

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/02/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Área de concentração: Estomatologia
Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP

SAYGO TOMO

**SURVIVAL ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS FOR
CLASSIFICATION OF LYMPH NODE METASTASES IN
PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA**

Araçatuba – SP
2021

SAYGO TOMO

**SURVIVAL ANALYSIS OF DIFFERENT METHODS FOR
CLASSIFICATION OF LYMPH NODE METASTASES IN
PATIENTS WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, para obtenção do título de Doutor em Odontologia - Área de Concentração em Estomatologia.

Orientador: Professor Titular Glauco Issamu Miyahara

Coorientador: Professor Associado Marcelo Macedo Crivelini

Catálogo-na-Publicação
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

T661s Tomo, Saygo.
Survival analysis of different methods for classification of lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma / Saygo Tomo. - Araçatuba, 2021
38 f. : 2 il. ; 4 tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Glauco Issamu Miyahara
Coorientador: Prof. Marcelo Macedo Crivelini

1. Neoplasias bucais 2. Carcinoma de células escamosas
3. Prognóstico 4. Metástase linfática I. T.

Black D64
CDD 617.632

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico este trabalho e a alegria deste momento...

À minha irmã, **Kamila Sayuri Tomo**, quem me ensinou o significado de amor incondicional e a quem devo ser exemplo.

Aos meus pais, **Manriki Tomo e Juzelda Pereira da Silva**, que nunca mediram esforços para a concretização dos meus sonhos.

A minha amiga **Juanitta S. L. Tomo**, que me recebeu como um filho, e dedicou a mim amor e cuidados especiais.

Aos pacientes que por meio da doença colaboram com a ciência na busca de melhor entendimento dos processos patológicos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara, meu orientador, passados tantos anos de convivência os sentimentos extrapolam a gratidão para descrever a sua importância para mim. Em dose sempre precisa, seus ensinamentos, estímulos, confiança e compreensão moldaram não só o profissional que me tornei, mas também a pessoa. Minha gratidão somente será expressa na tentativa diária de ser para os meus futuros pacientes e alunos o profissional e professor que vejo em ti.

Minha eterna mentora e amiga **Profa. Dra. Luciana Estevam Simonato de Oliveira**. Muito obrigado Lu, por todo o estímulo, paciência, compreensão, companheirismo e amizade por todos estes anos. Por muitos anos procurei, com sufoco, sentido e objetivo em minha carreira, mas hoje entendo que o objetivo será atingido caso um dia eu represente para alguém o que você representa para mim.

Ao **Prof. Adj. Éder Ricardo Biasoli**, minha eterna e sincera gratidão, pois de onde eu menos esperava, vieram oportunidades e ensinamentos tão preciosos que tantas diferenças se tornaram insignificantes. Com certeza o senhor é um exemplo incrível para mim.

Ao **Prof. Ass. Dr. Daniel Galera Bernabé**, muito obrigado por compartilhar seu conhecimento e experiência ímpares, pelo estímulo ao processo de aprendizado e sedimentação do conhecimento. Obrigado pelos profundos questionamentos que estimulam o senso crítico e impulsionam o desejo pela pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Aos meus avós, **José e Elza** (*in memoriam*), e **Toshimoto** (*in memoriam*) e **Yoshi** (*in memoriam*), as bases dos valores que chegaram a mim e permitiram minha formação pessoal e profissional.

Aos meus tios, **Fernanda e Lemuel**, muito obrigado pelo incentivo por serem grandes referências para minha vida.

Aos meus tios **Yukio** (*in memoriam*) e **Yolanda, Laércio e Nadina**, exemplos de amor, honestidade, dedicação e inteligência, muito obrigado.

Aos primos, **Patrícia, Karina, Priscilla, Érika, Sílvia e Erik**, por todo apoio e incentivo ao longo de todo o processo, e por serem exemplos para mim, minha eterna gratidão.

Agradeço de coração às minhas grandes amigas **Sâmia Queiroz, Nahyla Macedo, Sara Castro e Anna Laura Souza**, por todos os anos de amizade e companheirismo, e acima de tudo, por estarem ao meu lado em todos os momentos em que mais precisei de apoio e aceitação. Não fui o melhor e mais presente dos amigos esse tempo todo, mas torço pelo sucesso e felicidade de cada uma de vocês, e vibro por cada conquista e alegria como se fossem minhas.

As amigas e parceiras de pesquisa **Ingrid da Silva Santos, Jéssica Araújo Figueira, e Tamara Fernandes de Castro**, muito obrigado pela amizade construída, pelo convívio e as inúmeras vezes que, prontamente, me ajudaram. Vocês foram fundamentais para a realização deste trabalho e tornaram os momentos mais descontraídos e divertidos. São verdadeiros amigos, irmãos que vou levar sempre em meu coração!

