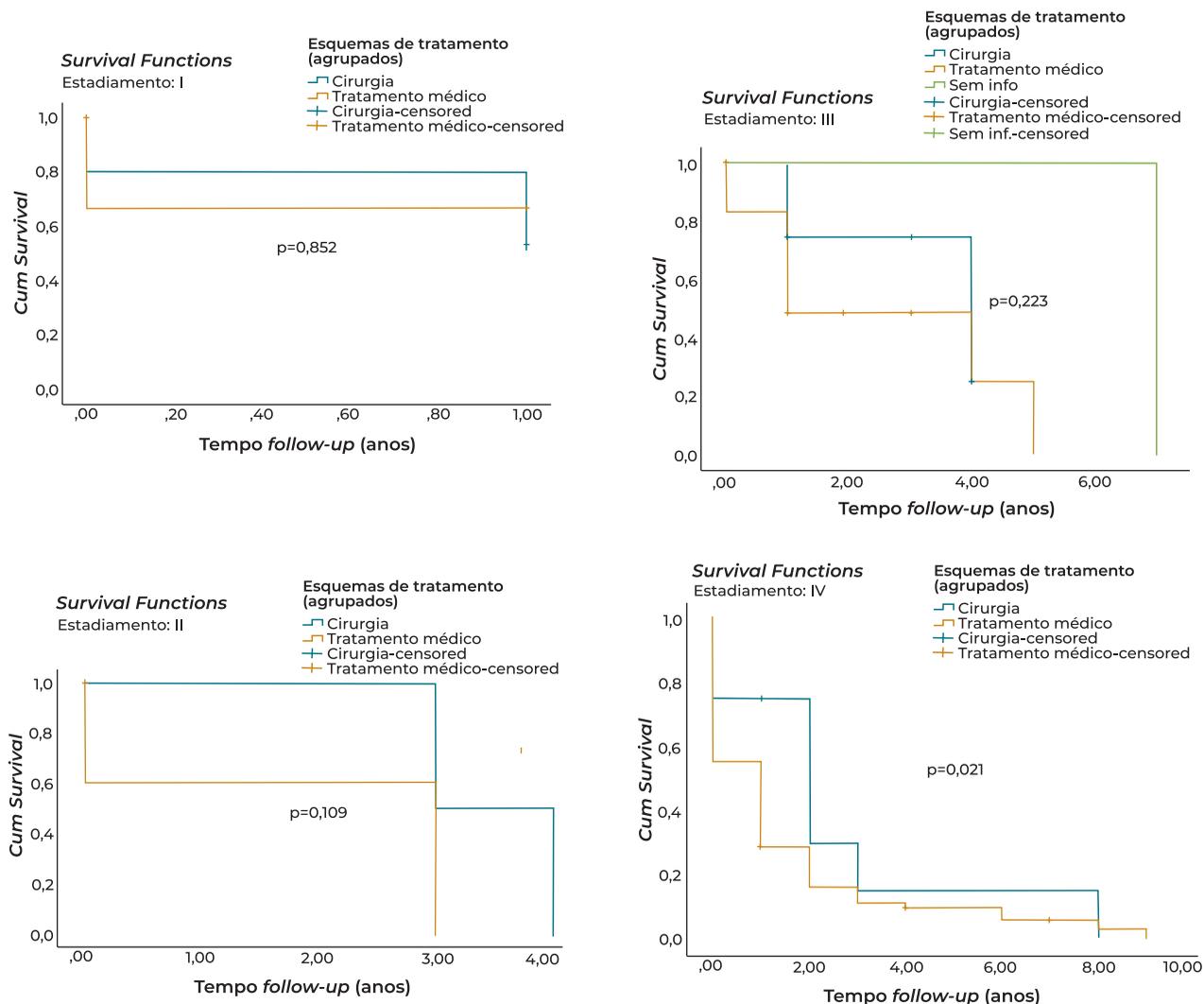
Estadiamento		Cirurgia+/- tratamento médico		Tratamento médico	
		N	N%	N	N%
I	Total	5	13,2%	3	2,6%
	C+RT	2	5,28%	-	-
	C	3	7,92%	-	-
	Rad	-	-	3	2,6%
II	Total	4	10,5%	5	4,3%
	C+RT	2	5,25%	-	-
	C	2	5,25%	-	-
	QRT	-	-	5	4,3%
III	Total	9	23,7%	18	15,4%
	C+QRT	5	13,17%	-	-
	C+RT	3	7,90%	-	-
	C	1	2,63%	-	-
	QRT	-	-	15	12,83%
	RT	-	-	3	2,57%
IV	Total	20	52,6%	90	76,9%
	C+QRT	17	44,71%	-	-
	C	3	7,89%	-	-
	QTi	-	-	15	12,82%
	QRT	-	-	65	55,54%
	RT	-	-	10	8,54%

