UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA
CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA,
CÉLULAS TRONCO E TERAPIA CELULAR

MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARÃES

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E DE TOXICIDADES DA CISPLATINA
RADIOSENSIBILIZANTE DE ALTA DOSE EM PACIENTES COM CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO IRRESSECÁVEIS.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2020

MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARÃES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOXICIDADES DA CISPLATINA
RADIOSENSIBILIZANTE DE ALTA DOSE EM PACIENTES COM CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO IRRESSECÁVEIS**

Trabalho de Dissertação apresentado ao programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP), como requisito básico para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof.Dra. Fernanda Maris Peria

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Prof. Dr

Prof. Dr

RIBEIRÃO PRETO-SP

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Guimaraes, Matheus de Aquino Moreira

Avaliação da eficácia e de toxicidades da cisplatina radiosensibilizante de alta dose em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço irresssecáveis. [Dissertação].
Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2020.

113p

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Oncologia clínica, Células tronco e terapia celular

Orientador: Maris Peria, Fernanda.

1. Câncer de Cabeça e Pescoço. 2. Toxicidades. 3. Radioterapia. 4. Quimioterapia. 5. Cisplatina.

Aos meus pais, irmão e noiva, obrigado pelo suporte incessante para que este trabalho pudesse ser concluído.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Edmar Moreira Guimarães e Maria Alice Silva de Aquino por terem me educado e serem os maiores exemplos de dedicação, companheirismo e ética. Se hoje pude alcançar tamanha distância, foi por terem me orientado a trilhar este caminho.

Ao meu irmão Pedro Paulo de Aquino Moreira Guimarães pela sua sabedoria e apoio ao longo de toda minha trajetória profissional.

À minha noiva Anne Elise Alexandre por ser a melhor pessoa que eu poderia ter ao meu lado, por estar sempre me estimulando e dando suporte a cada novo desafio, estando incondicionalmente ao meu lado.

À minha orientadora a Prof. Dra. Fernanda Maris Peria, que me proporcionou a oportunidade de realizar este projeto, me amparou e que sempre esteve disponível para que eu pudesse alcançar e realizar este sonho.

Ao Prof. Dr. Leandro Machado Colli, que logo após nos conhecermos depositou grande confiança em mim, revelando oportunidades e abrindo portas até então inimagináveis.

Aos demais contratados do serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo suporte, convivência e contribuição em minha formação profissional técnica e pessoal.

Aos meus colegas de residência médica, em especial a Anny Alves Pereira e Kaique de Ferreira Costa de Almeida, que foram meus colegas também de pós-graduação e que compartilharam comigo aflições e alegrias ao longo deste trajeto.

Aos pacientes e seus familiares pela contribuição para a realização deste trabalho

A todos que de alguma forma participaram desta pesquisa ou torceram por ela, muito obrigado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Guimarães MAM. Avaliação da eficácia e de toxicidades da cisplatina radiosensibilizante de alta dose em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço irresssecáveis. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um grupo heterogêneo de neoplasias que pode apresentar prognóstico ruim quando diagnosticado em fases avançadas. O tratamento otimizado para lesões localmente avançadas e irresssecáveis se baseia em radioterapia associada a quimioterapia (cisplatina 100mg/m²), entretanto, às custas de alto índice de toxicidade. Os ensaios clínicos randomizados que consolidaram este tratamento possuem critérios de inclusão estritos e que limitam sua validade à população diagnosticada com esta patologia na prática clínica diária, que habitualmente apresenta déficit nutricional, performance status comprometido e baixo suporte clínico-social. **Objetivos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, que tem por finalidade avaliar se o tratamento definitivo com quimioradioterapia considerado padrão para doença localmente avançada (estadio III – IV irresssecáveis) apresenta efetividade em nossa população, com destaque para os desfechos de taxa de resposta objetiva (TRO) sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), toxicidades e análise das relações neutrófilo/linfócito e plaqueta/linfócito. **Resultados:** 52 pacientes preencheram os critérios de inclusão no estudo, os quais foram diagnosticados no período de 2012 a 2018. A TRO foi de 84,6%, com 50% destes apresentando resposta completa. A SLP e SG medianas foram de 35,3 (IC 95% 27,28 – 43,78) e 52 meses (IC 95% 41,32 – 62,8), respectivamente. A avaliação de toxicidades revelou eventos adversos em todos os pacientes, com 69,2% sendo grau 3 – 4. Realização de ≥ 2 ciclos de cisplatina (HR 3,57 [1,25 – 10,25] – p < 0,001), toxicidades grau 3 – 4 (HR 0,27 [0,09 – 0,8] – p 0,02) e escala de comorbidade de charlson (ECC) (HR 3,23 [1,26 – 8,29] – p < 0,001) se associaram ao desfecho de sobrevida. No quesito toxicidades, as variáveis de laserterapia profilática (HR 0,48 [IC 95% 0,27 – 0,86], p 0,001), relação plaqueta/linfócito (HR 0,82 [IC 0,74 – 0,92], p < 0,01) e IMC (HR 0,27 [IC 95% 0,09 – 0,76], p 0,01) apresentaram significância em análise ajustada. **Conclusão:** O tratamento se mostrou efetivo em nossa amostra, com dados de SLP e SG próximos do estimado por outros estudos maiores, demonstrando um menor índice de toxicidades comparado à literatura; ≥ 2 ciclos de cisplatina, toxicidades 3 – 4 e ECC se correlacionaram com SG, enquanto laserterapia profilática, relação plaqueta/linfócito e IMC foram associadas a toxicidades grau 3 – 4.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço; toxicidades; radioterapia; quimioterapia; cisplatina.

ABSTRACT

Guimaraes MAM. Effectiveness and toxicities evaluation of high dose cisplatin chemoradiotherapy in patients with unresectable head and neck epidermoid carcinoma [Dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2020.

Introduction: Head and neck cancer (HNC) is a heterogeneous group of neoplasms, which can have a poor prognosis when diagnosed in advanced stages. Its optimized treatment for locally advanced and unresectable stages is based on radiotherapy associated with chemotherapy (cisplatin 100mg / m²), and it's associated with high toxicity. However, it is noteworthy that the randomized trials who evaluate this treatment have strict inclusion criteria and that limits its external validity to the population diagnosed with this pathology in daily clinical practice, which usually presents nutritional deficit, compromised status performance and low clinical and social support. **Objectives:** The present study is a retrospective study, which intends to assess whether the definitive treatment with chemoradiotherapy considered standard for locally advanced disease (stage III - IV unresectable) is effective in our population, with emphasis on the outcomes of objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), toxicities and analysis of neutrophil / lymphocyte and platelet / lymphocyte relationships. **Results:** 52 patients met the inclusion criteria in the study, which were diagnosed from 2012 to 2018. ORR was 84.6%, with 50% of these showing complete response. The median PFS and OS were 35.3 (95% CI 27.28 - 43.78) and 52 months (95% CI 41.32 - 62.8), respectively. The toxicity assessment revealed adverse events in all patients, with 69.2% being grade 3 - 4. Achievement of ≥ 2 cycles of cisplatin (HR 3.57 [1.25 - 10.25] - p < 0.001), toxicities grade 3 - 4 (HR 0.27 [0.09 - 0.8] - p 0.02) and charlson's comorbidity scale (CCS) (HR 3.23 [1.26 - 8.29] - p < 0.001) were associated with the survival outcome. Regarding toxicities, the variables of prophylactic laser therapy (HR 0.48 [95% CI 0.27 - 0.86], p 0.001), platelet / lymphocyte ratio (HR 0.82 [CI 0.74 - 0.92], p < 0.01) and BMI (HR 0.27 [95% CI 0.09 - 0.76], p 0.01) showed significance in adjusted analysis. **Conclusion:** The treatment proved to be effective in our sample, with PFS and OS data close to that estimated by other larger studies, demonstrating a lower toxicity index compared to the literature; ≥ 2 cycles of cisplatin, toxicities 3 - 4 and ECC correlated with SG, while prophylactic laser therapy, platelet / lymphocyte ratio and BMI were associated with grade 3 - 4 toxicities.

Keywords: Head and neck cancer; toxicities; radiotherapy; chemotherapy; cisplatin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.	13
Figura 2 - Sobrevida livre de progressão na população geral.....	38
Figura 3 - Sobrevida global na população geral	39

APÊNDICES

Figura 1 - Sobrevida livre de progressão por cirurgia de resgate	92
Figura 2 - Sobrevida livre de progressão por ECC.....	92
Figura 3 - Sobrevida livre de progressão por estadió clínico	93
Figura 4 - Sobrevida livre de progressão por etilismo	93
Figura 5 - Sobrevida livre de progressão por idade.....	94
Figura 6 - Sobrevida livre de progressão por IMC	94
Figura 7 - Sobrevida livre de progressão por KPS	95
Figura 8 - Sobrevida livre de progressão por NRI	95
Figura 9 - Sobrevida livre de progressão por número de ciclos	96
Figura 10 - Sobrevida livre de progressão por perda de peso	96
Figura 11 - Sobrevida livre de progressão por sexo	97
Figura 12 - Sobrevida livre de progressão por sítio primário.....	97
Figura 13 - Sobrevida livre de progressão por tabagismo	98
Figura 14 - Sobrevida livre de progressão por tempo até tratamento.....	98
Figura 15 - Sobrevida livre de progressão po toxicidades.....	99
Figura 16 – Sobrevida global por cirurgia de resgate.....	100
Figura 17 – Sobrevida global.....	100
Figura 18 - Sobrevida global por estadió clínico.....	101
Figura 19 - Sobrevida global por etilismo	101
Figura 20 - Sobrevida global por idade	102
Figura 21 - Sobrevida global por IMC	102
Figura 22 - Sobrevida global por KPS	103
Figura 23 - Sobrevida global por NRI.....	103
Figura 24 - Sobrevida Global por NRI	104
Figura 25 - Sobrevida global por perda de peso	104

Figura 26 - Sobrevida global por sexo	105
Figura 27 - Sobrevida global por sítio primário	105
Figura 28 - Sobrevida global por tabagismo	106
Figura 29 - Sobrevida global por tratamento.....	106
Figura 30 - Sobrevida global por toxicidades.....	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Risco de disseminação nodal.....	17
Tabela 2 - Cronologia de avaliação de dados durante o tratamento.....	29
Tabela 3 - Cronologia de avaliação de dados durante o seguimento.....	29
Tabela 4 - Características demográficas.....	33
Tabela 5 - NLR e PLR da população geral.....	36
Tabela 6 - Dados relacionados ao tratamento.....	37
Tabela 7 - Comparações entre variáveis e sobrevida livre de progressão.....	39
Tabela 8 - Comparações entre variáveis e sobrevida livre de progressão por método de Wilcoxon	41
Tabela 9 - Comparações entre variáveis e sobrevida global	52
Tabela 10 - Comparações entre variáveis e sobrevida global por método de Wilcoxon	46
Tabela 11 - Toxicidades agudas	49
Tabela 12 - Toxicidades tardias.....	50
Tabela 13 - Estratificação de toxicidades grau 3 – 4 em algum momento	51
Tabela 14 - Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em algum momento	5357
Tabela 15 - Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em algum momento.....	54
Tabela 16 - Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em 1 momento	56
Tabela 17 - Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em ≥ 2 momentos	62
Tabela 18 - Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em 1 momento	57
Tabela 19 - Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em ≥ 2 momentos	39
Tabela 20 - Estratificação de toxicidades tardias	60
Tabela 21 - Relação de NLR e PLR com toxicidades tardias	62
Tabela 22 - Comparações quanto as toxicidades tardias	62
Tabela 23 - Comparação de toxicidades agudas de dados coletados e do RTOG 1016 (GILLISON, 2018).....	73
Tabela 24 - Comparação de toxicidades tardias de dados coletados e do RTOG 1016 (GILLISON, 2018).....	73

ANEXOS

Tabela 1 – Estadiamento TNM de cavidade oral – Categoria T	108
--	-----

Tabela 2 - Estadiamento TNM de orofaringe HPV positivo - Categoria T.....	108
Tabela 3 - Estadiamento TNM de orofaringe HPV negativo – Categoria T	109
Tabela 4 - Estadiamento TNM de laringe supraglótica – Categoria T.....	109
Tabela 5 - Estadiamento TNM de laringe glótica – Categoria T.....	110
Tabela 6- Estadiamento TNM de laringe subglótica – Categoria T	110
Tabela 7 - Estadiamento TNM de laringe hipofaringe – Categoria T	111
Tabela 8 - Estadiamento nodal clínico (exceto para tumores de orofaringe HPV positivo) ...	111
Tabela 9 - Estadiamento nodal patológico (exceto para tumores de orofaringe HPV positivo)	111
Tabela 10 - Estadiamento nodal clínico para tumores de orofaringe HPV positivo	112
Tabela 11 - Estadiamento nodal patológico para tumores de orofaringe HPV positivo	112
Tabela 12 - Estadiamento TNM para tumores de cabeça e pescoço – Categoria M	112

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Comission of Cancer
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CDDP	Cisplatina
CTCAE	Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute
DNA	Ácido dexosirribonucleico
EBV	Epstein-Barr vírus
ECC	Escala de Comorbidades de Charlson
ECR	Ensaio clínico randomizado
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUA	Estados Unidos da América
Gy	Gray
HCFMRP-USP	Hospital de Clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HPV	Papiloma Vírus Humano
HR	Hazart Ratio
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRN	Índice de risco nutricional
KPS	Escala de Performance de Karnofsky
NRL	Neutrophil-lymphocyte ratio
PD1	Proteína de morte celular programada 1
PLR	Platelet-lymphocyte ratio
QT	Quimioterapia
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RC	Resposta completa
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNE	Sonda nasoenteral
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Câncer de cabeça e pescoço	13
1.1.1 Epidemiologia.....	13
1.1.2 Etiopatogenia	14
1.1.3 Apresentação clínica e estadiamento	15
1.1.4 Tratamento.....	15
1.1.5 Escolha do tratamento adequado ao paciente	23
1.2 Razões de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos	24
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários	26
4 PACIENTES E MÉTODOS	27
4.1 Considerações éticas	27
4.2 Pacientes	27
4.2.1 Critérios de inclusão	27
4.2.2 Critérios de exclusão	27
4.2.3 Métodos de seleção.....	28
4.3 Desenho do estudo e Planejamento do Estudo.....	28
4.4 Características a serem avaliadas	30
4.5 Toxicidades avaliadas.....	30
4.6 Gerenciamento dos dados	31
4.7 Plano de análise estatística dos dados.....	31
4.8 Cálculo amostral.....	31
4.9 Análise crítica dos riscos e benefícios	32
4.9.1 Riscos	32
4.9.2 Benefícios	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Características demográficas	33
5.2 Dados relacionados ao tratamento.....	37
5.3 Taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global	50
5.4 Toxicidades.....	52

5.5 Relação entre características pessoais e do tratamento com toxicidades	51
6 DISCUSSÃO	64
6.1 Perfil demográfico	64
6.2 Características pré-tratamento	65
7.3 Dados relacionados ao tratamento	67
6.4 Desfechos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global	71
6.5 Toxicidades	74
6.6 Relação entre características pessoais e do tratamento com toxicidades	69
7 CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS	78
APÊNDICE	87
APÊNDICE A - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	87
APÊNDICE B - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	89
APÊNDICE C - CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	92
APÊNDICE D - CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL	100
ANEXOS	108
ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM SEGUNDO O AJCC 8ª EDIÇÃO (AMIN, 2017)	108

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de cabeça e pescoço

1.1.1 Epidemiologia

O termo Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) inclui grupo heterogêneo de tumores malignos do trato aerodigestivo superior, que podem ser subdivididos anatomicamente em provenientes de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, glândulas salivares e cavidade e seios paranasais. Dentre as histologias mais comuns, destaca-se o Carcinoma de Células Escamosas (CEC), responsável por 90% dos casos (DEVITA, 2018). Globalmente, o CCP é responsável por cerca de 888 mil casos e 460 mil mortes anualmente. Nos Estados Unidos (EUA), foram estimados 53260 novos casos de neoplasia de cavidade oral, laringe e faringe para o ano de 2020, correspondendo a 2,94% das neoplasias deste país (SIEGEL et al, 2020). No Brasil apresentam alta incidência, com 15190 novos casos de câncer de cavidade oral e 7650 de câncer de laringe segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o ano de 2020 – Figura 1 (INCA, 2020)

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Estatísticas de câncer (INCA, 2020)

Estas neoplasias são mais comuns no sexo masculino e a idade média ao diagnóstico é de 60 anos, com exceção dos sítios de nasofaringe e glândulas salivares, que acometem idades mais precoces. Afro-americanos possuem maior incidência do que outros grupos étnicos (ADJEI, 2018), provavelmente devido fatores nutricionais e a exposição mais precoce e frequente a hábitos de etilismo e tabagismo, relacionado a condições socioeconômicas (LEE, 1994).

1.1.2 Etiopatogenia

O CEC é o subtipo histológico mais frequente, presente em 90% dos casos, sendo o tempo e intensidade de exposição a hábitos como o tabagismo e etilismo capazes de aumentar significativamente o risco de desenvolver um câncer de cabeça e pescoço, estando relacionados a 75% dos casos (ADJEI, 2018). A manutenção destes hábitos pode comprometer o tratamento da doença, aumentar o risco de recidiva e propiciar o desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária (ERKAL, 2016). Estas consequências decorrem do fato do cigarro promover o chamado “campo de cancerização”, uma alteração do epitélio exposto a nicotina que o torna susceptível ao desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas e do efeito deletério sobre a eficácia do tratamento (ADJEI, 2018; ERKAL, 2016).

Apesar da incidência desses tumores ser maior em pacientes acima de 40 anos, o número de CCP em pacientes mais jovens tem aumentado, principalmente devido a exposição e alta prevalência de infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), que gera um quadro de infecção crônica da mucosa da orofaringe podendo causar mutações e/ou alterações epigenéticas nos chamados oncogenes e genes supressores tumorais. A sua infecção ocorre por via sexual (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018). Estudos recentes sugerem que até 70-80% dos casos de câncer de orofaringe da América do Norte e Europa estão relacionados ao HPV e que possuem melhor prognóstico do que aqueles induzidos exclusivamente por carcinógenos químicos (O'SULLIVAN, 2016). Outros fatores de risco incluem exposição prévia a radioterapia (RT); doença periodontal; imunossupressão crônica e dieta pobre em frutas e verduras (DEVITA, 2018).

O câncer de nasofaringe, apesar de ser descrito em conjunto com demais neoplasias de CCP, possui epidemiologia, fatores de risco, tratamento e prognósticos muito diferentes deste grupo. Ocorre com maior frequência em pacientes asiáticos e norte da China, em uma faixa etária anterior a 6ª década de vida (com até 20% dos pacientes tendo menos de 30 anos), sem relação com HPV, com forte associação com a exposição ao Epstein-Barr vírus (EBV) e com menor papel do tabagismo e/ou etilismo em sua carcinogênese. Diferente dos demais CCP, seu tratamento primário não inclui cirurgia, devido à alta morbidade e limitação em obter margens livres com este procedimento, sendo a RT o pilar do tratamento deste sítio, associado ou não a QT. Como esta entidade possui peculiaridades que a tornam tão diferentes dos demais CCP, optamos por não incluí-lo no atual estudo, haja vista que enquanto a realização de tratamento com o quimioterápico cisplatina 100mg/m² associado a RT pode ser um tratamento padrão para nasofaringe, nos demais sítios o mesmo seria realizado apenas em contexto de doença

irressecável (como tratamento definitivo) ou adjuvante (em pacientes com fatores de alto risco de recidiva), tornando difícil a comparação entre populações tão diferentes (ADJEI, 2018; SANTOS, 2019).

1.1.3 Apresentação clínica e estadiamento

Os sintomas clínicos relacionados ao CCP podem incluir uma variedade de sintomas obstrutivos de via aérea e/ou via digestiva a depender da localização anatômica do sítio primário, da existência de acometimento das cadeias linfonodais loco-regionais e da presença ou não de metástases à distância (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018).

Na doença localmente avançada pode ocorrer perda progressiva da patência das vias respiratória e digestiva podendo evoluir para insuficiência respiratória aguda, pneumonias aspirativas e caquexia progressiva. Além disso, edema, deformidades da face e pescoço, restrição de movimentação, dor, infecções e sangramentos da lesão principal e de massas tumorais linfonodais são sintomas frequentes (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018).

Para adequada classificação do estadio se faz necessário a realização de exames endoscópicos (Videolaringoscopia e Endoscopia Digestiva Alta) e de imagem (tomografias de face, pescoço e tórax), com objetivo de se determinar o tamanho, comprometimento nodal e a lesões a distância (AMIN, 2017).

A presença de metástases em órgãos distantes ocorre em aproximadamente 13 a 15% dos casos, sendo os sítios principais pulmão, ossos e menos frequentemente fígado e outras cadeias ganglionares além da cervical (DEVITA, 2018).

O estadiamento clínico utilizado para este grupo de neoplasias baseia-se na classificação do AJCC, 8ª edição. O estadiamento do tamanho (T) varia de acordo com o sítio primário da doença. O estadiamento linfonodal (N) é o mesmo para os tumores de CCP, exceção se faz para o câncer de orofaringe HPV positivo. A descrição do estadiamento de cada sítio de neoplasia está relatada nos anexos (AMIN, 2017).

1.1.4 Tratamento

1.1.4.1 Visão geral

O tratamento da neoplasia de CCP merece discussão multidisciplinar para julgamento de modo individualizado. A depender de sítio primário e estadio inicial pode ser discutido a

realização de cirurgia ou radioterapia em quadros precoces, os únicos tratamentos de caráter curativo. Além disso, caso haja fatores de risco após ressecção, deve-se julgar se há indicação de tratamento adjuvante com radioterapia associada ou não a quimioterapia (QT). Para tumores irressecáveis e com doença localizada, a realização de tratamento definitivo com radioterapia ou quimiorradioterapia (QRT) compõem as escolhas de tratamento. Em caso de doença metastática a distância, deve-se proceder com tratamento sistêmico baseado em QT citotóxica, anticorpo monoclonal ou imunoterapia, podendo ser realizadas combinações destas terapias (NCCN, 2020).