Ao amigo **Márcio Oliveira**, minha sincera e eterna gratidão por todo companheirismo e apoio neste período. Sua presença em minha vida foi essencial em todos os momentos. Te levarei como minha família.

Aos docentes do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica (atualmente difundido no Departamento de Diagnóstico e Cirurgia), **Prof.^a Ana Maria Soubhia, Prof. Marcelo Crivelini, Prof.^a Leda Maria Salzedas, Prof.^a Ana Claudia Okamoto e Prof.^a Cristiane Furuse**, pelos conhecimentos transmitidos, pela calorosa recepção no departamento, por todo carinho e preocupação comigo.

A toda equipe e quadro de funcionários do Centro de Oncologia Bucal, Unidade Auxiliar de Estrutura Simples, da Faculdade de Odontologia do Câmpus de Araçatuba – UNESP, **Jane Fátima Mendes Fernandes da Silva, Janaína Zavitoski da Silva, Suzy Elaine Nobre de Freitas, Anne Cristina de Faria Cocato, Daniene Tesoni Cassavara Ribeiro, Regiane Mazzariolli Pereira Nogueira, Gabrielle Dias Duarte e Sabrina Macedo**, pelas conversas distraídas, amizade, palavras de incentivo e auxílio oferecido e prestados em vários momentos, o meu muito obrigado. Vocês são parte da minha família em Araçatuba. Sou extremamente grato pela amizade e pela convivência com cada um de vocês.

Aos meus amigos de longa data e colegas de graduação **Nathália, Myllena, Deysiane e Kawhan**, agradeço pelo companheirismo e estímulo até este momento.

Aos amigos **Rita de Cássia, Carlos Renato, e Gabriela**, registro aqui minha eterna gratidão pelos longos anos de amizade e apoio em todos os momentos em que precisei.

Às funcionárias da Seção de Pós-Graduação da FOA - UNESP, **Valéria Zagatto, Cristiane Lui e Lilian Mada** por toda a disponibilidade, pelo enorme auxílio prestado em todas as etapas deste curso e, por toda a paciência e dedicação de vocês.

À equipe da Biblioteca da FOA/UNESP, em especial **Cláudio, Ana Cláudia e Denise**, pela prontidão em auxiliar em nossos anseios com educação, alegria e eficiência, muito obrigado. O mundo precisa de trabalhadores como vocês.

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, na pessoa do atual Diretor, **Prof. Titular Glauco Issamu Miyahara** e do Vice-Diretor, **Prof. Titular Alberto Carlos Botazzo Delbem**, instituição que me recebeu de braços abertos e que foi fundamental para me tornar o ser humano e profissional que sou hoje! Agradeço por todos os momentos vividos aqui e levo cada um em meu coração.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, na pessoa do coordenador, **Prof. Adj. André Luiz Fraga Briso**.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pela bolsa de Demanda Social (DS) concedida a mim, que foi de extrema importância para minha manutenção durante o curso de doutorado.

“Não se espante. Você deveria saber que tudo que é bom um dia acaba.”

*- (Harry Potter)
J.K. Rowling*

Tomo S. Análise de sobrevida com diferentes métodos de classificação de metástases em linfonodos em pacientes com carcinoma espinocelular oral [tese]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia; 2021.

RESUMO

Introdução: Apesar dos avanços no estadiamento clínico do carcinoma espinocelular (CEC) oral a partir de sua extensão pelo sistema TNM, ainda há necessidade de métodos que classifiquem melhor a doença para predizer o prognóstico e indicar terapia adjuvante.

Objetivos: Analisar a influência do número de linfonodos positivos (PN), razão de linfonodos (LNR) e probabilidade log de linfonodos positivos (LODDS) na sobrevida de pacientes com CEC de boca.

Pacientes e Métodos: Dados clínico-patológicos de pacientes com CEC de boca tratados com fins curativos por cirurgia e esvaziamento cervical (ND) associado ou não a terapias adjuvantes de 1991 a 2015 foram avaliados retrospectivamente. O impacto do PN, LNR, LODDS e outras variáveis na sobrevida global (OS) e sobrevida livre de doença (DFS) foi avaliado por meio de análises univariada e multivariada. **Resultados:** Cento e dezenove pacientes foram incluídos neste estudo. Na análise univariada, o PN teve um impacto significativo na OS ($p = 0,001$) e DFS ($p = 0,020$), e o LNR teve um impacto estatisticamente significativo na OS ($p = 0,042$). Na análise multivariada com outras variáveis clínico-patológicas relevantes, o PN foi o único fator significativamente independente com influência na OS ($p = 0,017$), mas não na DFS ($p = 0,096$). **Conclusões:** O estudo sugere que a NP é um indicador prognóstico independente para OS e DFS em pacientes com CEC de boca e tem o potencial de complementar a classificação AJCC (2017). O LNR tem potencial para ser um importante indicador prognóstico, mas os métodos para essa classificação requerem mais estudos. O LODDS não demonstrou potencial prognóstico.