Dos 90 doentes em estadiamento IV, submetidos apenas a tratamento médico, 65 doentes realizaram quimiorradioterapia, 10 radioterapia e em 15 casos os doentes foram submetidos a quimioterapia de indução. Os doentes submetidos a quimioterapia de indução faleceram durante ou imediatamente após este tratamento, não tendo prosseguido com o esquema terapêutico inicialmente proposto. Por outro lado, os doentes, em estadiamento IV, que integraram o grupo do tratamento cirúrgico +/- terapêutica adjuvante (n=20) foram submetidos a cirurgia associada a quimiorradioterapia em 85% (n=17) dos casos e a cirurgia isolada em 15% (n=3) das situações. A análise da sobrevivência mostrou que não houve diferenças estatisticamente

significativas na sobrevivência dos doentes submetidos a tratamento médico exclusivo versus tratamento cirúrgico (associado ou não a tratamento adjuvante) no estadiamento I, II e III. Contudo, no caso do estadiamento IV verificou-se uma taxa de sobrevivência superior nos doentes submetidos a tratamento cirúrgico +/- tratamento adjuvante (p=0,021). Entre todas as variáveis incluídas no modelo de regressão de Cox, o tipo de tratamento foi a única variável com impacto no prognóstico dos doentes: doentes submetidos a tratamento cirúrgico associado ou não a tratamento médico adjuvante tinham um risco de morte 1,85x menor que doentes submetidos a tratamento médico exclusivo, (IC 95% [1,12, 3,07]; p=0,017).

Figura 3

Curvas de Sobrevivência (Método de Kaplan-Meier) correspondentes aos esquemas de tratamento ajustados ao estadiamento (I,II, III e IV)



Discussão

A incidência do CPC da orofaringe tem vindo a aumentar de forma gradual. Por isso, os esquemas de tratamento têm sido cada vez mais debatidos.

Para além disso, os fatores com impacto na sobrevivência dos doentes são variáveis entre os vários estudos publicados. No entanto, o *status* HPV, o estadiamento do tumor e o esquema de tratamento mantêm-se como variáveis com efeito prognóstico na maioria deles.

Neste trabalho, à semelhança do que acontece noutros trabalhos publicados^{8,13,14}, o género não constituiu um fator com impacto estatisticamente significativo na

sobrevivência dos doentes, embora se possa verificar uma tendência para uma melhor sobrevivência associada ao género feminino. Também o grupo etário não influenciou a taxa de sobrevivência, seguindo a tendência evidenciada nalguns estudos. Contrariamente, Kowalski *et al.* e Wagner *et al.* mostraram taxas de sobrevivência mais elevadas associadas a doentes mais novos, < 50 anos e < 60 anos, respetivamente.

Adicionalmente, a localização tumoral e o grau de diferenciação histológica não foram considerados fatores de prognóstico com importância estatisticamente significativa. Este achado corrobora os resultados de

Moro *et al.*, Schneider *et al.* e Psychogios *et al.*^{8,12,14} mas diverge dos apresentados por Tham *et al.*¹⁵, que demonstraram que tumores da orofaringe com uma localização não amigdalina e graus de diferenciação histológica mais baixos estavam associados a uma taxa de sobrevivência inferior.

No âmbito dos hábitos de consumo, embora exista referência na literatura, a um aumento diretamente proporcional entre a exposição a tabaco (antes e durante os tratamentos) e o risco de progressão da doença e a morte¹⁶, não foi possível corroborar esta associação neste artigo.