1.1.4.2 Critérios de ressecabilidade

Em caso de tumores ressecáveis, a realização de tratamento cirúrgico ou radioterápico deve ser discutida. Para tanto, se faz necessário que o paciente preencha critérios de ressecabilidade, não podendo apresentar as seguintes condições (YOUSEM, 2006): Estadiamento clínico cT4b, envolvimento arterial, envolvimento de fáscia pré-vertebral, extensão traqueal ou esofágica, invasão de cartilagem laríngea, envolvimento de gordura pré-epiglótica, invasão dural, infiltração de base de crânio, invasão penineural, invasão de órbita e invasão de plexo braquial.

1.1.4.3 Doença localizada não avançada (Estadio I-II)

Para CCP em estádios iniciais, isto é, I-II, há, em geral, equivalência entre tratamento cirúrgico e definitivo com radioterapia, devendo ser julgado riscos e benefícios de cada estratégia. Por exemplo, a realização de tratamento cirúrgico é mais rápida, afeta menor campo de tecido saudável adjacente e não possui efeitos tardios relacionados a radioterapia local. Em contrapartida, a radioterapia pode proporcionar resultados estéticos e funcionais melhores e evitar riscos cirúrgicos para pacientes com alto risco. A opção de que tratamento será realizado dependerá de uma discussão multidisciplinar e desejo do paciente. Caso a radioterapia seja o tratamento de escolha, a mesma deve ser realizada com dose de 66-70Gy para o tratamento do tumor primário (NCCN, 2020).

Dentre as exceções a equivalência entre cirurgia e radioterapia ocorre no câncer de cavidade oral, em que a opção de tratamento cirúrgico é favorecida em relação à radioterapia pelo menor risco de complicações a longo prazo, resultados cosméticos e desfechos em sobrevida (IYER, 2015).

Tumores com linfonodos clinicamente negativos, mas com risco de comprometimento linfonodal >15-20%, devem idealmente serem submetidos a um tratamento profilático da região cervical ipsilateral ao tumor. Além disso, tumores que comprometem a linha média, ou em topografias que possam ter drenagem bilateral (por exemplo, base de língua, palato mole, supraglote e hipofaringe), devem ser submetidos a tratamento profilático bilateral do pescoço. A incidência estimada de comprometimento linfonodal segue abaixo na tabela 1 (MENDEHALL, 1986). A realização de dissecação linfonodal ou de radioterapia profilática de região cervical são igualmente eficazes, com taxa de controle de doença de cerca de 90% (DEVITA, 2018), sendo a dose indicada da RT de 50Gy (ADJEI, 2018).

Tabela 1 - Risco de disseminação nodal

Risco	Doença nodal subclínica	Categoria T	Sítio primário
Baixo risco	<20%	T1	Assoalho da boca, língua oral, trígono retromolar, gengiva, palato duro e mucosa bucal
Risco intermediário	20-30%	T1	Palato mole, laringe supraglótica, hipofaringe e tonsila
		T2	Assoalho da boca, língua oral, trígono retromolar, gengiva, palato duro e mucosa bucal
Risco alto	>30%	T1-T4	Nasofaringe, seio piriforme e base de língua
		T2-T4	Palato mole, laringe supraglótica, hipofaringe e tonsila
		T3-T4	Assoalho da boca, língua oral, trígono retromolar, gengiva, palato duro e mucosa bucal

1.1.4.4 Tratamento adjuvante

A indicação de tratamento adjuvante baseia-se em achados patológicos que traduzem

maior risco de recidiva local ou à distância. A realização de tratamento trimodal de cirurgia seguido de RT e QT se baseia em dois principais estudos que avaliaram esta condição. Ambos realizaram uso de cisplatina, quimioterápico em debate no atual estudo, que se trata de uma medicação da classe dos alquilantes, capaz de gerar lesão na cadeia de DNA sem fase específica da replicação celular. O fármaco é administrado via endovenosa, possui metabolização plasmática não enzimática e excreção renal. Dentre as suas toxicidades, destaca-se nefrotoxicidade (28-36%), ototoxicidade (31%), mielossupressão (25-30%) e náuseas e vômitos (>90%) (CISPLATIN MONOGRAPH, 2019).

O Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9501 (COOPER, 2012) é um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, com 410 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço ressecados considerados de alto risco (margem comprometida, extravasamento capsular ou ≥ 2 linfonodos comprometidos), que foram submetidos a RT (60Gy) adjuvante e randomizados para cisplatina alta dose, 100mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da RT (isto é, D1, D22 e D43), radiossensibilizante. Em seguimento mediano de 10 anos, análise de subgrupo contendo apenas pacientes com margem comprometida e/ou extravasamento capsular encontrou ganho em Sobrevida Livre de Doença (SLD) de 12,3% vs 18,4% a favor do braço com QT, sem benefício em Sobrevida Global (SG).

O European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22931 (BERNIER, 2004), estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, com 167 pacientes portadores CCP ressecados com fatores de maior risco de recorrência (pT3-4, exceto T3N0 de laringe, T1-2N2-3 e aqueles com T1-2N0-1 e achados patológicos desfavoráveis - extravasamento capsular, margem comprometida, invasão perineural ou embolização vascular tumoral). Também foram incluídos pacientes com tumores de orofaringe ou cavidade oral com linfonodos em nível IV ou V. Os pacientes foram randomizados para RT (66Gy) vs RT (66Gy) + cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43. Em seguimento mediano de 60 meses, houve benefício significativo em SLD, 36% vs 47%, e de SG, 40% vs 53%, a favor de QT. Uma metanálise desses 2 estudos mostrou que pacientes com extravasamento capsular e margem comprometida possuem benefício significativo em SG com tratamento combinado (Hazard Ratio [HR] 0,702), enquanto múltiplos linfonodos envolvidos não apresentaram benefício¹³. Para pacientes com os outros critérios de inclusão do EORTC 22931, deve-se ponderar em se realizar ou não uso de QT, mas por tais critérios proporcionarem chance de recidiva local acima de 20%, está indicado ao menos a realização de tratamento adjuvante com RT nas doses acima descritas (NCCN, 2020; ADJEL, 2018).

1.1.4.5 Doença localizada avançada ressecável (Estadio III-IV)

Para tumores localmente avançados o tratamento baseia-se em ressecção cirúrgica seguido de tratamento adjuvante ou RT + QT definitivos. Conforme descrito no tópico de terapia adjuvante, os critérios patológicos que predizem maior risco de recidiva traduzem benefício na realização de tratamento com RT associado ou não a cisplatina alta dose após a cirurgia. Apesar de margem comprometida e extravasamento capsular não ocorrerem em todos os pacientes, o que configuraria a indicação de QT adjuvante associada à RT, os demais critérios de alto risco (pT3-4, exceto T3N0 de laringe, T1-2N2-3 e aqueles com T1-2N0-1 com invasão perineural ou embolização vascular tumoral) incluem todos os pacientes de estadio III-IV, sendo indicado a realização de ao menos RT adjuvante para estes pacientes (ADJEI, 2018; SANTOS, 2019).

Ainda que o paciente apresente doença ressecável, o tratamento com RT + QT definitivo é uma opção para realização de preservação anatômica, com intuito de manter a funcionalidade do órgão comprometido. Devendo ser discutido de modo multidisciplinar sobre a melhor opção de tratamento (DEVITA, 2018).

Preservação de órgão possui estudos mais consolidados em câncer de laringe. Em estudo do grupo Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (WOLF, 1991), 332 pacientes foram randomizados para QT de indução (tratamento que precede radioterapia ou cirurgia) com 5FU e cisplatina por 3 ciclos seguidos de tratamento definitivo (ressecção cirúrgica seguida de RT [66Gy - 76Gy] ou RT [66Gy - 76Gy] isolada), sendo vista taxa de preservação de órgão em 2 anos de 65% no grupo da RT isolada, sem prejuízo de sobrevida global. Em segundo estudo, EORTC 24891 (LEFEBVRE, 2012), 194 portadores de câncer de laringe foram randomizados para QT de indução com 5- Fluorouracil (5FU) e cisplatina por 3 ciclos seguidos de tratamento definitivo (ressecção cirúrgica seguida de RT [50Gy] ou RT [70 Gy] isolada), sem prejuízo em SG no grupo sem abordagem cirúrgica, com preservação de laringe em 8,7% deste grupo em 10 anos, o que representa 62,5% dos sobreviventes em 10 anos. Apesar dos estudos citados colocarem o tratamento de indução como parte da preservação de órgão, o estudo de fase III RTOG 9111 (FORASTIERE, 2013) comparou em pacientes portadores de câncer de laringe a realização de QT de indução com 5FU e cisplatina seguido de RT (70Gy) vs RT (70Gy) associado à cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43 vs RT (70Gy) isolada. Não houve diferença em SG, com maior chance de preservação de órgão no grupo de tratamento concomitante em relação à indução (81,7% vs 67,5%). Dessa forma, em caso de indicação de preservação de órgão, não se faz necessário realizar tratamento de indução de

modo padrão, sendo o tratamento com RT + QT concomitante a abordagem de escolha.

1.1.4.6 Doença localmente avançada irreseccável ou inoperável

1.1.4.6.1 Quimioterapia citotóxica associada a RT

Para pacientes com tumores considerados irreseccáveis ou aqueles sem condições clínicas adequadas para a cirurgia, a opção de tratamento é a combinação de RT + QT; dispondo de poucos estudos na literatura comparando de modo adequado a eficácia dos diferentes esquemas de radiação e quimioterápicos radiossensibilizantes. O esquema com RT (70Gy em 35 frações) e cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43 é o preferido, devido à eficácia (ADJEI, 2018; SANTOS, 2019).

Estudo de fase III com 295 pacientes portadores CCP irreseccáveis, randomizou pacientes para RT (70Gy) vs RT (70Gy) + QT (cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43), sendo observado ganho de SG em 3 anos a favor do tratamento combinado (23% vs 37%). Apesar de aumento de SG, observa-se aumento de toxicidade grau ≥ 3 (52% vs 89%) (ADELSTEIN, 2013). A toxicidade relacionada ao uso de cisplatina foi bem ilustrada no estudo RTOG 9111 (FORASTIERE, 2013) já previamente citado. Neste estudo o tratamento combinado conferiu toxicidade grau ≥ 3 em 77% vs 47% do grupo submetido a radioterapia exclusiva, sendo as mais frequentes as toxicidades hematológicas (47% vs 3%), mucosite (43% vs 24%), náuseas ou vômitos (20% vs 0%) e renal (4% vs 0%). Apenas 70% dos pacientes randomizados para tratamento combinado concomitante concluíram as 3 doses de QT prevista, com cerca de 7% tendo realizado apenas 1 ciclo do tratamento. Toxicidade similar foi vista no estudo RTOG 1016 (GILLISON, 2018), que avaliou pacientes com câncer de orofaringe HPV positivos e localmente avançados, com 81,7% de toxicidades grau ≥ 3 no grupo submetido a RT + cisplatina alta dose, com destaque para neutropenia (15,3%), mucosite (41,5%), náuseas (19,1%), desidratação (15,3%) e renal (3,3%).

Apesar dos estudos no geral incluírem a realização de 3 ciclos de cisplatina 100mg/m² concomitantes com RT (70 Gy) como tratamento definitivo, o quão necessário é a realização de 3 ciclos ainda não está clara. No estudo RTOG 0129 (NGUYEN-TAN, 2014) foi comparada a realização de RT 70Gy em 35 frações durante 7 semanas vs RT 72 Gy em 42 frações ao longo de 6 semanas, com cisplatina 100mg/m² sendo realizada em 3 ciclos no primeiro esquema e por 2 ciclos no segundo. Não foi observada diferença em SG, SLP e controle local entre os dois grupos. Análise secundárias revelam que apenas quem recebeu apenas 1 ciclo de QT apresentou

pior desfecho em relação a 2 ou 3 ciclos.

Alternativas ao uso de cisplatina 100mg/m² foram criadas tentando-se evitar a toxicidade relacionada a este esquema. A realização de cisplatina 30-40mg/m² de modo semanal foi avaliada em estudo de fase III (NORONHA, 2017), com pior controle local em 2 anos comparado com esquema a cada 3 semanas (58,5% vs 73,1%), mas sem diferença significativa em SG.

Para pacientes não candidatos a cisplatina, isto é, pacientes com histórico de hipersensibilidade a droga, disfunção renal ou ototoxicidade prévias a realização de carboplatina, e cetuximabe são opções. Estudo de fase III comparou RT 70Gy em 35 frações isolada ou em combinação com carboplatina 70mg/m² no D1 e 5-FU 600mg/m²/dia entre D1-D4 a cada 21 dias por 3 ciclos. Houve benefício a favor do tratamento combinado em SG, SLP e controle local, com resultados em 5 anos de 22% vs 16%, 27% vs 15%, e 48% vs 25%, respectivamente (DENIS, 2004). O uso de carboplatina semanal monodroga ou em combinação com paclitaxel são opções possíveis (HADDAD, 2009; POSNER, 2019), mas menos utilizadas na prática por resultados inferiores, apesar de não haver estudos com comparação direta com cisplatina.

1.1.4.6.2 Terapia anti-EGFR associada a RT

O receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) está superexpresso na maioria dos CCP, e a redução de sua expressão está diretamente relacionada ao prognóstico. O cetuximabe, um anticorpo monoclonal quimérico, imunoglobulina G subclasse 1 (IgG 1), se liga ao receptor EGFR bloqueando o estímulo de carcinogênese desta via e possui papel no tratamento da doença irresssecável, como agente radiosensibilizante, e no cenário paliativo. Possui administração endovenosa, e por se tratar de um anticorpo monoclonal quimérico, possui risco de reações alérgicas em 13-21%, em geral na primeira administração. Entre os demais efeitos adversos, destacam-se astenia (48%), febre (27-30%), diarreia (25-39%), distúrbios eletrolíticos (3-55%) e alterações cutâneas, sendo o mais comum o rash acneiforme (76-90%) (CETUXIMABE MONOGRAPH, 2013).

Cetuximabe foi avaliado em estudo de Bonner et al (BONNER, 2006), com 424 pacientes portadores de câncer de orofaringe, hipofaringe ou laringe, localmente avançados, que foram randomizados para RT (50-54 Gy para N0 e 60Gy para N+) vs RT associado a cetuximabe semanal (dose de ataque de 400mg, seguido de 250mg/semana), com ganho em controle local de 14,9 meses vs 24,4 meses, SG mediana de 29,3 meses vs 49 meses (HR 0,74

p 0,03) e SLP mediana de 12,4 meses vs 17,1 meses. Apesar do benefício da terapia anti-EGFR, não houve comparação neste estudo entre esta terapia e o uso de cisplatina radiosensibilizante.

No estudo De-ESCALaTE (MEHANNA, 2018) 334 pacientes com CEC de orofaringe localmente avançado, HPV + e com baixa carga tabágica (< 10 maços/ano) ou não tabagistas, foram randomizadas para RT (70Gy) associada à cisplatina (100mg/m² D1, D22 ou D43) ou a cetuximabe (400mg/m² em dose de ataque, seguido de 250mg/m² semanal). Cetuximabe se mostrou inferior em SG e SLP, 98% vs 89% e 6% vs 16%, respectivamente. Outro estudo que também comparou tais esquemas em população similar foi o RTOG 1016 (GILLISON, 2018), com a diferença de ter sido feito apenas 2 ciclos de QT no braço da Cisplatina. Assim como no estudo anterior, SG e SLP foram inferiores com terapia anti-EGFR, 78% vs 85% e 67% vs 78%, respectivamente.

Dessa forma, apesar de tais estudos revelarem possibilidade de uso da terapia anti-EGFR, com superioridade de seu uso comparado com RT isolada o uso de cisplatina ainda é o tratamento padrão por ter evidências mais consolidadas e alguns estudos comparativos revelando sua maior eficácia, devendo o cetuximabe ser reservado para pacientes com contra-indicação ao uso de platina (ADJEL, 2018; SANTOS, 2019).

1.1.4.7 Doença metastática

No cenário de doença paliativa, estima-se uma SG mediana de 6-12 meses com tratamento quimioterápico (, com dados de estudos recente chegando a valores de 13-14 meses com tratamento baseado em imunoterapia.

Por muitas décadas o tratamento paliativo era baseado exclusivamente em agentes quimioterápicos citotóxicos, em que combinações destas drogas promovem aumento de SLP e taxa de resposta, mas sem aumento de SG. Em 2008, conforme visto no estudo EXTREME (VERMORKEN, 2008), em que 664 portadores de CCP foram randomizados para receber o esquema de quimioterápico associado ou não ao uso de terapia com cetuximabe, um novo tratamento padrão foi estabelecido. O esquema é baseado na associação de cisplatina 100mg/m² ou carboplatina AUC 5 com fluorouracil 1000mg/m² D1-4, ambos a cada 21 dias, e cetuximabe 400mg/m² no D1 (dose inicial de 400mg/m², com posteriores doses semanais de 250mg/m²), por 6 ciclos, seguido de manutenção do cetuximabe até progressão de doença ou intolerância. O uso de terapia anti-EGFR proporcionou ganho de SLP, de 3,3 meses vs 5,6 meses, e SG, de 7,4 meses vs 10,1 meses.

Novo hiato sem ganhos perdurou por 11 anos, com publicações em 2019 revelando a

possibilidade de substituição do esquema EXTREME pelo chamado TPEx (GUIGAY, 2019), que substitui o fluorouracil infusional por docetaxel 75mg/m² no D1 associado a cisplatina 75mg/m² D1, a cada 21 dias, e cetuximabe 400mg/m² no D1 (dose inicial de 400mg/m², com posteriores doses semanais de 250mg/m²), por 4 ciclos, seguido de manutenção do cetuximabe até progressão de doença ou intolerância. Este esquema não se provou superior ao EXTREME em SG ou SLP, entretanto, se mostrou menos tóxico, com maior adesão dos pacientes e sem necessidade de terapia infusional.

Ainda em 2019 foi publicado o KEYNOTE – 048 (BURTNESS, 2019.), responsável pela inclusão de pembrolizumabe (imunoterapia anti-Proteína de morte celular programada 1 [anti-PD1]) na primeira linha paliativa. Trata-se de um estudo que comparou o tratamento padrão EXTREME com pembrolizumabe monodroga 200mg a cada 21 dias por 35 ciclos ou pembrolizumabe 200mg no D1 associado a cisplatina 100mg/m² ou carboplatina AUC 5 e fluorouracil 1000mg/m² D1 – D4 a cada 21 dias, por 6 ciclos, seguidos de manutenção de pembrolizumabe até 35 ciclos. O estudo mostrou superioridade da combinação de imunoterapia e terapia citotóxica em relação ao EXTREME na população como um todo em SG, 13 meses vs 10,7 meses, e em todos os subgrupos avaliados por expressão de PDL1. Pembrolizumabe monodroga foi não inferior ao EXTREME na população total e superior a ele nas populações com expressão de PDL1 $\geq 1\%$, 10,3 meses vs 12,3 meses, com melhor perfil de tolerância. Não há ganho em SLP com uso de imunoterapia monodroga ou combinação.

Em segunda linha, o tratamento pode ser realizado com combinações de agentes ou monoterapia. Entre as opções de drogas têm-se: cisplatina, carboplatina, paclitaxel, docetaxel, fluorouracil, capecitabina, cetuximabe e metotrexato, que podem ser usadas de modo isoladas ou com algumas possíveis combinações^{1,4,6}. Pembrolizumabe e nivolumabe (COHEN, 2019; FERRIS, 2016), ambas imunoterapias anti-PD1 também devem ser consideradas em segunda linha caso não tenham sido usadas em tratamento inicial, com estudos revelando ganho em SLP e SG em relação ao tratamento citotóxico.

1.1.5 Escolha do tratamento adequado ao paciente

Habitualmente a escolha em se realizar um tratamento oncológico ou outro baseia-se nas características clínicas da doença e do paciente. Muitos tratamentos podem proporcionar aos pacientes alto risco de toxicidade, como descritos em estudos de cisplatina alta dose em que o índice de toxicidade grau 3 pode se aproximar de 90%, e determinar se o paciente está apto ou não para o tratamento não é uma escolha fácil.

A avaliação de performance pelas escalas de Karnofsky e/ou ECOG é útil para estimar a funcionalidade do paciente pré-tratamento, o que pode predizer sua tolerabilidade ao tratamento. Outras escalas de performance mais completas também podem ser aplicadas, tais como as escalas de comorbidades de Charlson, a Kaplan-Feinstein e a ACE-27, que já foram estudadas e mostraram ter correlação com o desfecho de sobrevida (RIBEIRO, 2000; PICIRILO, 2002; CHAN, 2005; HALL, 2009; PICCIRILLO, 2009). As escalas de Performance de Karnofsky e de Comorbidades de Charlson estão descritas em anexos.

1.2 Razões de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos

Os índices hematimétricos pré-tratamento derivados das razões de neutrófilos/linfócitos (NLR) ou plaquetas/linfócitos (PLR) já foram associados ao prognóstico de diferentes patologias, tanto benignas como sepse (HUANG, 2020), doenças cardiovasculares (DONG, 2018) e síndrome metabólica (LIU, 2019), quanto às neoplasias (LI, 2018; TEMPLETON, 2014). De uma forma geral, valores elevados se correlacionam com piores desfechos em pacientes oncológicos, já havendo estudos inclusive em portadores de CCP (KANO, 2017; MASCARELLA, 2017; YU, 2018; BOJAXHIU, 2018; BARDASH, 2019). Em revisões sistemáticas no cenário de CCP, Takenaka et al encontraram pior SG (HR 1.69; $p < .001$) e SLP (HR 1.88; $p = .006$) para altos índices de NLR, e pior SG (HR 1.85; $p < 0.00001$) e SLP (HR 1.57; $p < 0.0001$) para valores altos de PLR.