Palavras-chave: Neoplasias bucais. Carcinoma de células escamosas. Prognóstico. Metástases linfáticas.

Tomo S. Survival analysis of different methods for classification of lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma [thesis]. Araçatuba: São Paulo State University (Unesp); 2021.

ABSTRACT

Background: Despite the advances in the classification of oral squamous cell carcinoma (OSCC) based on its extension by the TNM system, there is still a need for methods to better segregate the patients to predict prognosis and indicate adjuvant therapy. **Objectives:** To analyze the influence of the number of positive lymph nodes (PN), lymph node ratio (LNR), and log odds of positive lymph nodes (LODDS) in survival of patients with OSCC **Methods:** Clinicopathologic data from patients with OSCC who were treated with curative purposes by surgery and neck dissection (ND) with or without subsequent adjuvant therapies from 1991 to 2015 was retrospectively assessed. The impact of the PN, LNR, LODDS, and other variables on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) was analyzed in univariate and multivariate analyses. **Results:** One hundred nineteen patients were included in this study. In the univariate analysis the PN had a significant impact on OS ($p=0.001$) and DFS ($p=0.020$), and the LNR had a significant impact on the OS ($p=0.042$). In the multivariate analysis with other relevant clinicopathologic variables, the PN was the only significantly independent factor influencing in the OS ($p=0.017$) but not in DFS ($p=0.096$). **Conclusions:** The PN is an independent prognostic indicator for OS and DFS in patients with OSCC and has the potential to aggregate the current AJCC classification. The LNR has potential to be an important prognostic indicator, but the methods for this classification require lapidation. The LODDS did not demonstrate prognostic potential.

Keywords: Oral cancer. Oral squamous cell carcinoma. Prognostic Factors. Lymphatic metastasis.

LISTA DE FIGURAS

- Figure 1. Kaplan-meier analysis for the influence of the PN (A), LNR (B), and LODDS (C), on the 5-year OS of patients with OSCC 24
- Figure 2. Kaplan-meier analysis for the influence of the PN (A), LNR (B), and LODDS (C), on the 5-year DFS of patients with OSCC 25

LISTA DE TABELAS

Table 1.	Criteria for classification of lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma.	18
Table 2.	Frequencies of clinicopathologic variables, PN, LNR and LODDS for patients with oral squamous cell carcinoma.	21
Table 3.	Univariate analysis of prognostic factors for oral squamous cell carcinoma.	23
Table 4.	Multivariate analysis of prognostic factors for OS and DFS.	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Chemotherapy
DFS	Disease-free survival
DSS	Disease specific survival
ECE	Extracapsular extension
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Human papillomavirus
LNR	Lymph node ration
LODDS	log odds of positive lymph nodes
ND	Neck dissection
OS	Overall survival
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
PN	Number of positive nodes
RCT	Chemoradiation
RT	Radiation therapy
SD	Standard Deviation
TNM	Tumor, node, metastasis system
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUCTION	15
2 PATIENTS AND METHODS	17
2.1 Ethical approval	17
2.2 Study design and patients	17
2.3 Study variables	17
2.4. Statistical analysis	18
3 RESULTS	20
3.1 Patients' and tumors' characteristics	20
3.2 Survival analysis	22
3.2.1 Univariate analysis	22
3.2.2 Multivariate analysis	25
4 DISCUSSION	26
5 CONCLUSION	29
REFERENCES	30
ANEXOS	35