Um dos fatores com influência no prognóstico dos doentes é o *status* HPV. Neste trabalho, que abrange os anos 2009-2019, a maioria dos doentes não foi testada para o vírus HPV e a minoria testada era negativa. Consequentemente, não foi possível realizar uma análise a este nível, o que constituiu uma limitação do trabalho.

Entre todas as variáveis analisadas, apenas o estadiamento e o tipo de tratamento tiveram impacto no prognóstico dos doentes. Assim sendo, os doentes em estadios mais avançados (estádio IV), correspondentes à maioria da amostra (71,7%), apresentaram taxas de sobrevivências mais baixas (30,6%) comparativamente ao estadio I (56,3%). Embora tal fosse expectável, ambos os valores são inferiores aos evidenciados na maioria da literatura. Para tal pode ter contribuído, o fato de não terem sido consideradas, neste estudo, as comorbilidades dos doentes e, consequentemente, a seu performance status. Adicionalmente, foi calculada apenas a taxa de sobrevivência global e não a taxa de sobrevivência específica da doença.

No âmbito do tipo de tratamento selecionado, apenas no dia estadio IV se verificou uma diferença significativa entre tratamento cirúrgico +/- tratamento adjuvante e o tratamento médico isolado: A taxa de sobrevivência foi superior nos doentes submetidos a tratamento cirúrgico +/- tratamento adjuvante ($p=0,021$). Neste caso, a maioria dos doentes incluídos no grupo cirúrgico +/- tratamento adjuvante

foram submetidos a cirurgia associada quimiorradioterapia adjuvante. Por outro lado, salienta-se que os 15 doentes submetidos a quimioterapia de indução (QTI) foram incluídos no grupo de tratamento médico, independentemente do esquema terapêutico a aplicar a seguir. Contudo, todos estes doentes faleceram na sequência da realização da QTI não prosseguindo o regime de tratamento previamente decidido. A inclusão neste grupo pode ser discutível e, eventualmente, considerada um viés na comparação dos grupos de tratamento.

A análise multivariável revelou que os doentes do grupo primariamente cirúrgico apresentavam uma TS global superior. Este resultado coincide com os resultados publicados por Park *et al.*¹⁷ que incluiu no seu estudo apenas doentes com CPC da orofaringe, HPV negativos ou não testados, à semelhança da amostra deste artigo. Eles demonstraram então, que a cirurgia reduziu a probabilidade de morte em 46% e de recorrência de doença em 41%.

Adicionalmente, um trabalho publicado por Psychogios *et al.* comparou a taxa de sobrevivência específica da doença, em doentes com CPC da orofaringe em estadio IVa, submetidos a tratamento cirúrgico primário ou a tratamento médico primário. Os resultados revelaram que os doentes do grupo cirúrgico apresentavam uma taxa de sobrevivência específica da doença mais elevada (52.7% *versus* 31.4% $P=0.001$).

Por outro lado, existem autores que não encontraram diferenças significativas entre os resultados dos grupos de tratamento. É o caso de Song *et al.*¹⁸ que analisaram uma amostra constituída por 586 doentes, dos quais 419 eram doentes com CPC da orofaringe em estadio IVa. Não foram encontradas diferenças entre o prognóstico dos doentes tratados com cirurgia associada a radioterapia adjuvante e os tratados com quimiorradioterapia.

Conclusão

Este trabalho permitiu não só realizar uma análise demográfica, mas também avaliar

as variáveis com impacto na sobrevivência dos doentes diagnosticados com carcinoma pavimento-celular da orofaringe, no Hospital Central do Funchal, entre 2009 e 2019.

O estadiamento e o tipo de tratamento revelaram-se fatores de prognóstico significativo. A maioria dos doentes da amostra foram diagnosticados em estadios avançados, sendo que, como expectável, doentes em estadios menos avançados apresentaram melhor sobrevivência. Isto reforça a importância do diagnóstico precoce, podendo a criação e implementação de programas de vigilância ser uma forma de melhorar esta realidade.

Para além disto, verificou-se que os doentes, em estadios avançados, submetidos a tratamento cirúrgico associado a tratamento médico adjuvante obtiveram uma taxa de sobrevivência superior aos doentes que foram submetidos a tratamento médico exclusivo. Desta forma, destaca-se o papel da cirurgia no tratamento dos carcinomas pavimento-celulares da orofaringe, sempre que exequível.