Além disso, já foram avaliadas relações entre NLR e PLR com toxicidades. Bojaxhiu et al em uma análise retrospectiva de 186 pacientes concluíram não haver valor preditivo do NLR e/ou PLR com eventos adversos. Assim como Mikoshiba et al em análise retrospectiva de 54 pacientes também não verificou relação entre NLR ou PLR com toxicidades. Ainda assim, são análises retrospectivas pequenas e mais estudos são necessários para avaliar o valor preditivo destes índices para toxicidades.

2 JUSTIFICATIVA

Pacientes portadores de CCP irressecáveis ou localmente avançado (estadio III ou IV sem metástases a distância) apresentam prognóstico reservado, sendo menos favorável quando não passíveis de ressecção, seja por irressecabilidade ou por limitação clínica a cirurgia. O emprego de tratamento definitivo com RT + QT é o tratamento standart neste cenário, com várias possibilidades de esquemas de RT e opções de QT, sendo a cisplatina 100mg/m² o agente de escolha na atualidade, com taxas descritas de SG em 3 anos de 37% e os melhores resultados para controle locorregional da doença (COOPER, 2012). Entretanto, apresenta alta toxicidade podendo alcançar em 89% dos pacientes tratados apresentando alguma toxicidade de grau 3. Além da toxicidade aguda (durante o tratamento), destacam-se também as toxicidades capazes de limitar as funções órgão-relacionadas de forma crônica/permanente, como por exemplo: neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocasionando prejuízos nas rotinas de vida, de convívio social e de trabalho destes pacientes (BERNIER, 2004; BERNIER, 2005; COOPER, 2012).

Considerando que junto ao Serviço de Oncologia Clínica o número de casos novos de pacientes com CCP representa um dos 4 maiores ambulatorios do nosso serviço; que a maioria dos pacientes apresenta doença localmente avançada e irressecável; que nosso protocolo preconiza o tratamento com maior taxa de controle local para tratamento definitivo contendo a associação de cisplatina 100mg/m² (D1,D22,D43) associado a RT (70Gy); também, que os critérios para contraindicação ao uso da cisplatina 100mg/m² advêm das publicações internacionais, onde os sujeitos incluídos nos estudos apresentam características genéticas e sócio-econômico-culturais, dentre outras, extremamente diversas das da população brasileira tratada no Sistema Único de Saúde; considerando também que os critérios de contraindicação a cisplatina 100mg/m² restringem-se a performance status, clearance de creatinina e outros aspectos subjetivos relacionados a experiência profissional do oncologista clínico; justifica-se na literatura a busca de critérios objetivos e instrumentos capazes predizer menor tolerabilidade ao tratamento e um maior risco de toxicidade. Estes resultados podem ter aplicação na prática clínica, possibilitando nestes pacientes de maior risco de complicações que as medidas de suporte, monitoramento de eventos e consultas médicas sejam otimizadas e também que possa ser considerada a substituição da cisplatina 100mg/m² por outro agente radiosensibilizante.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Análise da eficácia e toxicidades da cisplatina radiosensibilizante de alta dose em pacientes com Carcinoma Epidermóide de Cabeça e pescoço irresssecáveis.

3.2 Objetivos secundários

Caracterizar informações referentes a epidemiologia da população incluída no estudo;

Analisar o tratamento proposto quanto ao fato de ter sido realizado em sua totalidade ou ser interrompido;

Avaliar a resposta ao tratamento segundo critérios do Response evaluation criteria in solid tumors – RECIST (EISENHAUER, 2009), sobrevida livre de progressão e sobrevida global e analisar o valor preditivo do NLR e PLR e de outras características clínicas e do tratamento com tais desfechos;

Avaliar o perfil de toxicidade obtido em nossa população;

Analisar o valor preditivo do NLR e PLR e de outras características clínicas e do tratamento com o seu desenvolvimento;

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

O projeto foi submetido para análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), sob o número 20696619.6.0000.5440. Por tratar-se de projeto em que será feita a análise de dados administrativos de obtenção compulsória pela Instituição, com análise retrospectiva, com revisão de prontuários e sem que o paciente seja submetido à alguma intervenção, foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todas as normas de Boas Práticas em Pesquisa Clínica serão seguidas, garantindo o sigilo e a privacidade dos dados coletados, que serão utilizados apenas com os fins de pesquisa e geração de conhecimento. Solicitação de dispensa do TCLE em Apêndice (Apêndice).

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes atendidos no ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão preto (USP- RP), portadores de CPC estadio III-IV irressecáveis, submetidos a tratamento definitivo com RT + QT (cisplatina 100mg/m²), submetidos a pelo menos um ciclo de quimioterapia;

Idade ≥ 18 anos;

Performance de Karnofsky (KPS) ≥ 60 ;

Histologia de Carcinoma Espinocelular;

Ausência de tratamento quimioterápico, imunoterápico ou radioterápico prévio;

Valores adequados de parâmetros hematológicos (hemoglobina ≥ 9 g/dl; neutrófilos $> 1500/\mu\text{L}$ e/ou plaquetas $> 100000 \mu\text{L}$);

Funções hepática e renal adequadas, com clearance de 24 horas $\geq 60\text{ml/min./1,73 m}^2$.

4.2.2 Critérios de exclusão

Câncer de Cabeça e Pescoço não operados por recusa do paciente a cirurgia ou submetidos a tratamento definitivo, com intuito de preservação de órgão;

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna sincrônica ou neoplasia maligna previamente tratada, exceto pele não melanoma;

Sítio primário de nasofaringe ou glândulas salivares.

4.2.3 Métodos de seleção

A amostra dos pacientes foi obtida por conveniência a partir do universo de pacientes com CCP atendidos no com informações disponíveis no banco de dados do HCFMRP-USP, bem como nos arquivos do Serviço de Patologia e Radioterapia deste hospital. A coleta ocorreu por meio de informações contidas no prontuário médico.

Para obtenção de resultados com nível de confiança de 90% e erro amostral de 5%, fora calculado uma amostra populacional de no mínimo 51 pacientes, baseado na quantidade anual estimada de pacientes novos e em acompanhamento no ambulatório que seriam possivelmente candidatos a inclusão na pesquisa.

Para obtenção dos pacientes a serem filtrados para inclusão foi obtido o banco de pacientes em acompanhamento no ambulatório de oncologia clínica entres os anos de 2015 a 2018, e este banco de dados foi cruzado com um banco da farmácia de quimioterapia de pacientes que receberam cisplatina na dose de 100mg/m². Após essa seleção inicial, foram incluídos no estudo os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão, e que não apresentem nenhum dos critérios de exclusão descritos acima. Apesar da estimativa inicial de se obter o número de pacientes calculados no período de 2015 a 2018, a avaliação restrita a este período não foi o bastante, havendo recrutamento de apenas 74,5% do alvo, tendo sido ampliado a pesquisa entre os anos de 2012 a 2018.

4.3 Desenho do estudo e Planejamento do Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo coorte, com coleta de dados longitudinal. A coleta de dados ocorreu a partir de prontuário eletrônico e físico, e incluem dados pessoais, características clínicas, dados relacionados ao tratamento e suas as toxicidades e desfechos do tratamento, conforme descritos nos objetivos do estudo. As características e as toxicidades avaliadas estão descritas abaixo, em seus respectivos tópicos. O momento em que cada dado foi avaliado está descrito nas tabelas 2 e 3 abaixo, entretanto, em caso de intercorrências, avaliações mais precoces fora dos momentos previamente previstos podem ter sido realizadas.

Tabela 2 - Cronologia de avaliação de dados durante o tratamento

	Avaliação durante o Tratamento			Consulta após término de tratamento	Reavaliação clínica-radiológica após término de tratamento
Dias planejados	Pré-D1	Pré-D22	Pré-D43	3 semanas após D43	6-8 semanas após término de tratamento
Consultas	X	X	X	X	X
Clearance de Creatinina	X				
Hemograma	X	X	X	X	X
Bioquímica básica*	X	X	X	X	X
Albumina	X				
Avaliação clínica	X	X	X	X	X
Avaliação radiológica	X				X
Avaliação de toxicidades	X	X	X	X	X

* creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio iônico, magnésio, bilirrubinas, transaminases

Tabela 3 - Cronologia de avaliação de dados durante o seguimento

	Reavaliação clínica-radiológica após término de tratamento							
Datas planejadas	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
Consultas	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematologia	X	X	X	X	X	X	X	X
Bioquímica básica*	X	X	X	X	X	X	X	X
Avaliação clínica	X	X	X	X	X	X	X	X

Avaliação radiológica		X		X		X		X
Avaliação de toxicidades	X	X	X	X	X	X	X	X

* creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio iônico, magnésio, bilirrubinas, transaminases

4.4 Características a serem avaliadas

Foi feita uma pré definição de características epidemiológicas, patológicas, clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento que poderiam estar associadas a maior toxicidade relacionado ao tratamento definitivo com QT + RT.

- Epidemiológicas: Idade, sexo, raça, etilismo atual ou prévio, tabagismo atual ou prévio, suporte social (por meio avaliações de equipe de serviço social).
- Patológicas: Grau de diferenciação do tumor e imunohistoquímica para Herpes Vírus.
- Clínicas: Estadiamento clínico, peso, IMC, porcentagem de perda ponderal nos últimos 6 meses, porcentagem de perda ponderal entre início de acompanhamento com oncologia e início de tratamento, uso de sonda nasoenteral (SNE), performance status e comorbidades (por meio da escala de comorbidades de Charlson [consideradas para cálculo as comorbidades presentes no ano que precedia o diagnóstico]).
- Laboratoriais: Funções renal e hepática, valor de hemoglobina pré-tratamento, albumina, cálcio iônico e relações neutrófilo/linfócitos (NLR) e plaquetas/linfócitos (PLR).
- Relacionadas ao tratamento: Intervalo entre início de acompanhamento e tratamento, tempo de tratamento, dose e fracionamento de radioterapia, conclusão de tratamento previsto, resposta ao tratamento, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

4.5 Toxicidades avaliadas

A avaliação de toxicidade ocorreu exclusivamente com revisão de prontuário, tendo sido graduada conforme a classificação do Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute 5.0 (CTCAE 5.0 - U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017). De acordo com esses critérios, evento grau 1 indica toxicidade leve, grau 2 moderada, grau 3 severa e grau 4 eventos ameaçadores à vida.

As toxicidades avaliadas para este estudo incluem: Injúria renal aguda, aumento de creatinina, hepatotoxicidade, anemia com necessidade de transfusão, neutropenia grau ≥ 2 ,

plaquetopenia ≥ 2 , mucosite, radiodermite, náuseas, vômitos, diarreia, astenia, complicações infecciosas, neuropatia, perda ponderal, inapetência, xerostomia, dor, disfagia, disfonia e outras toxicidades que justificassem o atraso ou interrupção do tratamento.

4.6 Gerenciamento dos dados

As informações foram coletadas com instrumentos de coleta de dados, em arquivo eletrônico, por meio do software de base de dados cujo acesso é restrito aos pesquisadores participantes.

4.7 Plano de análise estatística dos dados

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas). Para analisar a relação das variáveis de interesse com a toxicidade e consequentemente, estimar os riscos relativos (RR) foi utilizado o modelo de regressão Poisson com variância robusta (ZOU, 2004) com função de ligação logarítmica, bruto e ajustado. Para o modelo ajustado foram consideradas as variáveis com valor-p abaixo de 0,20 no modelo bruto.

A fim de relacionar o tempo de sobrevida com variáveis qualitativas, foram construídas curvas de Kaplan-Meier para as variáveis em estudo e para verificar se existem evidências de diferenças entre as curvas foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para relacionar o tempo de sobrevida com variáveis de interesse, foi proposto o modelo de riscos proporcionais de Cox (LEE, 2003). Este modelo calcula o Hazard Ratio (HR) que fornece o quanto uma categoria tem de risco de vir a óbito (por exemplo) em relação à outra. Para o modelo ajustado foram consideradas as variáveis com valor-p de 0,20 ou menos no modelo bruto.

Todos os gráficos apresentados foram feitos com o auxílio do software R, versão 4.0.0 e as análises, através do SAS 9.4. Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

4.8 Cálculo amostral

Baseado no número de casos novos de pacientes atendidos por ano no ambulatório de oncologia do HCRP com características que a princípio preenchem critérios para inclusão neste

estudo, foi obtido um valor de cálculo amostral de 51 pacientes, considerando erro amostral de 5% e nível de confiança de 90%.

4.9 Análise crítica dos riscos e benefícios

4.9.1 Riscos

Os resultados obtidos serão publicados somente em revistas científicas, e não serão divulgados dados individuais, mas o conjunto de informações coletadas. Não houve nenhuma intervenção junto ao paciente, apenas coleta de dados do prontuário médico e do banco de dados do HCRP. Ou seja, não foi realizada nenhuma coleta de material biológico e não foi administrado nenhum medicamento.

4.9.2 Benefícios

Como trata-se de uma análise retrospectiva, os pacientes diretamente envolvidos no estudo não terão nenhum benefício; entretanto a partir dos resultados deste trabalho, futuros pacientes com diagnóstico de CEC estadio III e IV irressecáveis e sem metástases a distância poderão se beneficiar da eventual aplicação clínica destes resultados, possibilitando que nestes pacientes de maior risco de complicações medidas de suporte, monitoramento de eventos e consultas médicas sejam otimizadas , podendo também ser considerada a substituição da cisplatina 100mg/m² por outro agente radiosensibilizante.

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas

Entre os anos de 2012 a 2018 foram identificados 52 pacientes com CCP submetidos a tratamento definitivo que cumpriram todos os critérios de participação do estudo. A idade média dos pacientes era 53 anos, com predomínio do sexo masculino (90,4%), de tabagistas ou ex-tabagistas (84,7%), etilistas ou ex-etilistas (90,4%) e de sítio primário de orofaringe (59,6%). Para tumores de orofaringe 19,4% tiveram imunohistoquímica positiva para HPV, 42% foram negativos e 38,7% não foram testados.

Apesar da inclusão de estadios III irressecáveis, este grupo representou apenas 11,5%, com estadios IVA e IVB respondendo por 55,8% e 32,7%, respectivamente. Perda ponderal >5% do peso corporal precedendo o diagnóstico e durante o intervalo entre início de acompanhamento com oncologia e tratamento ocorreu em até 50% e 15,3% dos casos, respectivamente. Com relação a avaliação de performance pela escala de Karnofski, 72% possuíam classificação de 90 ou 100. As demais características da população estão descritas na tabela 4 abaixo.

As relações laboratoriais de NLR e PLR tiveram média, mediana e desvio padrão aferidos e estão descritos na tabela 5.

Tabela 4 - Características demográficas

Característica	N: 52
Idade – número (%)	
Média (variação) – anos	53 (31 – 70)
<60 anos	42 (80,77%)
≥60 anos	10 (19,23%)
Sexo – número (%)	
Masculino	47 (90,4%)
Feminino	5 (9,6%)
Cor – número (%)	
Branco	41 (78,8%)
Pardo	6 (11,5%)
Negro	5 (9,6%)

Tabagista – número (%)	
Ativo	24 (46,2%)
Ex-tabagista	20 (38,46%)
Nunca fumou	8 (15,4%)
Carga tabágica (variação) – maços/ano	45 (7-100)
Etilista – número (%)	
Ativo	13 (25%)
Ex-etilista	34 (65,4%)
Nunca bebeu	5 (9,6%)
Sítio primário – número (%)	
Cavidade oral	5 (9,6%)
Orofaringe	31 (59,6%)
Laringe	4 (7,7%)
Hipofaringe	4 (7,7%)
Cavidade nasal e seios	5 (9,6%)
Primário oculto	3 (5,8%)
Grau histológico	
1	6 (11,5%)
2	31 (59,6%)
3	7 (13,5%)
Não descrito	8 (15,4%)
Imunohistoquímica para HPV/p16 nos tumores de orofaringe	
Positiva	6 (19,4%)
Negativa	13 (42%)
Desconhecido	12 (38,7%)
Categoria T – número (%)	
Tx	3 (5,77%)
1	0
2	3 (5,77%)
3	9 (17,31%)
4 ^a	24 (46,15%)

4b	13 (25%)
Categoria N – número (%)	
N0	11 (21,2%)
N1	3 (5,8%)
N2a	14 (26,9%)
N2b	10 (19,2%)
N2c	6 (11,5%)
N3a	6 (11,5%)
N3b	2 (3,8%)
Estadio	
III	6 (11,5%)
IVA	29 (55,8%)
IVB	17 (32,7%)
IMC (Kg/m²) – número (%)	
Média	23,62
<18,5	8 (15,4)
18,5 – 24,9	28 (53,9)
>24,9	16 (30,8)
Índice de risco nutricional (IRN)	
≥97,6	19 (36,5%)
83,5 – 97,5	5 (9,6%)
<83,5	1 (1,9%)
Desconhecido	27 (51,9%)
Perda ponderal nos últimos 6 meses antes do diagnóstico	
0 – 5%	26 (50%)
5,1 – 10%	11 (21,2%)
>10%	15 (28,8%)
Perda ponderal aguardando tratamento – número (%)	
0 – 5%	2 (3,8%)
5,1 – 10%	6 (11,5%)
>10%	2 (3,8%)
Uso de sonda nasoenteral	

Sim	5 (9,6%)
Não	47 (90,4%)
KPS	
70 – 80	15 (28,8%)
90 – 100	37 (71,2%)
Escala de comorbidade de Charlson – número (%)	
Média	1,15
0	18 (34,6%)
1 – 2	30 (57,7%)
≥3	4 (7,7%)
Clearance de creatinina (ml/min)	
Média (variação)	94,7 (62,7 – 138,9)
Hemoglobina (g/dl)	
Média	13,2 (9,7 -16)
<12,5	32 (61,54)
≥12,5	20 (38,46)
Albumina	
<3,5	3 (5,8%)
≥3,5	22 (42,30%)
Desconhecido	27 (51,9%)
Cálcio iônico	
<1,12 (LIN local)	22 (42,3%)
1,12 – 1,32	12 (23%)
>1,32 (LSN local)	0
Desconhecido	18 (34,6%)

Tabela 5 - NLR e PLR da população geral

Variável	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Neutrófilo	52	6478,85	2793,22	2200,00	5700,00	14500,00
Linfócito	52	1832,69	695,00	600,00	1750,00	3300,00
Plaquetas	52	347326,92	110004,76	172000,00	323000,00	747000,00
NLR	52	4,14	2,67	0,92	3,33	14,33

PLR	52	215,57	103,04	91,33	197,00	597,14
------------	----	--------	--------	-------	--------	--------

5.2 Dados relacionados ao tratamento

O intervalo médio do diagnóstico ao início do tratamento foi de 91 dias. Com relação ao tratamento radioterápico, apenas um paciente não o finalizou devido as toxicidades. A dose média implementada foi de 6950 cGY (6600 – 7560cGY), dividida em uma média de 37 frações (25 – 42 frações) e duração média de 70 dias. Sobre a quimioterapia, apenas 42,3% dos pacientes concluíram todos os ciclos, com 19,2% conseguindo realizar apenas 1 ciclo de quimioterapia. Demais dados relacionados ao tratamento encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 - Dados relacionados ao tratamento

Intervalo entre diagnóstico e início de tratamento – dias	
Média (variação)	91 (26 -234)
Mediana	84
Dose de Radioterapia (cGY)	
Média (variação)	6950 (6600 – 7560)
Fracionamento de radioterapia*	
Média (variação)	35,7 (25 – 42)
Mediana	36
Ciclos de quimioterapia – número (%)	
1	10 (19,2%)
2	20 (38,5%)
3	22 (42,3%)
Duração de tratamento – dias	
Média (variação)	70 (44 – 126)
Mediana	66
Laser profilático	
Sim	15 (28,8%)
Não	37 (71,2%)
Cirurgia de resgate – número (%)	

Sim	6 (11,5%)
Não	46 (88,5%)

*1,9% sem descrição

5.3 Taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global

Resposta foi observada em 84,6% dos pacientes, sendo que dos respondedores 50% atingiram resposta completa (RC), 7,7% apresentaram doença estável e 7,7% progrediram a despeito de tratamento combinado. Com isso 11,5% apresentaram resposta que tornou possível a realização de cirurgia de resgate.

A SLP mediana foi de 35,3 meses (IC 95% 27,28 – 43,78), com probabilidade de não progressão em 1 e 5 anos de 0,65 (0,52 – 0,78) e 0,34 (0,2 – 0,48), respectivamente, com sua curva de Kaplan Meier representada na figura 2.

A SG mediana foi de 52,04 meses (IC 95% 41,32 – 62,8), com probabilidade de sobrevida em 1 e 5 anos de 0,83 (0,72 – 0,93) e 0,44 (0,28 – 0,60), respectivamente, com sua curva de Kaplan Meier representada na figura 3.

As relações entre características pré-tratamento, dados do tratamento e SLP estão apresentadas na tabela 7. Em análises ajustadas, nenhuma variável se correlacionou com significância estatística ao desfecho de progressão.