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. Anantharaman D, Abedi Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2017;140:1968-1975.
4. Curado MP, Johnson NW, Kerr AR, et al. Oral and oropharynx cancer in South America: Incidence, mortality trends and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Translat Res Oral Oncol.* 2016;1:2057178X16653761.
5. Canning M, Guo G, Yu M, et al. Heterogeneity of the head and neck squamous cell carcinoma immune landscape and its impact on immunotherapy. *Front Cell Development Biol.* 2019;7:52.
6. Pfister DG, Ang K, Brockstein B, et al. NCCN practice guidelines for head and neck cancers. *Oncology.* 2000;14:163.
7. D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *New Eng J Med.* 2015;373:521-529.
8. Bree R, Takes RP, Shah JP, et al. Elective neck dissection in oral squamous cell carcinoma: past, present and future. *Oral Oncol.* 2019;90:87-93.
9. Afzali P, Ward BB. Management of the neck in oral squamous cell carcinoma: background, classification, and current philosophy. *Oral Maxillofac Surg Clinics.* 2019;31:69-84.
10. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: an update. *Oral Oncol.* 2020;107:104799.
11. Kato MG, Baek CH, Chaturvedi P, et al. Update on oral and oropharyngeal cancer staging—International perspectives. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6:66-75.

12. Shrime MG, Bachar G, Lea J, et al. Nodal ratio as an independent predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31:1482-1488.
13. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:1062-1068.
14. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2847-2855.
15. Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1337-1344.
16. Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, et al. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol*. 2013;106:74-79.
17. Feng Z, Xu QS, Wang C, et al. Lymph node ratio is associated with adverse clinicopathological features and is a crucial nodal parameter for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):6708.
18. Lee CC, Ho HC, Su YC, et al. The prognostic ability of log odds of positive lymph nodes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Medicine*. 2015;94:e1069.
19. Lee CC, Lin YS, Kang BH, et al. Incorporation of log odds of positive lymph nodes into the AJCC TNM classification improves prediction of survival in oral cancer. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:425-432.
20. Lee CC, Su YC, Hung SK, et al. Recommendation for incorporation of a different lymph node scoring system in future AJCC N category for oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7:14117.
21. Subramaniam N, Balasubramanian D, Kumar N, et al. Lymph node staging systems in oral squamous cell carcinoma: a comparative analysis. *Oral Oncol*. 2019;97:92-98.
22. Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol*. 2009;20:897-905.
23. La Torre M, Nigri G, Petrucciani N, et al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes. *Pancreatology*. 2014;14:289-294.

24. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1790–1796.
25. dos Santos Costa SF, Brennan PA, Gomez RS, et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? *J Oral Pathol Med.* 2018;47:541-546.
26. Pilborough AE, Lambert DW, Khurram SA. Extranodal extension in oral cancer: a role for the nodal microenvironment? *J Oral Pathol Med.* 2019;48:863-870.
27. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, et al. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer.* 2016;122:1388-1397.
28. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer.* 2009;115:5700-5710.
29. Kim SY, Nam SY, Choi SH, et al. Prognostic value of lymph node density in node-positive patients with oral squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2310-2317.
30. Amar A, Rapoport A, Curioni OA, et al. The density of metastatic lymph node as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78:86-90.
31. Kim KY, Cha IH. Risk stratification of oral cancer patients using a combined prognostic factor including lymph node density and biomarker. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:483-490.
32. Sayed SI, Sharma S, Rane P, et al. Can metastatic lymph node ratio (LNR) predict survival in oral cavity cancer patients? *J Surg Oncol.* 2013;108:256-263.
33. Patel SG, Amit M, Yen TC, et al. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research. *Br J Cancer.* 2013;109:2087-2095.
34. Yamagata K, Fukuzawa S, Kanno N, et al. Is lymph node ratio a prognostic factor for patients with oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:1510-1519.

35. Shrime MG, Ma C, Gullane PJ, et al. Impact of nodal ratio on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2009;31:1129-1136.
36. Liao CT, Hsueh C, Lee LY, et al. Neck dissection field and lymph node density predict prognosis in patients with oral cavity cancer and pathological node metastases treated with adjuvant therapy. *Oral Oncol*. 2012;48:329-336.
37. Lieng H, Gebiski VJ, Morgan GJ, Veness MJ. Important prognostic significance of lymph node density in patients with node positive oral tongue cancer. *ANZ J Surg*. 2016;86:681-686.
38. Ebrahimi A, Clark JR, Zhang WJ, et al. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33:1245-1251.
39. Suzuki H, Beppu S, Hanai N, et al. Lymph node density predicts lung metastases in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54:213-218.
40. Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, et al. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol*. 2013;106:74-79.
41. Hosni A, McMullen C, Huang SH, et al. Lymph node ratio relationship to regional failure and distant metastases in oral cavity cancer. *Radiother Oncol*. 2017;124:225-231.
42. Son HJ, Roh JL, Cho KJ, et al. Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2018;43:470-476.
43. Zirk M, Safi AF, Buller J, et al. Lymph node ratio as prognosticator in floor of mouth squamous cell carcinoma patients. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2018;46:195-200.
44. Ong W, Zhao R, Lui B, et al. Prognostic significance of lymph node density in squamous cell carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2016;38:E859-E866.
45. Bharath VM, Balagopal PG, Nebu AG, et al. Can Metastatic Lymph node ratio be used as an independent prognostic factor in Carcinoma tongue? *Gulf J Oncolog*. 2018;1:6-10.
46. Hingsammer L, Seier T, Ikenberg J, et al. The influence of lymph node ratio on survival and disease recurrence in squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48:851-856.