Agradecimentos

A todo o serviço de otorrinolaringologia do Hospital Central do Funchal- Sesaram

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento

por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A. et al. Cancer statistics for the year 2020: na overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CK, Straube W, Harari PM. et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr;76(5):1333-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
4. Pederson AW, Haraf DJ, Witt ME, Stenson KM, Vokes EE, Blair EA. et al. Chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Head Neck*. 2010 Nov;32(11):1519-27. doi: 10.1002/hed.21360.
5. Psychogios G, Mantsopoulos K, Agaimy A, Brunner K, Mangold E, Zenk J. et al. Outcome and prognostic factors in T4a oropharyngeal carcinoma, including the role of HPV infection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:390825. doi: 10.1155/2014/390825.
6. Jakobsen KK, Gronhoj C, Jensen DH, Karnov KKS, Agander TK, Specht L. et al. Increasing incidence and survival of head and neck cancers in Denmark: a nation-wide study from 1980 to 2014. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(9):1143-1151. doi:10.1080/0284186X.2018.1438657/SUPPL_FILE/IONC_A_1438657_SM7083.ZIP
7. Kowalski LP, Oliveira MM, Lopez RVM, Silva DRME, Ikeda MK, Curado MP. Survival trends of patients with oral and oropharyngeal cancer treated at a cancer center in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Apr 6;75:e1507. doi: 10.6061/clinics/2020/e1507.
8. Moro JDS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Jun 7;16(2):eAO4248. doi: 10.1590/S1679-45082018AO4248.
9. Dittberner A, Ziadat R, Hoffmann F, Pertzborn D, Gassler N, Guntinas-Lichius O. Gender disparities in epidemiology, treatment, and outcome for head and neck cancer in Germany: a population-based long-term analysis from 1996 to 2016 of the Thuringian Cancer Registry. *Cancers*

- (Basel). 2020 Nov 18;12(11):3418. doi: 10.3390/cancers12113418.
10. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):379-96. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.001.
11. de França GM, da Silva WR, Medeiros CKS, Júnior JF, de Moura Santos E, Galvão HC. Five-year survival and prognostic factors for oropharyngeal squamous cell carcinoma: retrospective cohort of a cancer center. *Oral Maxillofac Surg*. 2022 Jun;26(2):261-269. doi: 10.1007/s10006-021-00986-4.
12. Psychogios G, Mantsopoulos K, Agaimy A, Brunner K, Mangold E, Zenk J. et al. Outcome and prognostic factors in T4a oropharyngeal carcinoma, including the role of HPV infection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:390825. doi: 10.1155/2014/390825.
13. Wagner S, Wittekindt C, Sharma SJ, Wuerdemann N, Jüttner T, Reuschenbach M. et al. Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2017 Jun 6;116(12):1604-1611. doi: 10.1038/bjc.2017.
14. Schneider IJ, Flores ME, Nickel DA, Martins LG, Traebert J. Survival rates of patients with cancer of the lip, mouth and pharynx: a cohort study of 10 years. *Rev Bras Epidemiol*. 2014 Jul-Sep;17(3):680-91. doi: 10.1590/1809-4503201400030009.
15. Tham T, Ahn S, Frank D, Kraus D, Costantino P. Anatomical subsite modifies survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: National Cancer Database study. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):434-445. doi: 10.1002/hed.26019.
16. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A. et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2102-11. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4099.
17. Park JO, Park YM, Jeong WJ, Shin YS, Hong YT, Choi IJ. et al. Survival benefits from surgery for stage IVa head and neck squamous cell carcinoma: a multi-institutional analysis of 1,033 cases. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021 May;14(2):225-234. doi: 10.21053/ceo.2020.01732.
18. Song S, Wu HG, Lee CG, Keum KC, Kim MS, Ahn YC. et al. Chemoradiotherapy versus surgery followed by postoperative radiotherapy in tonsil cancer: Korean Radiation Oncology Group (KROG) study. *BMC Cancer*. 2017 Aug 30;17(1):598. doi: 10.1186/s12885-017-3571-3.