Figura 2 - Sobrevida livre de progressão na população geral

Figura 3 - Sobrevida global na população geral

Tabela 7 – Comparações entre variáveis e sobrevida livre de progressão

Sobrevida Livre de Progressão				
	Bruto		Ajustado	
Variável	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥60)	0,92 (0,38 - 2,25)	0,86		
Sexo (F vs M)	2,36 (0,8 - 6,97)	0,12	2,54 (0,72 - 8,95)	0,15
Tabagista (Não vs Parou)	0,65 (0,18 - 2,3)	0,50	0,72 (0,19 - 2,72)	0,63
Tabagista (Não vs Sim)	0,47 (0,14 - 1,6)	0,23	0,59 (0,16 - 2,15)	0,42
Tabagista (Parou vs Sim)	0,73 (0,35 - 1,51)	0,39	0,82 (0,37 - 1,83)	0,62
Etilista (Não vs Parou)	0,51 (0,12 - 2,16)	0,36		
Etilista (Não vs Sim)	0,56 (0,12 - 2,6)	0,46		
Etilista (Parou vs Sim)	1,1 (0,5 - 2,41)	0,81		
Sítio primário (Não orofarínge vs Orofaringe)	0,86 (0,41 - 1,78)	0,68		
EC (III/IVA vs IVB)	1,6 (0,72 - 3,57)	0,25	1,53 (0,65 - 3,61)	0,34
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,79 (0,29 - 2,1)	0,63		
IMC (<18,5 vs ≥25)	1,15 (0,37 - 3,55)	0,81		

IMC (18,5 a 24,9 vs ≥ 25)	1,46 (0,64 - 3,35)	0,37		
IRN ($\geq 97,6$ vs 83,5 a 97,5)	2,19 (0,48 - 9,86)	0,31		
IRN ($\geq 97,6$ vs $< 83,5$)	0,64 (0,08 - 5,03)	0,67		
IRN (83,5 a 97,5 vs $< 83,5$)	0,29 (0,03 - 3,35)	0,32		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	0,72 (0,31 - 1,66)	0,44	0,99 (0,36 - 2,73)	0,99
Δ peso em 6m (0 a 5% vs $> 10\%$)	1,78 (0,74 - 4,31)	0,20	2,44 (0,87 - 6,84)	0,09
Δ peso em 6m (5 a 10% vs $> 10\%$)	2,48 (0,88 - 6,97)	0,09	2,46 (0,81 - 7,51)	0,11
KPS (70/80 vs 90/100)	1,3 (0,62 - 2,73)	0,49		
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	1,19 (0,57 - 2,5)	0,64		
Comorbidades (0 vs ≥ 3)	1,37 (0,3 - 6,21)	0,68		
Comorbidades (1 a 2 vs ≥ 3)	1,15 (0,27 - 4,94)	0,85		
Tempo até trat. (0 a 60 vs 61 a 90)	1,4 (0,57 - 3,43)	0,46		
Tempo até trat. (0 a 60 vs > 90)	1,22 (0,5 - 2,95)	0,66		
Tempo até trat. (61 a 90 vs > 90)	0,87 (0,4 - 1,92)	0,73		
Número de ciclos (1 vs 2/3)	1,34 (0,55 - 3,27)	0,52		
Toxicidade grau 3-4 em algum momento (Não vs Sim)	0,63 (0,29 - 1,35)	0,23	0,6 (0,22 - 1,61)	0,31
Cirurgia de resgate (Não vs Sim)	1,08 (0,38 - 3,07)	0,89		
NLR	1,02 (0,88 - 1,17)	0,81		
PLR	1,02 (0,99 - 1,05)	0,22	1,04 (1 - 1,08)	0,05

Ainda sobre SLP, em análises de curvas de Kaplan Meier, houve significância estatística de pior desfecho para a variável de sexo feminino (tabela 8). As curvas de Kaplan Meier para análise de SLP para cada variável estão disponíveis no apêndice.

Tabela 8 – Comparações entre variáveis e sobrevida livre de progressão por método de Wilcoxon

Sobrevida Livre de Progressão						
Variável	Nº de pacientes	Nº de eventos	Tempo médio (IC 95%)	Probabilidade de não progressão em 1 ano (IC 95%)	Probabilidade de não progressão em 5 anos (IC 95%)	Valor -p*
Idade						
<60	42	27	35,84 (26,67 - 45,01)	0,64 (0,49 - 0,79)	0,34 (0,18 - 0,49)	0,90
>=60	10	6	17,89 (12,28 - 23,51)	0,68 (0,37 - 0,98)	0,34 (0,03 - 0,65)	
Sexo						
Feminino	5	4	5,84 (3,88 - 7,8)	0,2 (0 - 0,55)	0,2 (0 - 0,55)	<0,01
Masculino	47	29	37,2 (28,59 - 45,82)	0,7 (0,56 - 0,83)	0,35 (0,2 - 0,5)	
Tabagista						
Não	8	3	6,46 (5,17 - 7,75)	0,63 (0,29 - 0,96)	0,63 (0,29 - 0,96)	0,70
Parou	20	12	26,7 (19,48 - 33,91)	0,75 (0,55 - 0,94)	0,34 (0,11 - 0,57)	
Sim	24	18	30,12 (18,88 - 41,37)	0,57 (0,37 - 0,77)	0,23 (0,05 - 0,42)	
Etilista						
Não	5	2	21,68 (12,79 - 30,57)	0,8 (0,45 - 1,15)	-	0,58
Parou	34	22	24,29 (18,65 - 29,93)	0,64 (0,48 - 0,8)	0,3 (0,13 - 0,47)	
Sim	13	9	36,1 (19,01 - 53,19)	0,6 (0,32 - 0,87)	0,34 (0,07 - 0,61)	

Sítio primário						
Não orofaringe	21	11	19,3 (14,69 - 23,91)	0,66 (0,45 - 0,86)	0,45 (0,23 - 0,67)	0,97
Orofaringe	31	22	34,03 (23,92 - 44,14)	0,64 (0,47 - 0,81)	0,29 (0,13 - 0,46)	
EC						
III/IVA	35	25	32,47 (22,66 - 42,28)	0,54 (0,38 - 0,71)	0,3 (0,14 - 0,46)	0,14
IVB	17	8	25,94 (20,34 - 31,53)	0,88 (0,71 - 1,04)	-	
IMC						
<18,5	8	5	28,8 (19,47 - 38,13)	0,86 (0,6 - 1,12)	0,19 (0 - 0,52)	0,63
18,5 - 24,9	28	20	23,22 (17,34 - 29,1)	0,57 (0,39 - 0,75)	0,27 (0,09 - 0,44)	
≥25	16	8	44,25 (26,82 - 61,68)	0,69 (0,46 - 0,91)	0,55 (0,3 - 0,8)	
IRN						
≥97,6	19	12	37,07 (22,39 - 51,74)	0,63 (0,41 - 0,85)	0,38 (0,15 - 0,62)	0,66
83,5 - 97,5	5	2	29,14 (14,47 - 43,82)	0,8 (0,45 - 1,15)	0,6 (0,17 - 1,03)	
< 83,5	1	1	25,26 (-)	1 (1 - 1)	-	
Δ peso em 6m (%)						
0 - 5%	26	18	34,04 (22,71 - 45,38)	0,65 (0,46 - 0,83)	0,3 (0,12 - 0,49)	0,21
5 -10%	11	8	14,63 (9,07 - 20,2)	0,55 (0,25 - 0,84)	-	
>10%	15	7	28,16 (20,52 - 35,8)	0,72 (0,49 - 0,95)	0,47 (0,2 - 0,75)	
KPS						
70/80	15	10	19,76 (12,59 - 26,93)	0,59 (0,33 - 0,84)	0,29 (0,05 - 0,53)	0,25
90/100	37	23	37,44	0,67 (0,52 -	0,36 (0,18 -	

			(27,63 - 47,24)	0,82)	0,53)	
Comorbidades						
0 pontos	18	11	19,66 (12,97 - 26,35)	0,48 (0,25 - 0,72)	0,34 (0,1 - 0,58)	0,59
1 - 2 pontos	30	20	36,97 (26,6 - 47,34)	0,73 (0,56 - 0,89)	0,33 (0,16 - 0,51)	
≥3 pontos	4	2	12,89 (5,95 - 19,84)	0,75 (0,33 - 1,17)	-	
Tempo até tratamento						
0 - 60 dias	12	8	21,09 (12,26 - 29,91)	0,66 (0,38 - 0,93)	0,25 (0 - 0,53)	0,65
61 - 90 dias	20	12	22,56 (16,96 - 28,16)	0,65 (0,44 - 0,86)	0,39 (0,17 - 0,61)	
>90 dias	20	13	35,53 (21,74 - 49,33)	0,64 (0,43 - 0,86)	0,29 (0,01 - 0,56)	
Número de ciclos						
1 ciclo	10	6	11,69 (8,16 - 15,22)	0,46 (0,13 - 0,78)	0,34 (0,03 - 0,65)	0,32
2/3 ciclos	42	27	36,5 (27,5 - 45,5)	0,69 (0,55 - 0,83)	0,34 (0,18 - 0,49)	
Toxicidade grau 3-4 em algum momento						
Não	16	9	27,65 (20,89 - 34,41)	0,81 (0,62 - 1)	0,41 (0,16 - 0,66)	0,20
Sim	36	24	32,56 (22,53 - 42,59)	0,57 (0,4 - 0,73)	0,3 (0,14 - 0,47)	
Cirurgia de resgate						
Não	46	29	35,41 (26,47 - 44,34)	0,62 (0,48 - 0,76)	0,35 (0,2 - 0,5)	0,61
Sim	6	4	29,66 (15,84 - 43,48)	0,83 (0,54 - 1,13)	-	

*Teste de Wilcoxon

As relações entre características pré-tratamento, dados do tratamento e SG estão apresentadas na tabela 9. Em análises ajustadas, as variáveis número de ciclos de quimioterapia e toxicidades grau 3 – 4 em algum momento, se correlacionaram com significância estatística ao desfecho de sobrevida, com HR 3,57 (1,25 – 10,25) – $p < 0,001$ para aqueles submetidos a apenas 1 ciclo de tratamento e HR 0,27 (0,09 – 0,8) – $p = 0,02$ para aqueles que apresentaram eventos grau 3 – 4. Além disso, pontuação na escala de comorbidades de Charlson (ECC) também apresentou significância, mas especificadamente nas comparações de pontuações de 0 vs 1 – 2 pontos, HR 3,23 (1,26 – 8,29) – $p < 0,001$, e 1-2 vs ≥ 3 pontos, HR 0,08 (0,01 – 0,69) – $p = 0,02$. Análises das curvas de Kaplan Meier de SG com método de Wilcoxon estão descritas na tabela 10, não tendo sido identificado nenhuma relação com significância estatística. As curvas de SG para cada variável estão disponíveis no apêndice.

Tabela 9 – Comparações entre variáveis e sobrevida global

Sobrevida Global				
	Bruto		Ajustado	
Variável	HR (IC 95%)	Valor-p	HR (IC 95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥ 60)	0,72 (0,29 – 1,81)	0,49		
Sexo (F vs M)	2,33 (0,68 – 7,92)	0,18	1,93 (0,5 – 7,38)	0,34
Tabagista (Não vs Parou)	0,94 (0,25 – 3,5)	0,93		
Tabagista (Não vs Sim)	0,68 (0,19 – 2,39)	0,55		
Tabagista (Parou vs Sim)	0,72 (0,31 – 1,69)	0,45		
Etilista (Não vs Parou)	0,7 (0,16 – 3,03)	0,64		
Etilista (Não vs Sim)	1,12 (0,22 – 5,78)	0,90		
Etilista (Parou vs Sim)	1,59 (0,59 – 4,3)	0,36		
Sítio primário (Não orofaringe vs Orofaringe)	1,33 (0,6 – 2,94)	0,48		
EC (III/IVA vs IVB)	1 (0,43 – 2,31)	0,99		
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,93 (0,31 – 2,83)	0,90		
IMC (<18,5 vs ≥ 25)	1,09 (0,32 – 3,73)	0,89		
IMC (18,5 a 24,9 vs ≥ 25)	1,17 (0,47 – 2,91)	0,73		
IRN ($\geq 97,6$ vs 83,5 a 97,5)	2,03 (0,44 – 9,29)	0,36		

IRN ($\geq 97,6$ vs $< 83,5$)	0,64 (0,08 - 5,06)	0,67		
IRN (83,5 a 97,5 vs $< 83,5$)	0,32 (0,03 - 3,64)	0,35		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	0,89 (0,31 - 2,54)	0,83		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs $>10\%$)	0,91 (0,37 - 2,23)	0,84		
Δ peso em 6m (5 a 10% vs $>10\%$)	1,02 (0,33 - 3,13)	0,97		
KPS (70/80 vs 90/100)	1,31 (0,56 - 3,05)	0,53		
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	1,9 (0,83 - 4,35)	0,13	3,23 (1,26 - 8,29)	0,01
Comorbidades (0 vs ≥ 3)	1,15 (0,25 - 5,3)	0,85	0,26 (0,03 - 1,93)	0,19
Comorbidades (1 a 2 vs ≥ 3)	0,61 (0,14 - 2,72)	0,52	0,08 (0,01 - 0,69)	0,02
Tempo até trat. (0 a 60 vs 61 a 90)	2,16 (0,85 - 5,48)	0,10	1,89 (0,7 - 5,12)	0,21
Tempo até trat. (0 a 60 vs >90)	2,56 (0,95 - 6,91)	0,06	2,2 (0,73 - 6,68)	0,16
Tempo até trat. (61 a 90 vs >90)	1,18 (0,44 - 3,2)	0,74	1,17 (0,39 - 3,51)	0,78
Número de ciclos (1 vs 2/3)	1,98 (0,79 - 4,98)	0,15	3,57 (1,25 - 10,25)	0,02
Toxicidade grau 3-4 em algum momento (Não vs Sim)	0,52 (0,21 - 1,31)	0,17	0,27 (0,09 - 0,8)	0,02
Cirurgia de resgate (Não vs Sim)	4,13 (0,56 - 30,63)	0,17	11,27 (0,73 - 174,3)	0,08
NLR	1,07 (0,92 - 1,25)	0,35		
PLR	1 (0,97 - 1,04)	0,92		

Tabela 10 – Comparações entre variáveis e sobrevida global por método de Wilcoxon

Sobrevida Global

Variável	Nº de pacientes	Nº de eventos	Tempo médio (IC 95%)	Probabili- dade de não progressão em 1 ano (IC 95%)	Probabili- dade de não progressão em 5 anos (IC 95%)	Valor -p*
Idade						
<60	42	20	53,62 (41,48 - 65,76)	0,83 (0,72 - 0,95)	0,46 (0,28 - 0,64)	0,49
>=60	10	6	23 (17,16 - 28,83)	0,8 (0,55 - 1,05)	0,38 (0,06 - 0,69)	
Sexo						
Feminino	5	3	9,27 (8,57 - 9,97)	0,4 (0 - 0,83)	0,4 (0 - 0,83)	0,07
Masculino	47	23	53,59 (42,42 - 64,76)	0,87 (0,78 - 0,97)	0,45 (0,28 - 0,62)	
Tabagista						
Não	8	3	8,91 (7,77 - 10,04)	0,63 (0,29 - 0,96)	0,63 (0,29 - 0,96)	0,67
Parou	20	9	25,87 (22,93 - 28,8)	0,95 (0,85 - 1,05)	0,5 (0,27 - 0,74)	
Sim	24	14	45,97 (30,23 - 61,72)	0,79 (0,62 - 0,95)	0,33 (0,09 - 0,57)	
Etilista						
Não	5	2	25,49 (14,62 - 36,35)	0,8 (0,45 - 1,15)	-	0,58

Parou	34	18	31,44 (25,53 - 37,35)	0,79 (0,65 - 0,93)	0,39 (0,18 - 0,59)	
Sim	13	6	59,96 (37,78 - 82,14)	0,92 (0,78 - 1,07)	0,54 (0,24 - 0,84)	
Sítio primário						
Não orofaringe	21	11	21,59 (17,77 - 25,41)	0,76 (0,58 - 0,94)	0,46 (0,25 - 0,68)	0,36
Orofaringe	31	15	54,65 (40,86 - 68,44)	0,87 (0,75 - 0,99)	0,46 (0,25 - 0,66)	
EC						
III/IVA	35	18	52,45 (39,38 - 65,52)	0,83 (0,7 - 0,95)	0,46 (0,27 - 0,64)	0,90
IVB	17	8	33,78 (25,28 - 42,27)	0,82 (0,64 - 1)	-	
IMC						
<18,5	8	4	38,2 (25,52 - 50,89)	0,88 (0,65 - 1,1)	0,24 (-0,16 - 0,65)	0,88
18,5 - 24,9	28	14	27,59 (22,85 - 32,33)	0,82 (0,67 - 0,96)	0,46 (0,26 - 0,66)	
≥25	16	8	55,39 (34,92 - 75,87)	0,81 (0,62 - 1)	0,53 (0,27 - 0,79)	
IRN						
≥97,6	19	12	46,12	0,79 (0,61 -	0,35 (0,1 -	0,70

			(28,97 - 63,27)	0,97)	0,59)	
83,5 - 97,5	5	2	39,81 (20,25 - 59,37)	0,8 (0,45 - 1,15)	0,53 (0,05 - 1,02)	
< 83,5	1	1	29,87 (-)	1 (1 - 1)	-	
Δ peso em 6m (%)						
0 - 5%	26	13	52,51 (36,94 - 68,07)	0,88 (0,76 - 1,01)	0,45 (0,23 - 0,67)	
5 -10%	11	5	17,48 (13,69 - 21,27)	0,73 (0,46 - 0,99)	-	0,86
>10%	15	8	33,8 (24,36 - 43,23)	0,8 (0,6 - 1)	0,36 (0,06 - 0,66)	
KPS						
70/80	15	8	30,07 (19,79 - 40,35)	0,65 (0,41 - 0,9)	0,41 (0,13 - 0,68)	0,28
90/100	37	18	53,59 (40,78 - 66,4)	0,89 (0,79 - 0,99)	0,45 (0,26 - 0,64)	
Comorbidades						
0 pontos	18	10	28,54 (19,44 - 37,64)	0,71 (0,5 - 0,93)	0,3 (0,01 - 0,58)	
1 - 2 pontos	30	14	58,25 (44,78 - 71,72)	0,9 (0,79 - 1,01)	0,51 (0,32 - 0,71)	0,20
≥3 pontos	4	2	15,53	0,75 (0,33 -	-	

			(7,63 - 23,42)	1,17)		
Tempo até trat.						
0 - 60 dias	12	9	25,12 (15,44 - 34,79)	0,67 (0,4 - 0,93)	0,22 (0 - 0,47)	0,13
61 - 90 dias	20	9	34,66 (27,15 - 42,16)	0,85 (0,69 - 1,01)	0,49 (0,25 - 0,73)	
>90 dias	20	8	60,41 (41,51 - 79,3)	0,9 (0,77 - 1,03)	0,56 (0,29 - 0,83)	
Número de ciclos						
1 ciclo	10	6	16,94 (11,7 - 22,18)	0,7 (0,42 - 0,98)	0,35 (0,04 - 0,66)	0,05
2/3 ciclos	42	20	54,73 (42,9 - 66,56)	0,86 (0,75 - 0,96)	0,46 (0,28 - 0,64)	
Toxicidade grau 3-4 em algum momento						
Não	16	6	39,01 (30,92 - 47,1)	0,88 (0,71 - 1,04)	0,54 (0,24 - 0,83)	0,15
Sim	36	20	47,1 (33,99 - 60,21)	0,8 (0,67 - 0,93)	0,39 (0,21 - 0,58)	
Cirurgia de resgate						
Não	46	25	49,02	0,8 (0,69 -	0,4 (0,24 -	0,12

			(37,73 - 60,31)	0,92)	0,56)	
Sim	6	1	24,08 (-)	1 (1 - 1)	-	
*Teste de Wilcoxon						

5.4 Toxicidades

Toxicidades de qualquer grau ocorreram em todos os pacientes, sendo que 90,4%, 84,6% e 69,2% dos pacientes apresentaram toxicidades grau 1, grau 2 e grau 3, respectivamente. A toxicidade mais frequente de um modo geral foi perda ponderal (86,5%), enquanto injúria renal aguda foi a toxicidade grau 3 mais incidente (28,8%). Não foram observados óbitos ou toxicidades grau 4 relacionados ao tratamento. A descrição completa das toxicidades encontra-se na tabela 11 abaixo. Alguns pacientes apresentaram toxicidades grau 3 recorrentes ao longo dos quatro pontos previstos de análise durante o tratamento, o que ocorreu em ao menos 2 momentos em 21,2% e em 3 momentos em 5,8%.

Tabela 11 – Toxicidades agudas

Toxicidades agudas	Graduação – N (%)				
	Qualquer	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	100%	47 (90,4%)	44 (84,6%)	36 (69,2%)	-
Perda ponderal	45 (86,5%)	36 (69,2%)	29 (55,8%)	10 (19,3%)	-
Náuseas	35 (67,3%)	22 (42,3%)	16 (30,8%)	4 (7,7%)	-
Mucosite	29 (55,8%)	17 (32,7%)	15 (28,8%)	8 (18,4%)	-
Aumento de creatinina	25 (48%)	16 (30,8%)	13 (25%)	5 (9,6%)	-
Vômitos	24 (46,2%)	14 (26,9%)	12 (23%)	3 (5,8%)	-

Radiodermite	21 (40,4%)	19 (36,5%)	6 (11,5%)	-	-
Neutropenia	17 (32,7%)	-	11 (21,2%)	8 (18,4%)	-
Injúria renal aguda	15 (28,8%)	-	-	15 (28,8%)	-
Astenia	14 (26,9%)	5 (9,6%)	8 (18,4%)	1 (1,9%)	-
Anemia	9 (17,3%)	-	7 (13,5%)	3 (5,8%)	-
Inapetência	7 (13,5%)	5 (9,6%)	2 (3,8%)	-	-
Infecção	5 (9,6%)	1 (1,9%)	4 (7,7%)	-	-
Plaquetopenia	3 (5,8%)	2 (3,8%)	-	1 (1,9%)	-
Diarreia	3 (5,8%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	-	-
Hipoacusia	3 (5,8%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	-	-
Dor	2 (3,8%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-
Disfagia	2 (3,8%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-
Neuropatia	1 (1,9%)	-	1 (1,9%)	-	-
Xerostomia	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-	-
Disfonia	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-	-
Hepatotoxicidade	-	-	-	-	-

Com relação às toxicidades tardias, houve descrição em 51,9% dos casos, sendo que 27% apresentaram aumento de creatinina persistente, com 15,4% configurando doença renal crônica (clearance de creatinina <60ml/min/1,73m²), 5,8% xerostomia, 3,8% radiodermite, 3,8% hipoacusia e 1,9% infecção secundária (tabela 12).