47. Moratin J, Metzger K, Kansy K, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in oral cancer differs for anatomical subsites. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49:558-563.
48. Sun Z, Xu Y, Li DM, et al. Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer.* 2010;116:2571-2580.
49. Calero A, Escrig-Sos J, Mingol F, et al. Usefulness of the log odds of positive lymph nodes to predict and discriminate prognosis in gastric carcinomas. *J Gastroint Surg.* 2015;19:813-820.
50. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, et al. The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16:O386-O392.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Odontologia - Câmpus de Araçatuba - Júlio de Mesquita Filho/ UNESP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Efeito das oncoproteínas virais na resposta de células T de pacientes com carcinoma espinocelular

Área Temática:

Pesquisador: Glauco Issamu Miyahara

Versão: 1

Instituição: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

CAAE: 03876012.6.0000.5420

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 72921

Data da Relatoria: 13/08/2012

Apresentação do Projeto:

O papilomavírus humano (HPV) vem sendo associado ao carcinoma espinocelular (CEC) de orofaringe, como um possível fator etiológico. As oncoproteínas virais E6 e E7 são capazes de inibir a produção de algumas citocinas e iniciar a produção de outras, tornando a resposta celular frente à infecção deficiente. O propósito deste trabalho é avaliar a influência das oncoproteínas virais E6 e E7 do HPV-16 sobre a resposta de linfócitos T (CD4+ e CD8+) de pacientes com CEC de orofaringe. Apesar do HPV ser encontrado em carcinomas de boca e estudos indicarem uma possível influência da infecção sobre o prognóstico do paciente, a exata participação desse vírus nas alterações imunológicas locais e sistêmicas não está esclarecida. Assim, na tentativa de melhor compreender como o vírus atua no sistema imune, será investigado os efeitos das oncoproteínas virais mais associadas à oncogênese (E6 e E7) sobre a resposta de linfócitos obtidos de sangue periférico de pacientes com CEC de orofaringe, acreditando que estas proteínas desregulem a resposta imune celular.

Objetivo da Pesquisa:

O propósito deste projeto é avaliar a influência das oncoproteínas virais E6 e E7 do HPV-16 sobre a resposta imunológica das células T (CD4+ e CD8+) de pacientes com carcinoma espinocelular de orofaringe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O pesquisador esclarece que estes procedimentos (coleta de sangue e biópsias) serão realizados independentemente da realização desta pesquisa, pois fazem parte do processo de diagnóstico e tratamento. - Nos casos de coleta de sangue poderá haver desconforto mínimo, inerente ao procedimento, porém necessário como exame pré-operatório do paciente. Nos casos de biópsias de pacientes e cirurgias estéticas do grupo voluntário saudável os riscos são de dor pós-operatória e possível processo inflamatório, inerentes a qualquer procedimento cirúrgico com finalidade curativa ou estética. Estes procedimentos são necessários para diagnóstico (casos de carcinoma) ou tratamento oral estético (plástica gengival e frenectomia de freio lingual e labial) dos participantes.

Benefícios: Através dos resultados obtidos com este projeto, será possível hortear novas pesquisas com a finalidade de descobrir a real influência do vírus no desenvolvimento do câncer, para que medidas preventivas, como a inserção da vacina possa ser uma iniciativa de saúde pública.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa séria e de extrema importância, pois motivará novas pesquisas para se descobrir a real influência deste vírus (HPV) no desenvolvimento do câncer, para que medidas preventivas, como a inserção da vacina possa ser uma iniciativa de saúde pública.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Parece estar dentro das normas.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Analisando-se a proposta deste projeto, podemos observar que se trata uma pesquisa séria e de extrema importância, que no futuro beneficiará e muito a população como um todo, tanto com tratamentos curativos quanto com preventivos. Portanto, sou FAVORÁVEL À APROVAÇÃO deste projeto.

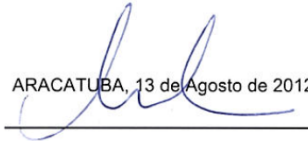
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 13 de Agosto de 2012



Assinado por:
Ana Claudia de Melo Stevanato Nakamune