Tabela 12 - Toxicidades tardias

Toxicidades tardias	Graduação – N (%)				
	Qualquer	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	27 (51,9%)	11 (21,2%)	17 (32,7%)	2 (3,8%)	-
Aumento de creatinina	14 (27%)	7 (13,5%)	6 (11,5%)	1 (1,9%)	-

Doença renal crônica	8 (15,4%)	-	7 (13,5%)	1 (1,9%)	-
Disfagia	8 (15,4%)	2 (3,8%)	6 (11,5%)	-	-
Dor	7 (13,5%)	2 (3,8%)	5 (9,6%)	-	-
Xerostomia	3 (5,8%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	-	-
Radiodermite	2 (3,8%)	2 (3,8%)	-	-	-
Disfonia	2 (3,8%)	2 (3,8%)	-	-	-
Hipoacusia	2 (3,8%)	-	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-
Infecção secundária	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-	-

5.5 Relação entre características pessoais e do tratamento com toxicidades

As características pré-tratamento e dados relacionados ao tratamento foram estratificados e correlacionados com a ocorrência de toxicidades. Nas tabelas 13 e 14 temos a estratificação das variáveis relacionada ao desenvolvimento de toxicidades agudas em valores percentuais absolutos e a relação entre NLR e PLR e toxicidades agudas. Por fim, na tabela 15, apresentamos as análises estatísticas das correlações encontradas. As informações das três tabelas são referentes a ocorrência de toxicidades agudas grau 3 – 4 em algum momento.

Tabela 13 – Estratificação de toxicidades grau 3 – 4 em algum momento

Variável	Toxicidade grau 3-4 em algum momento		Total
	Não	Sim	
Idade			
<60	14 (33,33%)	28 (66,67%)	42 (100%)
≥60	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
Sexo			
F	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
M	15 (31,91%)	32 (68,09%)	47 (100%)
Tabagista			
Não	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
Parou	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
Sim	6 (25%)	18 (75%)	24 (100%)

Etilista			
Não	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
Parou	9 (26,47%)	25 (73,53%)	34 (100%)
Sim	6 (46,15%)	7 (53,85%)	13 (100%)
Sítio primário			
Não orofaringe	7 (33,33%)	14 (66,67%)	21 (100%)
Orofaringe	9 (29,03%)	22 (70,97%)	31 (100%)
EC			
III/IVA	12 (34,29%)	23 (65,71%)	35 (100%)
IVB	4 (23,53%)	13 (76,47%)	17 (100%)
IMC			
<18,5	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)
18,5 - 24,9	8 (28,57%)	20 (71,43%)	28 (100%)
≥25	3 (18,75%)	13 (81,25%)	16 (100%)
IRN			
≥97,6	9 (47,37%)	10 (52,63%)	19 (100%)
83,5 - 97,5	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
< 83,5	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Δ peso em 6m (%)			
0 - 5%	4 (15,38%)	22 (84,62%)	26 (100%)
5 -10%	5 (45,45%)	6 (54,55%)	11 (100%)
>10%	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15 (100%)
KPS			
70/80	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15 (100%)
90/100	9 (24,32%)	28 (75,68%)	37 (100%)
Comorbidades			
0 pontos	6 (33,33%)	12 (66,67%)	18 (100%)
1 - 2 pontos	8 (26,67%)	22 (73,33%)	30 (100%)
≥3 pontos	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Clearance de creatinina			
60 – 90	7 (26,92%)	19 (73,08%)	26 (100%)
>90	9 (34,62%)	17 (65,38%)	26 (100%)
Hemoglobina			

$\geq 12,5$	10 (31,25%)	22 (68,75%)	32 (100%)
$< 12,5$	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
Albumina			
$< 3,5$	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)
$\geq 3,5$	10 (45,45%)	12 (54,55%)	22 (100%)
Laser profilático			
Não	14 (37,84%)	23 (62,16%)	37 (100%)
Sim	2 (13,33%)	13 (86,67%)	15 (100%)
Tempo até tratamento			
0 - 60 dias	4 (33,33%)	8 (66,67%)	12 (100%)
61 - 90 dias	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)
> 90 dias	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)

Tabela 14 – Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em algum momento

Toxicidade grau 3-4 em algum momento	Variável	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	NLR	16	5,69	2,57	2,26	5,00	11,17
	PLR	16	263,11	135,28	113,04	225,33	597,14
Sim	NLR	36	3,46	2,44	0,92	2,89	14,33
	PLR	36	194,44	78,33	91,33	174,73	437,33

Para fins de análise estatísticas, apenas variáveis que apresentaram valor de $p < 0,2$ em análise de modelo bruto foram submetidas a análise ajustada, sendo estas a relação entre IMC, variação de peso nos 6 meses que precederam o diagnóstico, albumina sérica, laser profilático e valores hematiméticos de NLR e PLR, entretanto, na análise ajustada apenas a realização de laser profilático (HR 0,48 [IC 95% 0,27 – 0,86], p 0,001) e relação entre IMC, especificadamente de $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$ vs $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (HR 0,27 [IC 95% 0,09 – 0,76], p 0,01).

Tabela 15 – Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em algum momento

Comparações quanto à toxicidade grau 3-4 em algum momento
--

Comparação				
	RR (IC 95%)	Valor-p	RR (IC 95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥60)	0,83 (0,57 - 1,21)	0,34		
Sexo (F vs M)	1,18 (0,73 - 1,90)	0,51		
Tabagista (Não vs Parou)	0,71 (0,34 - 1,51)	0,38		
Tabagista (Não vs Sim)	0,67 (0,32 - 1,38)	0,28		
Tabagista (Parou vs Sim)	0,93 (0,65 - 1,35)	0,71		
Etilista (Não vs Parou)	1,09 (0,67 - 1,76)	0,73		
Etilista (Não vs Sim)	1,49 (0,76 - 2,90)	0,24		
Etilista (Parou vs Sim)	1,37 (0,79 - 2,35)	0,26		
Sítio primário (Não Orofaringe vs Orofaringe)	0,94 (0,64 - 1,37)	0,75		
EC (III/IVA vs IVB)	0,86 (0,60 - 1,23)	0,40		
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,53 (0,21 - 1,32)	0,17	0,46 (0,14 - 1,58)	0,22
IMC (<18,5 vs ≥25)	0,46 (0,18 - 1,16)	0,10	0,27 (0,09 - 0,76)	0,01
IMC (18,5 a 24,9 vs ≥25)	0,88 (0,63 - 1,23)	0,45	0,58 (0,27 - 1,23)	0,15
Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	1,55 (0,88 - 2,73)	0,13	1,08 (0,32 - 3,63)	0,91
Δ peso em 6m (0 a 5% vs >10%)	1,59 (0,96 - 2,62)	0,07	1,52 (0,71 - 3,26)	0,28
Δ peso em 6m (5 a 10% vs >10%)	1,02 (0,50 - 2,10)	0,95	1,41 (0,49 - 4,05)	0,52
KPS (70/80 vs 90/100)	0,70 (0,42 - 1,17)	0,18	0,55 (0,29 - 1,07)	0,08
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	0,91 (0,61 - 1,34)	0,63		
Comorbidades (0 vs ≥3)	1,33 (0,47 - 3,75)	0,59		
Comorbidades (1 a 2 vs ≥3)	1,47 (0,54 - 4,00)	0,45		
Clearance (60 a 90 vs >90)	1,12 (0,78 - 1,61)	0,55		

Hb ($\geq 12,5$ vs $< 12,5$)	0,98 (0,68 - 1,42)	0,92		
Albumina ($\geq 3,5$ vs $< 3,5$)	1,83 (1,25 - 2,68)	$< 0,01$	1,88 (0,91 - 3,89)	0,09
Laser profil. (Não vs Sim)	0,72 (0,52 - 0,99)	0,04	0,48 (0,27 - 0,86)	0,01
Tempo até tratamento (0 a 60 vs 61 a 90)	1,03 (0,61 - 1,71)	0,92		
Tempo até tratamento (0 a 60 vs > 90)	0,89 (0,55 - 1,43)	0,63		
Tempo até tratamento (61 a 90 vs > 90)	0,87 (0,58 - 1,30)	0,49		
NLR	0,88 (0,75 - 1,02)	0,10	0,80 (0,55 - 1,16)	0,24
PLR	0,98 (0,95 - 1,00)	0,05	1,00 (0,95 - 1,05)	0,97

As tabelas 16, 17, 18 e 19 correspondem as comparações com ocorrência de toxicidade grau 3 – 4 segregados por momentos (1 momento ou ao menos 2 momentos), bem como suas análises estatísticas. Com relação a ocorrência de toxicidade em apenas um momento, as variáveis submetidas a análise ajustada foram: idade, EC, nível sérico de albumina, laser profilático e valor de PLR, entretanto, apenas este último obteve significância estatística (HR 0,82 [IC 0,74 – 0,92], $p < 0,01$). No que diz respeito a toxicidade em 2 ou mais momentos, apenas sítio primário e KPS foram avaliadas em análise ajustada, sem significância estatística em ambas.

Tabela 16 – Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em 1 momento

Toxicidade grau 3-4 em 1 momento	Variável	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	NLR	27	4,65	2,68	1,24	3,69	11,17
	PLR	27	235,98	114,24	113,04	201,54	597,14
Sim	NLR	25	3,60	2,60	0,92	2,97	14,33
	PLR	25	193,53	86,31	91,33	170,59	437,33

Tabela 17 – Relação de NLR e PLR com toxicidades grau 3 – 4 em ≥ 2 momentos

Toxicidade grau 3-4 em pelo menos 2 momentos	Variável	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	NLR	41	4,42	2,75	0,92	3,73	14,33
	PLR	41	220,69	111,86	91,33	201,54	597,14
Sim	NLR	11	3,13	2,13	1,24	2,65	9,30
	PLR	11	196,51	59,92	135,00	177,24	337,00

Tabela 18 – Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em 1 momento

Comparações quanto à toxicidade grau 3-4 em 1 momento				
Comparação				
	RR (IC 95%)	Valor-p	RR (IC 95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥ 60)	0,61 (0,36 - 1,05)	0,07	0,70 (0,20 - 2,47)	0,58
Sexo (F vs M)	1,28 (0,59 - 2,79)	0,53		
Tabagista (Não vs Parou)	0,91 (0,41 - 2,02)	0,82		
Tabagista (Não vs Sim)	1,20 (0,52 - 2,78)	0,67		
Tabagista (Parou vs Sim)	1,32 (0,71 - 2,45)	0,38		
Etilista (Não vs Parou)	1,07 (0,49 - 2,33)	0,86		
Etilista (Não vs Sim)	2,60 (0,76 - 8,84)	0,13		
Etilista (Parou vs Sim)	2,42 (0,86 - 6,83)	0,09		
Sítio primário (Não orofaringe vs Orofaringe)	1,36 (0,78 - 2,38)	0,28		
EC (III/IVA vs IVB)	0,62 (0,36 - 1,06)	0,08	3,01 (0,91 - 9,92)	0,07
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,47 (0,13 - 1,63)	0,23		
IMC (<18,5 vs ≥ 25)	0,50 (0,14 - 1,83)	0,29		
IMC (18,5 a 24,9 vs ≥ 5)	1,07 (0,59 - 1,95)	0,82		

Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	1,38 (0,58 - 3,29)	0,47		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs >10%)	0,94 (0,51 - 1,73)	0,84		
Δ peso em 6m (5 a 10% vs >10%)	0,68 (0,27 - 1,70)	0,41		
KPS (70/80 vs 90/100)	0,96 (0,51 - 1,81)	0,90		
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	0,69 (0,36 - 1,33)	0,26		
Comorbidades (0 vs ≥3)	1,56 (0,26 - 9,35)	0,63		
Comorbidades (1 a 2 vs ≥3)	2,27 (0,40 - 12,73)	0,35		
Clearance (60 a 90 vs >90)	0,92 (0,52 - 1,63)	0,78		
Hb (≥12,5 vs <12,5)	0,80 (0,46 - 1,39)	0,42		
Albumina (≥3,5 vs <3,5)	2,93 (0,97 - 8,91)	0,06	2,30 (0,78 - 6,78)	0,13
Laser profil. (Não vs Sim)	0,61 (0,36 - 1,03)	0,07	1,18 (0,41 - 3,36)	0,76
Tempo até trat. (0 a 60 vs 61 a 90)	0,93 (0,41 - 2,12)	0,86		
Tempo até trat. (0 a 60 vs >90)	0,76 (0,35 - 1,65)	0,48		
Tempo até trat. (61 a 90 vs >90)	0,82 (0,44 - 1,53)	0,53		
NLR	0,91 (0,76 - 1,09)	0,30		
PLR	0,97 (0,94 - 1,01)	0,16	0,82 (0,74 - 0,92)	<0,01

Tabela 19 – Comparações quanto a toxicidade grau 3 – 4 em ≥2 momentos

Comparações quanto à toxicidade grau 3-4 em pelo ≥ 2 momentos				
Comparação				
	RR IC (95%)	Valor-p	RR IC (95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥60)	2,38 (0,34 -	0,38		

	16,51)			
Sexo (F vs M)	0,94 (0,15 - 5,90)	0,95		
Tabagista (Não vs Parou)	-	-		
Tabagista (Não vs Sim)	-	-		
Tabagista (Parou vs Sim)	0,45 (0,14 - 1,47)	0,19		
Etilista (Não vs Parou)	1,13 (0,17 - 7,56)	0,90		
Etilista (Não vs Sim)	0,65 (0,09 - 4,49)	0,66		
Etilista (Parou vs Sim)	0,57 (0,19 - 1,71)	0,32		
Sítio primário (Não orofaringe vs Orofaringe)	0,33 (0,08 - 1,37)	0,13	0,30 (0,07 - 1,34)	0,12
EC (III/IVA vs IVB)	2,19 (0,53 - 9,03)	0,28		
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,70 (0,09 - 5,16)	0,73		
IMC (<18,5 vs ≥25)	0,40 (0,06 - 2,87)	0,36		
IMC (18,5 a 24,9 vs ≥25)	0,57 (0,19 - 1,68)	0,31		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	1,90 (0,49 - 7,42)	0,35		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs >10%)	-	-		
Δ peso em 6m (5 a 10% vs >10%)	-	-		
KPS (70/80 vs 90/100)	0,25 (0,03 - 1,76)	0,16	0,22 (0,03 - 1,83)	0,16
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	1,67 (0,56 - 4,97)	0,36		
Comorbidades (0 vs ≥3)	1,11 (0,17 - 7,09)	0,91		
Comorbidades (1 a 2 vs ≥3)	0,67 (0,10 - 4,35)	0,67		
Clearance (60 a 90 vs >90)	1,75 (0,58 - 5,27)	0,32		
Hb (≥12,5 vs <12,5)	1,67 (0,50 - 5,55)	0,41		
Albumina (≥3,5 vs <3,5)	1,05 (0,19 - 5,81)	0,96		
Laser profil. (Não vs	1,08 (0,33 - 3,53)	0,90		

Sim)				
Tempo até trat. (0 a 60 vs 61 a 90)	1,25 (0,34 - 4,65)	0,74		
Tempo até trat. (0 a 60 vs >90)	1,25 (0,34 - 4,65)	0,74		
Tempo até trat. (61 a 90 vs >90)	1,00 (0,29 - 3,45)	0,99		
NLR	0,79 (0,52 - 1,21)	0,28		
PLR	0,98 (0,94 - 1,02)	0,35		

Sobre as toxicidades tardias, as tabelas 20 e 21 possuem respectivamente a sua ocorrência por estratificação das variáveis em valores percentuais absolutos e sua relação com NLR e PLR.

Tabela 20 – Estratificação de toxicidades tardias

Variável	Toxicidade tardia		Total
	Não	Sim	
Idade			
<60	23 (54,76%)	19 (45,24%)	42 (100%)
≥60	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
Sexo			
Feminino	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
Masculino	22 (46,81%)	25 (53,19%)	47 (100%)
Tabagista			
Não	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
Parou	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
Sim	10 (41,67%)	14 (58,33%)	24 (100%)
Etilista			
Não	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)
Parou	16 (47,06%)	18 (52,94%)	34 (100%)
Sim	7 (53,85%)	6 (46,15%)	13 (100%)
Sítio primário			
Não orofaríngea	11 (52,38%)	10 (47,62%)	21 (100%)

Orofaringe	14 (45,16%)	17 (54,84%)	31 (100%)
EC			
III/IVA	18 (51,43%)	17 (48,57%)	35 (100%)
IVB	7 (41,18%)	10 (58,82%)	17 (100%)
IMC			
<18,5	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
18,5 - 24,9	12 (42,86%)	16 (57,14%)	28 (100%)
≥25	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)
IRN			
≥97,6	10 (52,63%)	9 (47,37%)	19 (100%)
83,5 - 97,5	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
< 83,5	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Δ peso em 6m (%)			
0 - 5%	13 (50%)	13 (50%)	26 (100%)
5 -10%	5 (45,45%)	6 (54,55%)	11 (100%)
>10%	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15 (100%)
KPS			
70/80	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)
90/100	16 (43,24%)	21 (56,76%)	37 (100%)
Comorbidades			
0 pontos	12 (66,67%)	6 (33,33%)	18 (100%)
1 - 2 pontos	10 (33,33%)	20 (66,67%)	30 (100%)
≥3 pontos	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
Clearance de creatinina			
60 – 90	11 (42,31%)	15 (57,69%)	26 (100%)
>90	14 (53,85%)	12 (46,15%)	26 (100%)
Hemoglobina			
≥12,5	18 (56,25%)	14 (43,75%)	32 (100%)
< 12,5	7 (35%)	13 (65%)	20 (100%)
Albumina			
<3,5	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (100%)
≥3,5	12 (54,55%)	10 (45,45%)	22 (100%)
Laser profilático			

Não	19 (51,35%)	18 (48,65%)	37 (100%)
Sim	6 (40%)	9 (60%)	15 (100%)
Tempo até tratamento			
0 - 60 dias	7 (58,33%)	5 (41,67%)	12 (100%)
61 - 90 dias	6 (30%)	14 (70%)	20 (100%)
>90 dias	12 (60%)	8 (40%)	20 (100%)

Tabela 21 – Relação de NLR e PLR com toxicidades tardias

Toxicidade tardia	Variável	N	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	NLR	25	4,19	2,61	0,92	3,53	11,17
	PLR	25	218,15	92,06	113,04	201,54	453,33
Sim	NLR	27	4,10	2,77	1,24	3,07	14,33
	PLR	27	213,18	113,98	91,33	194,00	597,14

Em comparação das variáveis com o desenvolvimento de toxicidades, as características de idade, comorbidades, valores de hemoglobina e tempo até tratamento apresentaram significância na análise bruta que justificou a análise ajustada, no entanto, não houve significância estatística em nenhuma destas variáveis nesta última análise.

Tabela 22 – Comparações quanto as toxicidades tardias

Comparações quanto as toxicidades tardias				
Comparação				
	RR (IC 95%)	Valor-p	RR (IC 95%)	Valor-p
Idade (<60 vs ≥60)	0,57 (0,36 - 0,89)	0,01	0,66 (0,43 - 1,02)	0,06
Sexo (F vs M)	0,75 (0,25 - 2,27)	0,61		
Tabagista (Não vs Parou)	1,11 (0,48 - 2,59)	0,81		
Tabagista (Não vs Sim)	0,86 (0,40 - 1,85)	0,70		
Tabagista (Parou vs Sim)	0,77 (0,43 - 1,39)	0,39		
Etilista (Não vs Parou)	1,13 (0,52 - 2,48)	0,75		
Etilista (Não vs Sim)	1,30 (0,52 - 3,28)	0,58		
Etilista (Parou vs Sim)	1,15 (0,59 - 2,24)	0,69		

Sítio primário (Não orofarínge vs Orofarínge)	0,87 (0,50 - 1,51)	0,62		
EC (III/IVA vs IVB)	0,83 (0,49 - 1,39)	0,47		
IMC (<18,5 vs 18,5 a 24,9)	0,88 (0,41 - 1,88)	0,73		
IMC (<18,5 vs ≥25)	1,14 (0,47 - 2,78)	0,77		
IMC (18,5 a 24,9 vs ≥25)	1,31 (0,69 - 2,48)	0,41		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs 5 a 10%)	0,92 (0,47 - 1,78)	0,80		
Δ peso em 6m (0 a 5% vs >10%)	0,94 (0,51 - 1,73)	0,84		
Δ peso em 6m (5 a 10% vs >10%)	1,02 (0,50 - 2,10)	0,95		
KPS (70/80 vs 90/100)	0,70 (0,36 - 1,39)	0,31		
Comorbidades (0 vs 1 a 2)	0,50 (0,25 - 1,01)	0,05	0,58 (0,29 - 1,18)	0,13
Comorbidades (0 vs ≥3)	1,33 (0,22 - 8,22)	0,76	1,25 (0,21 - 7,41)	0,81
Comorbidades (1 a 2 vs ≥3)	2,67 (0,48 - 14,83)	0,26	2,15 (0,40 - 11,58)	0,37
Clearance (60 a 90 vs >90)	1,25 (0,74 - 2,12)	0,41		
Hb (≥12,5 vs <12,5)	0,67 (0,41 - 1,12)	0,13	0,69 (0,44 - 1,09)	0,11
Albumina (≥3,5 vs <3,5)	1,47 (0,58 - 3,69)	0,42		
Laser profil. (Não vs Sim)	0,81 (0,48 - 1,38)	0,44		
Tempo até trat. (0 a 60 vs 61 a 90)	0,60 (0,29 - 1,23)	0,16	0,62 (0,33 - 1,18)	0,14
Tempo até trat. (0 a 60 vs >90)	1,04 (0,44 - 2,46)	0,93	0,97 (0,46 - 2,02)	0,93
Tempo até trat. (61 a 90 vs >90)	1,75 (0,95 - 3,22)	0,07	1,56 (0,90 - 2,69)	0,11
NLR	0,99 (0,90 - 1,10)	0,90		
PLR	1,00 (0,97 - 1,02)	0,86		

6 DISCUSSÃO

6.1 Perfil demográfico

No presente estudo verificamos uma média de 53 anos, com predomínio do sexo masculino, de tabagistas ou ex-tabagistas e etilistas ou ex-etilistas, o que é compatível com o perfil demográfico descrito na literatura de uma forma geral (ADJEI, 2018). Entretanto, diferente do que é relatado de que há maior incidência na raça negra (LEE, 1994; ADJEI, 2018), nossos resultados revelaram um contingente de apenas 11,5% dessa etnia. Isso pode ocorrer por uma variação epidemiológica local, bem como ser secundária a um viés de aferição, haja vista que a característica de cor não é sempre auto-declarada no momento do cadastro no HCRP, podendo ser descrita pelo atendente. Além disso, apesar da população brasileira ser composta por 54% de pessoas negras, levantamento do IBGE evidencia que o acesso a saúde não é igualitário, com negros tendo mais obstáculos ao atendimento médico, o que pode corroborar para a discrepância nos dados obtidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Segundo dados da estatística brasileira o sítio mais comum dentro do CCP é o de cavidade oral (INCA, 2020), mas neste estudo orofaringe foi responsável por 59,6% dos casos, similar ao descrito em outros estudos de tratamento definitivo para doença locoregional avançada (ADELSTEIN, 2013). Tal achado pode corresponder ao fato de que foram analisados exclusivamente pacientes candidatos a tratamento definitivo e irresssecáveis. Isso porque o tumor de orofaringe quando comparado ao de cavidade oral apresenta pior prognóstico e evolução (DAHER, 2008), possivelmente devido a sua localização mais posterior poder proporcionar um maior período de doença subclínica, com diagnóstico tardio e com doença localmente mais avançada (DAHER, 2008; HONORATO, 2009).

Com relação ao HPV/p16, evidências mais recentes sugerem prevalência de até 70 - 80% em tumores de orofaringe na América do Norte e Europa (O'SULLIVAN, 2016), entretanto, em países em desenvolvimento são encontrados valores mais baixos. No Brasil, avaliação na cidade de São Paulo detectou prevalência de 38% (MENEZES, 2020), com publicações menores em outras regiões com valor de 25,6% (PETITO, 2017). Na nossa amostra 38,7% não foram submetidos à imunohistoquímica para HPV por limitação de acesso ao material histopatológico, 42% foram negativos e 19,4% foram positivos, estes últimos correspondendo por 31,6% dos resultados disponíveis, valor compatível com os encontrados na população brasileira.

A coleta de dados referentes ao perfil social tinha como objetivo a revisão prontuário da

equipe de Serviço Social, entretanto, não houve relato de perfil social deficiente em nenhum dos pacientes, sendo obtido pontuais anotações sobre auxílio de suporte, dieta ou transporte, o que não permite uma classificação social adequada da população.

6.2 Características pré-tratamento

Por se tratar de neoplasia localizada em trato aerodigestivo alto, a perda ponderal pré, durante e após o tratamento do CCP é um evento frequente. Isso se deve tanto a fatores relacionados à doença como alteração motora local, dor e infecções tumorais, quanto por complicações relacionadas ao tratamento que podem promover agravo de dor local, disfagia, xerostomia, disgeusia, náuseas e/ou vômitos (ZHAO, 2015). Perda ponderal está relacionada a redução de tolerância e resposta ao tratamento, além de estar associado a maior risco de eventos adversos (BAXI, 2016). Na população deste estudo perda ponderal precedendo o diagnóstico ocorreu em até 57,7% dos casos, sendo uma variação de peso >5% em 50% e >10% em 28,8%.

Apesar de haver perda ponderal na maior parte da população, ao iniciar acompanhamento apenas 7,7% possuíam IMC <18 kg/m², com 30,7% apresentando IMC >24,9 kg/m². Deve-se ressaltar que o cálculo do IMC por si só não é um método confiável para avaliação do status nutricional, outros parâmetros como avaliação de albumina, bioimpedanciometria e o índice de risco nutricional (IRN) parecem predizer melhor o real estado nutricional do paciente (MAGNANO, 2014; SAROUL, 2018). Em nossa instituição não dispomos de bioimpedanciometria para avaliação de sarcopenia, uma variável importante no planejamento do tratamento oncológico, haja vista que existem evidências de que tal estado nutricional está associado a maior toxicidade e necessidade de interrupção de tratamento definitivo (GANJU, 2019). Um marcador sérico que pode ser utilizado como preditor indireto de desnutrição e sarcopenia é a albumina sérica, que quando baixa está associada a complicações cirúrgicas e piores desfechos de sobrevida livre de doença, sobrevida câncer-específica e sobrevida global (DANAN, 2016; LIM, 2017). Ainda que haja acesso a dosagem de albumina sérica no HCRP, apenas 48% foram submetidos a este exame, dos quais apenas 12% possuem valores <3,5g/dl. Um método que pode ser mais confiável do que IMC e albumina isoladamente é o IRN, que se baseia no seguinte cálculo: $1,519 \times \text{albumina} + (\text{peso atual/peso habitual}) \times 100$ (MAGNANO, 2014; SAROUL, 2018), em que resultados ≤ 100 traduzem baixo risco, $\leq 97,5$ moderado risco e $< 83,5$ severo risco de desnutrição. Se aplicarmos o IRN aos pacientes com dosagem de albumina sérica disponível, apenas 16% e 8% seriam classificados como de risco intermediário e severo, respectivamente. Apesar de parecer pequena

a proporção de hipoalbuminemia e de pacientes com IRN desfavoráveis, dados de apenas 48% da população podem não representar o real valor da amostra completa, principalmente pelo fato de que apenas metade da população identificada como tendo perda ponderal pré-diagnóstico ter tido aferição de albumina pré-tratamento. Ressalta-se também que como nosso serviço possui um intervalo acima do ideal para início de tratamento após o diagnóstico (média de 91 dias), 19,2% apresentaram perda ponderal ainda enquanto aguardavam tratamento, com 11,5% e 3,8% sendo >5% e >10% respectivamente. Como tentativa de suprir uma nutrição adequada limitada por disfagia ou disfunção metabólica relacionada à neoplasia, cinco pacientes já estavam sob uso de SNE ao iniciar acompanhamento oncológico, dos quais quatro já haviam apresentado variação de peso >10% em relação ao seu basal.

Como critério de inclusão do estudo era necessário KPS ≥ 70 , um ponto de corte utilizado em geral para admissão em estudos clínicos e na prática clínica diária, como uma medida de seleção para um tratamento com elevado índice de toxicidade. Sendo assim, dos pacientes incluídos 71% foi classificado com KPS 90, 25% com KPS 80 e apenas 3% com KPS equivalente a 70. Além da avaliação do KPS é importante a realização de avaliação de comorbidades do paciente, e apesar de isto ser realizado frequentemente de forma subjetiva no cotidiano, algumas escalas nos permitem avaliar de modo mais objetivo os pacientes. A Escala de Comorbidades de Charlson (ECC) é uma das mais utilizadas e trata-se de uma ferramenta que avalia 19 variáveis clínicas que são categorizadas e geram uma pontuação de até 33 pontos. Possui capacidade de auxiliar predizer a sobrevida global em 10 anos e já foi incorporada em estudos clínicos, com resultados revelando acurácia dentro do cenário oncológico (YANG, 2018), inclusive dentro de tumores de cabeça e pescoço (VITZTHUM, 2019; STORDEUR, 2020). Neste estudo a população apresentou uma média de 1,15 pontos na ECC, com 36,5% sem pontuação e 42,3% com apenas 1 ponto referente a idade acima de 50 anos. Apesar de parecer pequena a incidência de outras comorbidades, destaca-se que se trata de uma grupo com idade média de 53 anos e com grupo de tumores de possuem como principal fator de risco a exposição a etilismo e tabagismo, diferentemente de outras neoplasias que possuem íntima relação com obesidade, síndrome metabólica, sedentarismo ou idade avançada. Além disso, tais índices são compatíveis com outros estudos que relacionaram a ECC com CCP, como no estudo de Stordeur et al, em que 60,1% não pontuou e 29,4% obtiveram 1 - 2 pontos.

Como critério de inclusão neste estudo foi exigido valores de hemoglobina $\geq 10\text{g/dl}$ e clearance de creatinina de 24 horas $\geq 60\text{mg/ml}$, valores que são usados em estudos clínicos para determinar se o paciente é candidato ou não ao tratamento combinado, haja vista que a cisplatina tem potencial mielotóxico e nefrotóxico (CISPLATIN MONOGRAPH, 2019). Dos 52

pacientes, apenas 3,8% possuíam valores de hemoglobina inferiores a 10g/dl, tendo sido submetidos a transfusão sanguínea que proporcionou normalização de tais resultados, e todos tinham resultado de clearance de creatinina dentro do preconizado. Com relação a dosagem de cálcio sérico, apesar de ter sido determinado que tal exame seria avaliado no contexto pré-tratamento, 34,6% dos pacientes não possuem tal exame, enquanto 42,3% se apresentaram com hipocalcemia e 23% com valores dentro da normalidade. Ainda que nenhum paciente tenha hipercalcemia nessa aferição devemos pontuar que tal complicação ocorre em 20 - 30% dos pacientes oncológicos, sendo mais habitualmente detectada no contexto de doença metastática e/ou recorrente, e determinando uma sobrevida de 50% em 30 dias. Além disso, trata-se de uma complicação de habitualmente se apresenta com perda de performance status e piora de função renal, tornando o paciente inelegível a tratamento definitivo combinado (STEWART, 2005). Pontua-se também que ausência ao diagnóstico não exclui que tais pacientes não possam tê-la apresentado ao longo do seguimento.

6.3 Dados relacionados ao tratamento

Em 2012 foi sancionada a Lei 12.732/2012 que preconiza que o intervalo entre o diagnóstico e início de tratamento ocorra em até 60 dias (BRASIL, 2012). Especificamente para o CCP, análise realizada pelo National Cancer Database revelou que este intervalo superior ao preconizado está associado a maior mortalidade (MURPHY, 2016). Todavia, devido a dificuldades no Sistema Único de Saúde relacionadas à avaliação e diagnóstico podem ocorrer atrasos no tempo previsto dentro do ideal. Estudos na realidade brasileira revelam médias acima do previsto de uma forma geral, por exemplo, Campion et al (2016) e Fellipu et al (2016) descreveram médias de 71,1 dias e 12 semanas, respectivamente. Destaca-se ainda que média de tempo pode ser influenciada pelo fato do paciente já estar vinculado ou não ao centro de tratamento ao diagnóstico. Assis (2019) detectou uma média de 96 dias para pacientes diagnosticados em serviços externos e 58 dias para pacientes já diagnosticados no serviço de tratamento, expondo uma falta de uniformização da rede de saúde (ASSIS, 2019). Nossos resultados foram de uma média de 91 dias (variando de 26 - 234 dias) e mediana de 84 dias, o que nos parece demasiado tempo para um hospital terciário de referência como o HCRP, mas que ainda sim se aproxima da média brasileira.

O tratamento definitivo requer doses altas de radioterapia, habitualmente de 66 - 70 Gy em 35 frações (ADELSTEIN, 2003; FORASTIERI, 2013; GILLISON, 2019; NCCN, 2020), o que resulta em um tratamento de no mínimo 7 semanas devido ao fracionamento, podendo ser

mais longo caso ocorra problemas técnicos do serviço de radioterapia e/ou toxicidades limitantes com necessidade de pausas do tratamento. A realização de tratamento com hipofracionamento, isto é, em menos frações e em tempo mais curto do que o habitual, foi avaliada em alguns estudos com controle local possivelmente superior em relação ao esquema convencional (YAMAZAKI, 2006; EISBRUCH, 2009), mas durante o tratamento combinado com RT + QT habitualmente é usado o tratamento convencional, haja vista que seus estudos pivotais foram realizados dessa forma e pelo fato do uso de cisplatina alta dose ser realizado em três aplicações com intervalos de 21 dias (ADELSTEIN, 2003; FORASTIERI, 2013), condicionando dessa forma o tratamento radioterápico a uma duração mínima de 6 a 7 semanas. No estudo RTOG 0129 foi comparado a realização de dois ciclos versus três ciclos de cisplatina, não sendo identificado a prejuízo em controle local, sobrevida livre de progressão ou sobrevida global (NGUYEN-TAN, 2014). Tal achado é corroborado por outros estudos que sugerem que idealmente uma dose total de cisplatina de $\geq 200\text{mg/m}^2$ deve ser administrada ao longo do tratamento (SPREAFICO, 2016; SZTURZ, 2017), com 300mg/m^2 se mantendo o padrão (NCCN, 2020). Ainda assim, mesmo que seja preconizado a realização de três ciclos de cisplatina, a adesão a todo o tratamento pode ser comprometida devido à toxicidade limitante. Nossos dados mostraram que a dose média de radioterapia utilizada foi de 6950 cGy, em média com 35,7 frações e um tempo médio de 70 dias, resultados esperados para o tratamento proposto, conforme descrito acima. Quanto à adesão ao tratamento, apesar de apenas um paciente não concluir a radioterapia planejada, apenas 42,3% realizaram 3 ciclos previstos de QT, algo abaixo do esperado quando comparado aos estudos clínicos, em que Adelstein (2003) e Forastiere (2013) descreveram taxas de 85,1% e 70% respectivamente. Ademais, 38,5% realizaram 2 ciclos e 19,2% apenas 1 ciclo, enquanto Forastiere (2013) obteve valores de 23% e 7% respectivamente. O baixo compliance ao tratamento quimioterápico pode ser explicado por se tratar de um estudo com dados da prática clínica, em que o suporte clínico e a população são mais frágeis do que no cenário de estudos clínicos randomizados, sendo, portanto, mais suscetível a complicações e desvios de protocolos.

Como medida profilática de mucosite 28,8% dos pacientes realizaram laserterapia em cavidade oral, tratamento que utiliza laser de baixa energia de Hélio-Neônio e que possui atividade na prevenção e tratamento da mucosite relacionado ao tratamento do CCP (MAIYA, 2006; GAUTAM, 2015; ZADIK, 2019). Apesar do comprovado benefício da terapia há anos (BENSADOUN, 1999), o tratamento de modo profilático só começou a ser ofertado aos pacientes em nosso serviço ao final de 2016, o que justifica a maioria dos pacientes não ter tido tal suporte. A relação entre a profilaxia e mucosite neste estudo será descrita no tópico referente

a relação entre características pré e durante o tratamento e toxicidades (tópico 7.6 - ver abaixo).

6.4 Desfechos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global

A taxa de resposta objetiva foi de 84,6%, com 42,3% sendo resposta completa (RC), sendo possível a cirurgia de resgate em 11,5%. Tais achados são compatíveis com os resultados de Aldestein et al que obteve 40,2% de RC e 21% de cirurgias de resgate. Apesar de haverem outros estudos que avaliaram este tratamento, foi optado por selecionar a publicação de Aldestein et al por ser o estudo com a população mais similar à nossa. Por exemplo, no RTOG 1016 (GILLISON, 2019) os pacientes eram todos HPV positivos, o que proporciona maior resposta ao tratamento definitivo (GÖTTGENS, 2019). Alguns outros estudos não são ideais para comparação por selecionarem um subtipo tipo específico de neoplasia de CCP ou por mesclarem tratamentos de indução ou consolidação (FORASTEIRE, 2003).

Em relação a SLP e SG, foram atingidas medianas de 35,3 meses e 52 meses, respectivamente. Tais resultados são muito superiores aos descritos por Aldestein et al, cuja SG mediana foi de 19,1 meses, sem descrição de SLP neste estudo. Apesar disso, análise retrospectiva de 2200 pacientes portadores de CCP do banco de dados do Veterans and Health Administration revelou SG mediana de 49 meses, valor próximo do obtido em nossa amostra (BAUML, 2019), assim como Xiang et al, que obteve mediana de 54 meses. Por conseguinte, ainda que tenhamos obtido resultados superiores em sobrevida do que o estudo pivotal de Aldestein et al, os dados são compatíveis com resultados encontrados em análises de outros estudos maiores. Sobre SLP, apesar de Aldestein et al e Bauml et al não descreverem esse dado, comparamos os resultados com a metanálise de Mohamed et al, que atingiu resultados de 62% de SLP em 2 anos. Em comparação indireta, tais resultados parecem superiores aos do nosso estudo, bem como os dados de SG também foram, haja vista que o valor de 2 anos é similar ao valor de 65% de SLP ao final do primeiro ano. Ainda assim, nossos resultados mostram que a combinação de QT e RT foi eficaz promovendo resultados de controle de doença a longo prazo próximos do esperado.

Em análise das relações entre características clínicas e do tratamento com os desfechos de sobrevida, sexo feminino foi associado a pior desfecho de SLP em análise da curva de Kaplan Meier pelo método de Wilcoxon, no entanto, a interpretação deste resultado deve ser realizada com cautela, pois apenas 9,6% dos pacientes eram mulheres, o que torna a comparação desproporcional e susceptível a vieses, além de não haver significância estatística em análise ajustada. Para SG, em análises ajustadas, as variáveis número de ciclos de quimioterapia,

toxicidades grau 3 – 4 em algum momento e comorbidades, especificadamente nas comparações de ECC 0 vs 1 – 2 e 1- 2 vs ≥ 3 , se correlacionam com significância estatística ao desfecho de sobrevida.

O número de ciclos realizados já apresentou relação em estudos prévios. No estudo RTOG 0129 foi verificado que a realização de ≥ 2 ciclos de cisplatina possuem desfechos similares, não sendo identificado a prejuízo em controle local, sobrevida livre de progressão ou sobrevida global. Entretanto, a realização de apenas 1 ciclo promove piores resultados (NGUYEN-TAN, 2014). Tal achado é corroborado por outros estudos que sugerem que idealmente uma dose total de cisplatina de $\geq 200\text{mg/m}^2$ deve ser administrado ao longo do tratamento (SPREAFICO, 2016; SZTURZ, 2017), com 300mg/m^2 se mantendo o padrão (NCCN, 2020).

Apesar de não ter sido feita a análise entre ciclos realizados e ocorrência de toxicidades, presumimos que o risco de eventos adversos esteja relacionado com quantidade de ciclos realizados de cisplatina, e que por isso indiretamente a ocorrência de toxicidades tenha sido identificada como um fator relacionado a sobrevida. Inferir que a ocorrência de toxicidade por si só seja um fator associado a maior sobrevida é algo que contradiz a premissa de que a realização de pelo menos 2 ciclos promova melhores desfechos, considerando os efeitos adversos são a principal limitação para se realizar doses adequadas de cisplatina, conforme já discutido acima.

Por fim, a relação entre ECC e sobrevida já foi explorada em outros estudos, tanto no CCP quanto em outros tumores (YANG, 2018; VITZTHUM, 2019; STORDEUR, 2020). Stourdeur et al concluíram por meio de uma análise retrospectiva de 8812 pacientes o valor preditivo do ECC na sobrevida global, estando o desfecho inversamente relacionado com a pontuação obtida na escala. De forma que quando comparados com aqueles com pontuação de 0, o risco de óbito foi 2,23 maior se 1 – 2 pontos, 3,32 maior se 3 – 4 pontos e 9,33 maior se >4 pontos. Nossos resultados foram em parte concordantes com a literatura ao mostrar aumento de risco de óbito para maiores pontuações nas comparações de ECC 0 vs 1 – 2 pontos, entretanto a comparação e 1- 2 vs ≥ 3 pontos revelou pior desfecho para pontuações mais baixas, enquanto a análise entre 0 vs ≥ 3 pontos não apresentou diferença significativa, comparação para qual se esperava maior diferença no risco de óbito. Pressupomos que essas disparidades ao se realizar comparações com o grupo de ≥ 3 pontos possam corresponder a um viés de amostragem devido ao baixo número de pacientes com este critério, apenas 7,7% da população.

Apesar de neste estudo não serem detectadas outras associações das variáveis com os desfechos de SLP e/ou SG, existem outros fatores preditivos já descritos. Por exemplo, perda

ponderal com redução de peso >5% em relação ao basal (LANGIUS, 2013), hipoalbuminemia (DANAN, 2016; LIM, 2017), NLR e PLR (BOJAXSHIU, 2016; NAKAYMA, 2017; TAKENAKA, 2017; LIU, 2019) e estadió clínico (LAURA, 2020). Portanto, ainda que no presente estudo não tenhamos replicado os resultados dos demais estudos citados, nossa amostra tem uma população menor e em um estudo de menor poder estatístico.

Outro ponto que merece destaque é a ausência de análise de associação entre HPV e desfechos de SLP e SG neste estudo. A atuação do HPV na oncogênese do CCP está associada a melhores desfechos, entretanto, a realização de imunohistoquímica para pesquisa para HPV/p16 não é realizada de forma rotineira no serviço do HCRP, sendo realizada mediante solicitação de equipe médica. No entanto, na nossa amostra 38,7% não foram submetidos à imunohistoquímica para HPV por limitação de acesso ao material histopatológico, sendo optado por não realizar análises de SG e SLP devido ao baixo poder que este resultado teria.

6.5 Toxicidades

Os resultados revelam que todos os pacientes apresentaram toxicidades de algum grau. Ainda que resultados de 69,2% apresentando eventos grau ≥ 3 sejam elevados, estão aquém dos níveis de toxicidades relatados em outros estudos. Adelstein et al, Forastiere et al e Gillison et al descreveram respectivamente 89%, 77% e 81,7% de toxicidade grau ≥ 3 sob o mesmo tratamento. Isso provavelmente se deve ao fato de que apesar deste estudo ter objetivos relacionados à avaliação de toxicidades, por possuir o desenho de estudo retrospectivo é suscetível a vieses de subnotificação de eventos adversos e de suas respectivas graduações, principalmente as toxicidades relacionadas a avaliações de caráter subjetivo.

Avaliação qualitativa das toxicidades agudas revelou que as complicações mais frequentes, isto é, com $\geq 10\%$ de incidência, foram perda ponderal, náuseas, mucosite, aumento de creatinina, vômitos, radiodermite, neutropenia, injúria renal aguda, astenia, anemia e inapetência. De uma forma geral, são os eventos adversos mais relatados nos estudos sob uso de cisplatina e/ou tratamento com radioquimioterapia definitiva (ADELSTEIN, 2013; FORASTIERE, 2013; CISPLATIN MONOGRAPH, 2019; GILLISON, 2018). Entretanto, nota-se que eventos que carecem de avaliação subjetiva parecem subestimados em relação aos estudos prévios, ao passo de que aqueles passíveis de avaliação por métodos objetivos, como exames laboratoriais, são similares ou até superiores, conforme mostrado abaixo na tabela de comparação com os dados do RTOG 1016 (GILLISON, 2018). Sendo este último usado como referência em toxicidades por ser mais contemporâneo que outros já citados (e, portanto, com

métodos de radioterapia e manejo clínico de toxicidades mais próximas da realidade atual) e com adequada individualização de cada toxicidade e seus graus. Valores mais altos de perda ponderal e injúria renal aguda podem ser explicados por se tratar de dados resultantes de um estudo de dados da prática clínica, em que diferentemente de estudos clínicos, não há suportes clínico, social e nutricional ideais no sistema público de saúde, sendo assim, toxicidades consequentes de disfunção nutricional e hidratação podem ser mais frequentes.

Tabela 23 - Comparação de toxicidades agudas de dados coletados e do RTOG 1016
(GILLISON, 2018)

Toxicidades subjetivas (grau ≥3)		
	RTOG 1016	Atual
Xerostomia	49,7%	-
Mucosite	41,5%	18,4%
Disfagia	37,4%	-
Inapetência	22,4%	-
Náuseas	19,1%	7,7%
Dor	14,6%	-
Vômitos	12,1%	5,8%
Radiodermite	8%	-
Hipoacusia	7,8%	-
Astenia	5,8%	1,9%
Toxicidades objetivas (grau ≥3)		
	RTOG 1016	Atual
Neutropenia	15,3%	18,4%
Perda ponderal	7,8%	19,3%
Anemia	2,8%	5,8%
Injúria renal aguda	3,3%	28,8%

Toxicidades a longo prazo em geral são pouco relatadas nos estudos prospectivos, com boa parte dos estudos direcionados a este ponto sendo retrospectivos. Rivelli et al descreveram em uma análise retrospectiva de múltiplos estudos incidências de disfagia, xerostomia, ototoxicidade e nefrotoxicidade com doença renal crônica em 25-67%, 93%, 18-50% e 7,6% respectivamente, mas trata-se de uma análise de múltiplos estudos com populações

heterogêneas e esquemas de tratamentos distintos. Destaca-se que idade avançada, doenças localmente avançadas e cirurgia de resgate após quimiorradioterapia foram associadas a maior incidência de complicações (RIVELLI, 2015).

No presente trabalho a toxicidade tardia mais frequente foi aumento de creatinina em relação ao valor basal (27%) associado ou não a doença renal crônica (15,4%). Complicação classicamente associada ao uso de cisplatina (PERAZELLA, 2010) e que devem influenciar na escolha do tratamento por poder afetar o manejo de outras comorbidades e promover redução de qualidade de vida. Outras complicações observadas foram radiodermite, disfonia, disfagia, dor e xerostomia, eventos relacionados a efeito local da radioterapia potencializada por quimioterápico de ação radiosensibilizante. De uma forma geral as três últimas complicações ocorrem de forma concomitante em grande parte dos pacientes submetidos ao tratamento definitivo, ocorrendo em até 38,5% dos casos (CAUDELL, 2009), com maiores incidências em doses ≥ 50 Gy (DIRIX, 2009; DE FELICE, 2018) e aumento de 19% de risco na incidência a cada aumento de 10Gy em relação a este nível (DE FELICE, 2018). Demais fatores de risco associados à disfagia crônica são idade >55 anos, uso concomitante de quimioterapia à radioterapia e alguns sítios primários, sendo laringe, hipofaringe, pilar amigdaliano e base de língua locais com maior incidência (DIRIX, 2009). Nos nossos dados, as incidências de disfagia, dor e xerostomia foram de 15,4%, 13,5% e 5,8%, respectivamente. Destaca-se que nosso estudo possui uma população com média de idade de 53 anos, uso concomitante de cisplatina alta dose em todos os casos e tratamento com altas doses de radioterapia (média de 6950Gy), promovendo uma expectativa de alta incidência de toxicidades tardias, no entanto, foi observado resultados mais baixos, o que pode se dever a um subregistro de toxicidades.

Outra toxicidade frequentemente descrita com uso de cisplatina é a ototoxicidade, que pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes (CISPLATIN MONOGRAPH, 2019), mas que ocorreu em apenas 5,8% de forma aguda e 3,8% de forma crônica neste estudo, com apenas 1 paciente (1,9%) tendo hipoacusia grau 3 de forma crônica, enquanto isso ocorreu em 6,3% no RTOG 1016 (GILLISON, 2018). Ressalta-se a indisponibilidade de realização rotineira de audiometria nos pacientes submetidos ao uso de cisplatina, sendo o exame reservado apenas a pacientes sintomáticos. Sendo assim, a ausência de um protocolo com a padronização de avaliação otológica pode ter subestimado a incidência de ototoxicidade.

Tabela 24 - Comparação de toxicidades tardias de dados coletados e do RTOG 1016
(GILLISON, 2018)

Toxicidades subjetivas (grau ≥3)		
	RTOG 1016	Atual
Xerostomia	32,1%	-
Hipoacusia	6,3%	1,9%
Disfagia	4,4%	-
Dor	1,3%	-
Toxicidades objetivas (grau ≥3)		
	RTOG 1016	Atual
Perda ponderal	7,8%	19,3%
Injúria renal aguda	NR	1,9%

NR: Não relatado

6.6 Relação entre características pessoais e do tratamento com toxicidades

Apesar de o presente estudo ter a premissa de que seria possível a identificação de fatores que pudessem predizer quais pacientes apresentam maior risco de toxicidades, não foram encontrados os resultados esperados. Para ocorrência de toxicidade grau 3 – 4 em algum momento, na análise ajustada apenas a realização de laser profilático (HR 0,48 [IC 95% 0,27 – 0,86], p 0,001) e relação entre IMC, especificadamente de $<18,5\text{Kg/m}^2$ vs $\geq 25\text{Kg/m}^2$ (HR 0,27 [IC 95% 0,09 – 0,76], p 0,01), tiveram significância estatística. A relação entre laser profilático e toxicidade já foi explorada em múltiplos estudos (MAIYA, 2006; GAUTAM, 2015; ZADIK, 2019). Em estudo de fase III randomizado em pacientes portadores de CCP submetidos a tratamento com RT e Cisplatina, a realização de laser promoveu redução de mucosite grau 3 – 4 de 70% para o grupo de observação contra 23,4% no grupo experimental (GAUTAM, 2015). Dessa forma, o resultado encontrado é compatível com os dados da literatura, e reforça a indicação da profilaxia caso haja acesso no serviço de saúde, conforme recomendado pelo guideline conjunto da Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Entretanto, deve ser destacado dois fatores relacionados a redução de toxicidade na nossa população. Primeiro, o grupo de pacientes submetidos a laser profilático possuía, além da terapia com laser, suporte odontológico de forma regular e mais frequente, tornando possível a identificação de toxicidades grau 1 – 2 de forma mais precoce, com manejo eficaz e provável redução de progressão para eventos grau 3 – 4. Segundo, como para os pacientes da nossa amostra a terapia fotodinâmica se tornou um tratamento complementar a partir de 2016, também pode ter havido influência do avanço das

técnicas de radioterapia e suporte clínico geral nos últimos anos em relação a amostra de 2012 a 2015. Ainda que haja tais fatores de confusão, isso não anula o desfecho encontrado.

A segunda variável que apresentou significância estatística foi a comparação de valores de IMC, especificadamente de $<18,5\text{Kg/m}^2$ vs $\geq 25\text{Kg/m}^2$, com redução do risco de toxicidades grau 3 – 4 de 63% a favor do grupo com IMC $<18,5\text{Kg/m}^2$. Este resultado é o oposto do previsto pelos investigadores, haja vista que apesar de IMC abaixo do nível de normalidade não necessariamente predizer desnutrição, no contexto de CCP isso está frequentemente associado e possui relação inversamente proporcional com toxicidades, conforme avaliado por múltiplos estudos (RAVASCO, 2005; CAPUANO, 2008; BAXI, 2016; GANJU, 2019). Além disso, a relação entre IMC e toxicidades não se mantém entre comparações de outras categorias de classificação do IMC, revelando que seja mais provável que haja fatores de confusão que tenha contribuído para este desfecho. Destaca-se ainda, que outras características clínico-laboratoriais relacionadas ao estado nutricional como variação de peso corporal, albumina e IRN não indicou diferença significativa de toxicidades em suas análises, mostrando uma tendência numérica de pior desfecho em pacientes com valores mais altos de albumina, o que novamente entra em conflito com os dados levantados na literatura.

Com relação a avaliação das características hematimétricas, apesar de haver vários estudos com conclusões de que tais índices possuem valor prognóstico (THAM, 2017; BOJAXHIU, 2018; YU, 2018; YANG, 2019;), é escassa a literatura da relação deles com toxicidades. Bojaxhiu et al em uma análise retrospectiva de 186 pacientes concluíram não haver valor preditivo do NLR e/ou PLR com eventos adversos. Assim como Mikoshiba et al em análise retrospectiva de 54 pacientes também não verificou relação entre NLR ou PLR com toxicidades. No nosso estudo, o PLR acima da média apresentou relação com o desenvolvimento de toxicidades grau 3 – 4 em um momento, mas isso não foi consistente com a ocorrência de toxicidade em qualquer momento ou em dois ou mais momentos. Sendo assim, este resultado do PLR não nos parece merecer destaque, haja vista que poderia indicar possível associação com o desenvolvimento de toxicidades em apenas um momento, não indicando, portanto, pacientes com maior risco de desenvolvimento de toxicidades em múltiplos momentos. Além disso, o índice de NLR também não se correlacionou com toxicidades em nenhum dos momentos.

Sobre as demais características pessoais e do tratamento, nenhuma outra apresentou relação com desfecho de toxicidades aguda ou tardia. São poucos os estudos que avaliaram essa relação, que se caracterizam por serem análises retrospectivas e terem vieses relacionados a este desenho de estudo. Todavia, algumas características já foram vinculadas a toxicidades, como

por exemplo no estudo de Bahig et al, em que a análise retrospectiva de 129 pacientes com ≥ 70 anos detectou aumento de toxicidades agudas em pacientes com KPS ≤ 80 , ECC ≥ 3 e/ou disfunção renal. Meyer et al também constataram em outro estudo retrospectivo com 530 pacientes a relação entre toxicidades agudas com KPS baixos, IMC $< 25\text{Kg/m}^2$ e estadios TNM maiores. Com relação a toxicidades tardias, Ghadjar et al encontraram associação entre estadios nodais avançados, perda ponderal durante o tratamento, necessidade de uso de gastrostomia ou sonda nasoenteral ou nutrição parenteral e disfagia aguda severa durante o tratamento com o desenvolvimento de toxicidades tardias. É provável que o número de pacientes deste trabalho e a subnotificação de toxicidades em análise retrospectiva possam ter camuflado tais achados.

7 CONCLUSÃO

A realização de tratamento definitivo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço por meio de protocolo que combina radioterapia e cisplatina 100mg/m² se mostrou efetiva em nossa amostra, com dados de SLP e SG próximos do estimado por estudos maiores, com perfil de toxicidades precoces e tardias inferiores aos estudos pivotais.

Com relação às associações entre características clínicas e do tratamento com os desfechos de SLP, SG e toxicidades, ≥ 2 ciclos de cisplatina, toxicidades 3 – 4 e ECC se correlacionaram com SG, enquanto laserterapia profilática, relação plaqueta/linfócito e IMC foram associadas a toxicidades grau 3 – 4.

REFERÊNCIAS

ADELSTEIN, D. J.; LI, Y.; ADAMS, G. L. ET AL. Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. v 21. n 1. p 92 – 98. 2013.

ADJEI AA.; APPELBAUM FR.; SHRUJAL B. ET AL. ASCO-SEP. 6ª Edição. Capítulo 9. p 640 – 719. 2018.

AMIN, M. B.; EDGE, S.; GREENE, F. ET AL. AJCC – American Joint Committee on Cancer 2017. AJCC Cancer Staging Manual. 8. Editora Springer. p.55 – 184. 2017.

ARUN MAIYA G; SAGAR M. S.; FERNANDES D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res*. v 124. n 4. p 399 – 402. 2006.

ASSIS, J. L. P. Tempo até o tratamento de câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo: 2011 a 2017. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia). Universidade de São Paulo. São Paulo. 2019.

BAHIG, H.; FORTIN B.; ALIZADEH M. ET AL. Predictive factors of survival and treatment tolerance in older patients treated with chemotherapy and radiotherapy for locally advanced head and neck câncer. *Oral Oncology*. v 51. n 5. p 521 – 528. 2015.

BARDASH Y.; OLSON C.; HERMAN W. ET AL. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Prognosis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*. v 42. n 12. p 665 – 677. 2019.

BAUML J. M.; VINNAKOTA R.; PARK Y. A. ET AL. Concurrent Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl Cancer Inst*. v 111. n 5. p 490 – 497. 2019.

BAXI, S. S.; SCHWITZER, E.; JONES, L.W.; A review of weight loss and sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Cancers Head Neck*. Vol 1. n 9. p 1–7. 2016.

BENSADOUN R. J.; FRANQUIN J. C; CIAIS G. ET AL. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. v 7. n 4. p 244. 1999.

BERNIER J.; COOPER J. S.; PAJAK T. F. ET AL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials EORTC 22931 and RTOG 9501. *Head Neck*. v 27. p 843 – 850. 2005.

BERNIER J.; DOMENGE C.; OZSAHIN M. ET AL. Postoperative Irradiation with or

without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. New England of Journal Medicine. v 350. p 1945 – 1952. 2004.

BOJAXHIU B.; TEMPLETON A. J.; ELICIN O. ET AL. Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. Radiation Oncology. v 13. n 216. 2018.

BONNER J.; HARARI P.; GIRALT J. ET AL. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England of Journal Medicine. v 354. n 6. p 567 – 578. 2006.

BRASIL. Lei Nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. MINISTÉRIO DA JUSTIÇA - MJ; MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. Diário Oficial da União. 23 de novembro de 2012.

BRAY F.; FERLAY.; SOERJOMATARAM I. ET AL. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians. v 68. n 6. p 394 – 424. 2018.

BURTNESS B.; HARRINGTON K.; GREIL R.; SOULIÈRES D.; TAHARA M.; CASTRO G. ET AL. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. v 394. n 10212. p 1915 – 1928. 2019.

CAMPION A. C. O. V.; SANTOS K. C. B.; CARMO E. S. ET AL. Caracterização do atraso no diagnóstico do câncer de boca e orofaringe em dois centros de referência. Cad Saúde Coletiva. v 24. n 2. p 178 - 184. 2016.

CAPUANO G.; GROSSO A.; GENTILE P. C. ET AL. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. Head Neck. v 30. n 4. p 503 – 508. 2008.

CAUDELL J. J.; SCHANER P. E.; MEREDITH R. F. ET AL. Factors Associated With Long-Term Dysphagia After Definitive Radiotherapy for Locally Advanced Head-And-Neck Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. v 73. n 2. p 410 – 415. 2009.

CHAN A.; HSU M.; GOH B.; HUI E.; LIU T. ET. AL. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Journal Clinical of Oncology. v 23. n 15. p 3568 – 3576. 2005.

COHEN E. E. W.; SOULIÈRES D.; LE TOURNEAU.; DINIS J.; LICITRA L.; AHN M. J. ET AL. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. v 393. n 10167. p 156 – 167. 2019.

COOPER J. S. ET AL. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial:

postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology and Physics*. v 84. n 5. p 1198 – 1205. 2012.

DAHER G. C. A.; PEREIRA G. A.; OLIVEIRA A. C. D. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. *Rev. bras. epidemiol.* v.11 n.4. pp.584-596. 2008.

DANAN D.; SHONKA D. C.; SELMAN Y. ET AL. Prognostic Value of Albumin in Patients With Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*. v 126. n 7. p 1567 – 1571. 2016.

DE FELICE F.; DE VINCENTIS M.; LUZZI V. ET AL. Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management. *Oral Oncol.* v 77. p 125 – 130.

DENIS F.; GARAUD P.; BARDET E. ET AL. Final Results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group Randomized Trial Comparing Radiotherapy Alone With Concomitant concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. v 22. n 1. p 69 – 76. 2004.

DEVITA V. T; LAWRENCE T. S; ROSENBERG S. A. Principles & Practice of Oncology. 11ª Edição. Wolters Kluwer Health. 2018. Cap 44-45.

DIRIX P.; ABBEEL S.; VANSTRAELEN B.; HERMANS R.; NUYTS S. Dysphagia After Chemoradiotherapy for Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: Dose-Effect Relationships for the Swallowing Structures. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. v 75. n 2. p 385 – 392. 2009.

DONG C.; WANG Z.; CHEN S. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Biochemistry*. v 52. n p. 131 – 136. 2018.

EISBRUCH A.; HARRIS J.; GARDEN A. S. 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*. v 76. n 5. 2018.

EISENHAUER E.A.; THERASSE P.; BOGAERTS L.H. ET AL. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. v 45. n 2. p 228 – 247. 2009.

ERKAL H.S.; MENENHALL W.M. ET AL. Synchronous and Metachronous Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Mucosal Sites. *Journal of Clinical Oncology*. v 19. n 5. p 1358 – 1362. 2016.

FELIPPU A. W. D.; FREIRE E. C.; SILVA R. A. ET AL. Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. v 82. n 2. p 140 - 143. 2016.

FERRIS R. L.; BLUMENSCHN G.; FAYETTE J.; GUIGAY J.; COLEVAS D.; LICITRA L. ET AL. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. v 375. p 1856 – 1867. 2016.

FORASTIERE A. A.; ZHANG Q.; WEBER RS. ET AL. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of Clinical Oncol.* v 31. n 7. p :845 – 852. 2013.

GANJU R. G.; MORSE R.; HOOVER A.; TENNAPEL M.; LOMINSKA C. E. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiotherapy & Oncology.* v 137. p 117 – 124. 2019.

GAUTAM A. P.; FERNANDES D. J.; VIDYASAGAR M. S. ET AL. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B.* v 144. p 51 - 56. 2015.

GHADJAR P.; SIMCOCK M.; ZIMMERMANN F. ET AL. Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiotherapy and Oncology.* v 104. n 2. p 213 – 218. 2012.

GILLISON M.; TROTTI A.; HARRIS J. E. T. ET AL. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology.* v 393. N 10166. P 40 – 50. 2018.

GÖTTGENS E.; OSTHEIMER C.; SPAN P. N.; BUSSINK J.; HAMMOND E. M. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *The British Journal of Radiology.* v 92. n 1093. 2019.

GUIGAY J.; FAYETTE J.; MESIA R.; LAFOND C. ET AL. TPEXtreme randomized trial: TPEX versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol.* v 37. n 15. suppl 6002 – 6002. 2019.

HADDAD R.; SONIS S.; POSNER M. ET AL. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer.* v 115. n 19. p 4514 – 4523. 2009.

HALL S.; ROCHON P.; STREINER D. ET AL. Measuring Comorbidity in Patients With Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope.* v 112. n 11. p 1988 – 1996. 2009.

HONORATO J.; CAMISASCA D. R.; SILVA L. E. ET AL. Overall survival analysis in oral squamous cell carcinoma patients diagnosed at the National Cancer Institute in 1999. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* v 12. n 1. p 69 - 81. 2009.

HUANG Z.; FU Z.; HUANG W.; HUANG K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* v 38. n 3. p 641 – 647. 2020.

INCA. Estatísticas de câncer. Disponível em <http://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acessado em 21/03/2020, as 11:05.

IYER N. G.; TAN V. K.; WANG W. ET AL. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer.* v 121. n 10. p 1599 – 1607. 2015.

KANO S.; HOMMA A.; HATAKEYAMA H. ET AL. Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck câncer. *Head Neck.* v 39. n 2. p 247 – 253. 2017.

LANGIUS J. A. E.; BAKKER S.; RIETVELD D. H. F.; KRUIZENGA H. M.; LANGENDIJK J. A.; WEJIS P. J. M.; LEEMANS C. R. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *British Journal of Cancer.* v 109. n 5. p 1093 – 1099. 2013.

LAURA Q. M. ; CHOW M. D. Head and Neck Cancer. *N Engl N Med.* v 382. p 60 – 72. 2020.

LEE K; STRUSS M. Head and neck cancer in blacks. *Journal of the National Medical Association.* v 86. n 7. p 530 – 534. 1994.

LEE, E. T.; WANG, J. W. Statistical methods for survival data analysis. 3 ed. New York, Wiley, 2003.

LEFEBVRE J. L.; ANDRY G.; CHEVALIER D. ET AL. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Annals of Oncology.* v 23. n 10. p 2708 – 2714. 2012.

LI B.; ZHOU P.; LIU Y. ET AL. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim. Acta.* v 483. p 45 – 56. 2018.

LIM W. S.; ROH J.; KIM S. ET AL. Pretreatment Albumin Level Predicts Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope.* v 127. n 12. p 437 – 442. 2017.

LIU C.; KO H.; LIU W. ET AL. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* v 98. n 43. 2019.

LIU Y.; LIN Y. Platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratios: Predictive factors of response and toxicity for docetaxel-combined induction chemotherapy in advanced head and neck cancers. *J Chin Med Assoc.* v 82. n 11. p 849 – 855. 2019.

MAGNANO M.; MOLA P.; MACHETTA G. ET AL. The Nutritional Assessment of Head and Neck Cancer Patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* v 272. n 12. p 3793 – 3799. 2014.

MEHANNA H.; ROBINSON M.; HARTLEY A. ET AL. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial.. *The Lancet Oncology.* v 393. n 10166. p 51 – 60. 2018.

MENDENHALL W.M.; MILLION R.R.. Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of time-dose factors and causes of failure. *Inter J of Radio Oncol.* v 12. n 5. p 741 – 746. 1986.

MENEZES F. S.; LATORRE M. R. D. O.; CONCEIÇÃO G. M. S. ET AL. The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. *PLoS One.* v 15. n 5. e0232871. 2020.

MEYER F.; FORTIN A.; WANG C. S. ET AL. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* v 82. n 4. p 1454 – 1462. 2012.

MIKOSHIBA T.; OZAWA H.; SAITO S. ET AL. Usefulness of Hematological Inflammatory Markers in Predicting Severe Side-effects from Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer Patients. *Anticancer Research.* v 39. n 6. p 3059 – 3065. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra. 3ª Edição. Brasília. 2017.

MOHAMED A.; TWARDY B.; ZORDOK M. A. ET AL. Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Comparative analysis. *Head and neck.* v 41. n 5. p 1490 – 1498. 2019.

MURPHY C. T.; GALLOWAY T. J.; HANDORF E. A. ET AL. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *Journal of Clinical Oncology.* v 34. n 2. p 169 - 178. 2016.

NAKAYAMA M.; GOSHO M.; HIROSE Y. ET AL. Modified combination of platelet count and neutrophil “to” lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck.* v 40. n 6. p 1138 – 1146. 2018.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Guidelines of Head and Neck Cancer. 2020. Version 1.2020. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf. Acesso em: 21/03/20, as 19:45.

NGUYEN-TAN P. F.; ZHANG Q.; ANG K. K. ET AL; Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-

Term Report of Efficacy and Toxicity. Journal of Clinical Oncology. v 32. n 34. p 3858 – 3867. 2014.

NORONHA V.; JOSHI A.; PATIL V. M. ET AL. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. Journal of Clinical Oncology. v 36. n 11. p 1064 – 1072. 2017.

O'SULLIVAN B; HUANG SH; SU J, ET AL. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. Lancet Oncol. v 17. n 4. p 440 – 451. 2016.

PERAZELLA M.A.; MOECKEL G.W. Nephrotoxicity From Chemotherapeutic Agents: Clinical Manifestations, Pathobiology, and Prevention/Therapy. Seminars in Nephrology. v 30. n 6. p 570 – 581. 2010.

PETITO G. ET AL. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. Braz. j. otorhinolaryngol. v 83. n 1. p 38 - 44. 2017.

PICCIRILLO J. ET AL Importance of Comorbidity in Head and Neck Cancer. The Laryngoscope. v 110. n 4. p 593 – 602. 2009.

PICCIRILLO J.; LACY P.; BASU A. ET AL. Development of a New Head and Neck Cancer-Specific Comorbidity Index. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. v 128. n 10. p 1172. 2002.

POSNER M.; NORRIS C.; WIRTH L. ET. AL. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. Annals of Oncology. v 20. n 5. p 921 – 927. 2009.

RAVASCO P.; MONTEIRO-GRILLO I.; VIDAL P. M. ET AL. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck. v 27. n 8. p 659-668. 2005.

RIBEIRO K.; KOWALSKI L.; LATORRE M. Impact of Comorbidity, Symptoms, and Patients' Characteristics on the Prognosis of Oral Carcinomas. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. v 126. n 9. p 1079. 2000.

RIVELLI T. G.; MAK M.; MARTINS R. E.; SILVA V. T. C.; DE CASTRO G.; Cisplatin Based Chemoradiation Late Toxicities in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. Discovery Medicine. v 20. n 108. p 57 – 66. 2015.

SANTOS M. ET AL. Diretrizes Oncológicas. 2ª edição. São Paulo. Editora Científica. Cap 4. Pag 53 – 70. 2019.

SAROUL N.; PASTOUREL R.; MULLIEZ A. ET AL. Which Assessment Method of

Malnutrition in Head and Neck Cancer?. *Otolaryngol Head Neck Surg.* v 158. n 6. p 1065 – 1071. 2018.

SIEGEL R. L.; MILLER K. D.; JEMAL A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinician.* v 68. n 1. p: 7 – 30. 2020.

SPREAFICO A.; HUANG S. H.; XU W. ET AL. Impact of Cisplatin Dose Intensity on Human Papillomavirus-Related and -Unrelated Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Eur J Cancer.* v 67. p 174 - 182. 2016.

STEWART A. F. Hypercalcemia Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine.* v 352. p 373 - 379. 2005.

STORDEUR S.; SCHILLEMANS V.; SAVOYE I. ET AL. Comorbidity in head and neck cancer: Is it associated with therapeutic delay, post-treatment mortality and survival in a population-based study? *Oral Oncology.* v 102. 2020. Online. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104561.

SZTURZ P.; WOUTERS K.; KIYOTA N. ET AL. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *Oncologist.* v 22. n 9. p 1056 - 1066. 2017.

TAKENAKA Y.; OYA R.; KITAMIURA T. ET AL. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer: A meta-analysis. *Head and neck.* v 40. n 3. p 647 – 655. 2018.

TAKENAKA Y.; OYA R.; KITAMIURA T. ET AL. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis. *Head Neck.* v 40. n 12. p 2714 – 2733. 2018.

TEMPLETON A.; MCNAMARA M.G.; SERUGA B. ET AL. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* v 106. n 6. 2014.

THAM T.; BARDASH Y.; HERMAN S. W.; CONSTATINO P. D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* v 40. n 11. p 2546 – 2557. 2018.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Acesso em 10/10/2020. As 09:50.

VERMORKEN J.; MESIA R.; RIVERA F. ET AL. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine.* v 359. n 11. p 1116 – 1127. 2008.

VITZTHUM L. K.; PARK H.; ZAKERI K. ET AL. Selection of Head and Neck Cancer Patients for Intensive Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*. v 106. n 1. p 157 – 166. 2020.

WOLF G.T.; FISHER S.G; HONG W.K, ET AL. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New England of Journal Medicine*. v 324. n 24. p 1685 – 1690. 1991.

XIANG M.; HOLSINGER F. C.; COLEVAS A. D. ET AL. Survival of patients with head and neck cancer treated with definitive radiotherapy and concurrent cisplatin or concurrent cetuximab: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer*. v 124. n 23. p 4486 – 4494. 2018.

YAMAZAKI H.; NISHIYAMA K.; TANAKA E.; KOIZUMI M.; CHATANI M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. v 64. n 1. p 77 - 82. 2006.

YANG C. C.; FONG Y.; LIN L. ET AL. The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. v 53. p 235 – 240. 2018.

YANG L.; HUANG Y.; ZHOU L. ET AL. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. v 41. n 5. p 1525 – 1535. 2019.

YOUSEM D. M.; GAD K; TUFANO R. P. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. v 27. n 10. P 2024 – 2036. 2006.

YU Y.; WANG H.; YAN A. ET AL. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. v 18. n 1. p 383. 2018.

ZADIK Y; ARANY P. R.; FREGNANI E. R. ET AL. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. v 27. n 10. p 3969 - 3983. 2019.

ZHAO J.; ZHENG H.; LI L.; ZHANG L.; ZHAO Y; JIANG N. Predictors for Weight Loss in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Cancer Nurs*. v 38. n 6. p 37 – 45. 2015.

ZOU G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*. v 159. n 7. p 702–706. 2004.

APÊNDICE

APÊNDICE A - SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ribeirão Preto, 23 de agosto de 2019.

Prezada Sra,

Profa. Dra. Marcia Guimarães Villanova

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – HCFMRP-USP

SOLICITAÇÃO PARA DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Matheus de Aquino Moreira Guimarães, Residente do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e pós graduando do Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular desta Faculdade, sob orientação da Prof. Dr. Fernanda Maris Peria, venho apresentar a este Comitê de Ética em Pesquisa o projeto de pesquisa intitulado: “ANÁLISE DA EFICÁCIA E TOXICIDADES DA CISPLATINA RADIOSENSIBILIZANTE DE ALTA DOSE EM PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO IRRESSECÁVEIS.”.

Trata-se de ESTUDO RETROSPECTIVO, com a finalidade de avaliar possíveis características de pacientes portadores com Câncer de Cabeça e Pescoço com estadio III-IV que possam indicar maior risco de toxicidades com o tratamento definitivo baseado em Radioterapia e Cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43, entre pacientes atendidos no HCFMRP-USP, nos períodos de 2014 a 2018. Serão analisados dados já coletados e armazenados pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) deste hospital, que são dados administrativos de coleta compulsória, além da complementação com dados coletados do prontuário médico desses pacientes.

Solicitamos a este comitê que considere o fato da população em estudo ser formada por pacientes com diagnóstico das neoplasias mais incidentes neste hospital, cujos dados já se encontram coletados por demanda administrativa, e que não serão submetidos a qualquer intervenção. SOLICITO DESTA FORMA, ANÁLISE DESTA SOLICITAÇÃO PARA DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ESTE PROJETO.

Garantimos, seguindo as normas de Boas Práticas em Pesquisa Clínica, o sigilo e a privacidade dos dados coletados e reiteramos que os mesmos serão utilizados apenas com os fins de pesquisa e geração de conhecimento.

Matheus de Aquino Moreira Guimarães

Residente do Serviço de Oncologia Clínica - HCFMRP USP

Pós-graduando do Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células Tronco
e Terapia Celular

APÊNDICE B - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da eficácia e toxicidades da cisplatina radiosensibilizante de alta dose em pacientes com Carcinoma Epidermoide de Cabeça e pescoço irresssecáveis

Pesquisador: MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20696619.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.591.701

Apresentação do Projeto:

O termo Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) inclui grupo heterogêneo de tumores malignos do trato aerodigestivo superior, que podem ser subdivididos anatomicamente em provenientes de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, glândulas salivares e cavidade e seios paranasais. No Brasil os tumores de cabeça e pescoço apresentam alta incidência, com 14700 novos casos de câncer de cavidade oral e 7670 de câncer de laringe segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o biênio 2018-2019. Pacientes portadores de CCP estadio III ou IV apresentam prognóstico reservado, sendo menos favorável quando não passíveis de ressecção, seja por irresssecabilidade ou por limitação clínica a cirurgia. O emprego de tratamento definitivo com Radioterapia (RT) e Quimioterapia (QT) é o tratamento standart neste cenário, com várias possibilidade de esquemas de RT e opções de QT, sendo a Cisplatina 100mg/m² o agente de escolha na atualidade, com taxas descritas de SG em 3 anos de 37%, as custas de alta com toxicidade, chegando até a 89% de toxicidade grau 3. Além da toxicidade aguda, sobreviventes podem apresentar neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade crônicas, com comprometimento de qualidade de vida.

Objetivo da Pesquisa:

Análise da eficácia e toxicidades da cisplatina radiosensibilizante de alta dose em pacientes com Carcinoma Epidermoide de Cabeça e pescoço irresssecáveis.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -**

Continuação do Parecer: 3.591.701

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os resultados obtidos serão publicados somente em revistas científicas, e não serão divulgados dados individuais, mas o conjunto de informações coletadas. Não haverá nenhuma intervenção junto ao paciente, apenas coleta de dados do prontuário médico e do banco de dados do HCRP. Ou seja, não será realizada nenhuma coleta de material biológico e não será administrado nenhum medicamento.

Benefícios: Como trata-se de uma análise retrospectiva, os pacientes diretamente envolvidos no estudo não terão nenhum benefício; entretanto a partir dos resultados deste trabalho, futuros pacientes com diagnóstico de CEC estadios III e IV irresssecáveis e sem metástases a distância poderão se beneficiar da eventual aplicação clínica destes resultados, possibilitando que nestes pacientes de maior risco de complicações medidas de suporte, monitoramento de eventos e consultas médicas sejam otimizadas, podendo também ser considerada a substituição da Cisplatina 100mg/m² por outro agente radiosensibilizante

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo com desenho de Coorte retrospectiva

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo, com a finalidade de avaliar possíveis características de pacientes portadores com Câncer de Cabeça e Pescoço com estadios III-IV que possam indicar maior risco de toxicidades com o tratamento definitivo baseado em Radioterapia e Cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43, entre pacientes atendidos no HCFMRP-USP, nos períodos de 2014 a 2018. Serão analisados dados já coletados e armazenados pelo Registro Hospitalar de Câncer (RHC) deste hospital, que são dados administrativos de coleta compulsória, além da complementação com dados coletados do prontuário médico desses pacientes.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -**

Continuação do Parecer: 3.591.701

parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1422922.pdf	12/09/2019 10:13:58		Aceito
Outros	ANEXOS.pdf	12/09/2019 10:11:47	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
Outros	autorizacao_para_acesso_aos_prontuarios.pdf	12/09/2019 10:07:15	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
Orçamento	Carta_aprovacao_orcamento_matheus.pdf	12/09/2019 10:06:03	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Matheus.pdf	11/09/2019 14:13:48	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto-versao_1_1.pdf	07/09/2019 13:09:20	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	05/09/2019 15:22:48	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_de_anuencia_matheus.pdf	05/09/2019 08:42:01	MATHEUS DE AQUINO MOREIRA GUIMARAES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

APÊNDICE C - CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Figura 1 - Sobrevida livre de progressão por cirurgia de resgate

Figura 2 - Sobrevida livre de progressão por ECC

Figura 3 - Sobrevida livre de progressão por estadio clínico

Figura 4 - Sobrevida livre de progressão por etilismo

Figura 5 - Sobrevida livre de progressão por idade

Figura 6 - Sobrevida livre de progressão por IMC

Figura 7 - Sobrevida livre de progressão por KPS

Figura 8 - Sobrevida livre de progressão por NRI

Figura 9 - Sobrevida livre de progressão por número de ciclos

Figura 10 - Sobrevida livre de progressão por perda de peso

Figura 11 - Sobrevida livre de prgressão por sexo

Figura 12 - Sobrevida livre de progressão por sítio primário

Figura 13 - Sobrevida livre de progressão por tabagismo

Figura 14 - Sobrevida livre de progressão por tempo até tratamento

Figura 15 - Sobrevida livre de progressão po toxicidades

APÊNDICE D - CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL

Figura 16 – Sobrevida global por cirurgia de resgate

Figura 17 – Sobrevida global

Figura 18 - Sobrevida global por estadio clínico

Figura 19 - Sobrevida global por etilismo

Figura 20 - Sobrevida global por idade

Figura 21 - Sobrevida global por IMC

Figura 22 - Sobrevida global por KPS

Figura 23 - Sobrevida global por NRI

Figura 24 - Sobrevida Global por NRI

Figura 25 - Sobrevida global por perda de peso

Figura 26 - Sobrevida global por sexo

Figura 27 - Sobrevida global por sítio primário

Figura 28 - Sobrevida global por tabagismo

Figura 29 - Sobrevida global por tratamento

Figura 30 - Sobrevida global por toxicidades

ANEXOS

ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM SEGUNDO O AJCC 8ª EDIÇÃO (AMIN, 2017)

HPV: Papiloma vírus humano

EEN: Extravamento extranodal

Tabela 1 – Estadiamento TNM de cavidade oral – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm e profundidade de invasão (PI) ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm e PI > 5 e ≤ 10 mm ou tumor > 2 e ≤ 4 cm e PI ≤ 10 mm;
T3	Tumor > 4 cm ou PI > 10 mm;
T4a	Invasão de estruturas adjacentes, incluindo nos casos dos lábios invasão da cortical óssea, nervo inferior alveolar, base de língua e pele da face (queixo ou nariz); nos casos de cavidade oral, incluem-se invasão da cortical óssea (mandíbula ou maxila), camada muscular profunda da língua, seio maxilar e pele da face;
T4b	Invasão do espaço mastigatório, lâminas pterigoideas, base de crânio ou envolvimento da carótida interna. Erosão superficial isolada do dente/osso por um tumor primário de gengiva não caracteriza doença T4.

PI: Profundidade de invasão

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 2 - Estadiamento TNM de orofaringe HPV positivo - Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote;
T4	Invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula, ou além dessas estruturas.

Agrupamento clínico: I-T0-2N0-1M0; II-T0-2N2M0 ou T3N0-2M0; III-T4qqNM0 ou qqTN3; IV-qqTqqNM1.

Agrupamento patológico: I-T0-2N0-1M0; II-T0-2N2M0 ou T3-4N0-1M0; III-T3-4N2M0; IV-qqTqqNM1.

Tabela 3 - Estadiamento TNM de orofaringe HPV negativo – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote;
T4a	Invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula;
T4b	Invasão do músculo pterigoideo lateral, lâminas pterigoideas, nasofaringe lateral, base de crânio ou envolvimento da artéria carótida

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 4 - Estadiamento TNM de laringe supraglótica – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado ao local de origem com mobilidade normal de prega vocal
T2	Invasão de estruturas adjacentes supraglóticas ou glóticas, sem fixação da laringe
T3	Fixação de prega vocal ou extensão para alguma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço paraglótico, tecidos pré-epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireóidea
T4a	Invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo invasão através da cartilagem tireóidea ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)
T4b	invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 5 - Estadiamento TNM de laringe glótica – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor confinado a uma prega vocal, preservando a mobilidade
T1b	Tumor confinado a ambas pregas vocais, preservando a mobilidade
T2	Extensão supraglótica ou subglótica ou alteração da mobilidade de prega vocal;
T3	Tumor confinado à laringe, com fixação de prega vocal ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireóidea;
T4a	Invasão através da cartilagem tireóidea ou tecidos, além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago);
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 6- Estadiamento TNM de laringe subglótica – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado à região subglótica com mobilidade normal de prega vocal
T2	Extensão para prega vocal com mobilidade normal ou diminuída
T3	Tumor confinado à laringe com fixação de prega vocal;
T4a	I através da cartilagem tireóidea ou cricoide ou tecidos, além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago);
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 7 - Estadiamento TNM de laringe hipofaringe – Categoria T

Tx	Tumor não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado a uma área da hipofaringe e/ou ≤ 2 cm;
T2	Tumor confinado a duas ou mais áreas da hipofaringe ou extensão a local adjacente ou > 2 e ≤ 4 cm, sem fixação de hemilaringe;
T3	Tumor > 4 cm ou com fixação de hemilaringe ou com extensão ao esôfago
T4a	Invasão de cartilagem cricoideia ou tireóidea, osso hioide, glândula tireóidea, esôfago ou tecidos moles do compartimento central (incluem-se os músculos pré-laríngeos e gordura subcutânea);
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Agrupamento: I-T1N0M0; II-T2N0M0; III-T3N0M0 ou T1-3N1M0; IVA-T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0; IVB-T4bqNM0 ou qqTN3M0; IVC-qqTqqNM1.

Tabela 8 - Estadiamento nodal clínico (exceto para tumores de orofaringe HPV positivo)

N0	Ausência de comprometimento linfonodal
N1	linfonodo único ipsilateral ≤ 3 cm, extensão extranodal (EEN) ausente;
N2a	linfonodo único ipsi- ou contralateral > 3 e ≤ 6 cm e EEN (–)
N2b	múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm e EEN (–)
N2c	múltiplos linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm
N3a	linfonodo(s) > 6 cm e EEN (–)
N3b	linfonodo(s) ipsi-, contra- ou bilaterais de qualquer tamanho com EEN (+)

Tabela 9 - Estadiamento nodal patológico (exceto para tumores de orofaringe HPV positivo)

N0	Ausência de comprometimento linfonodal
N1	linfonodo único ipsilateral ≤ 3 cm, EEN (–);
N2a	linfonodo único ipsi- ou contralateral > 3 e ≤ 6 cm e EEN (–) ou linfonodo único ipsi- ou contralateral ≤ 3 cm e EEN (+)
N2b	múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm e EEN (–)
N2c	múltiplos linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm
N3a	linfonodo(s) > 6 cm e EEN (–)
N3b	linfonodo(s) ipsi-, contra- ou bilaterais de qualquer tamanho com EEN (+)

Tabela 10 - Estadiamento nodal clínico para tumores de orofaringe HPV positivo

N0	Ausência de comprometimento linfonodal
N1	linfonodos ipsilaterais acometidos, todos < 6 cm
N2	linfonodos contralaterais ou bilaterais acometidos, todos < 6 cm
N3	linfonodos $\geq$ 6 cm

Tabela 11 - Estadiamento nodal patológico para tumores de orofaringe HPV positivo

N0	Ausência de comprometimento linfonodal
N1	metástases em quatro ou menos linfonodos
N2	metástases em mais do que quatro linfonodos

Tabela 12 - Estadiamento TNM para tumores de cabeça e pescoço – Categoria M

M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância