REJANE CAROLINA DE OLIVEIRA FRANCO

**Influência do intervalo entre a cirurgia e a
radioterapia adjuvante nos desfechos clínicos dos
pacientes com câncer de cabeça e pescoço**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Nader Marta

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Franco, Rejane Carolina de Oliveira

Influência do intervalo entre a cirurgia e a
radioterapia adjuvante nos desfechos clínicos dos
pacientes com câncer de cabeça e pescoço / Rejane
Carolina de Oliveira Franco. -- São Paulo, 2019.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Gustavo Nader Marta.

Descritores: 1.Neoplasias de cabeça e
pescoço/terapia 2.Neoplasias de cabeça e
pescoço/cirurgia 3.Prognóstico 4.Quimiorradioterapia
adjuvante

USP/FM/DBD-186/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta obra a todas as pessoas que buscam ativamente transformar o mundo em um lugar melhor. Pessoas que por meio dos seus exemplos e pela força de suas atitudes impactam as vidas alheias com esperança e afeto. Pessoas altruístas que entendem que o mundo é muito mais amplo que a simples existência e que se regozijam ao ver o voo alheio. Pessoas que não esperam pela condição perfeita para tomarem atitudes, até porque entendem que o dia perfeito é o de hoje. Entre essas pessoas, há particularmente duas que devo nomear: a primeira aquela que tenho a sorte de ter como mãe e que diariamente me ensina, não com palavras mas com atitudes, o significado de doação e autoentrega e a segunda o meu querido orientador, que ao se dedicar diariamente ao conhecimento, dedica-se ao bem de pessoas que talvez nunca venha a conhecer e que confiou à mim o seu exórdio como orientador.

“Nossa responsabilidade é muito maior do que poderíamos supor, porque ela engaja a humanidade inteira.”

Jean-Paul Satre

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Leandro Luongo de Matos pelo empenho e constante dedicação em todas as inúmeras vezes que solicitei durante a elaboração desta tese.

Agradeço ao Dr. Marcos Aurélio Vamos Kulcsar pela orientação e atenção dispensada para o aprimoramento deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Gilberto de Castro Junior pela contribuição, entusiasmo e estímulo para a qualificação desta pesquisa.

Agradeço à Dra. Heloisa de Andrade Carvalho, pela dedicação acadêmica, incentivo e confiança em mim depositada ao iniciar esta tese como minha orientadora.

Agradeço à Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira pelo carinho e atenção dedicados desde a aprovação do projeto deste trabalho.

Agradeço ao meu estimado esposo pelo carinho, suporte, paciência e estímulo constantes.

Agradeço à querida Ana Paula Iamane e à toda família DeRose que com carinho sempre enxergam e desenvolvem o meu lado bom.

Agradeço ao meu pai, irmão e avó por alegrarem diariamente a minha vida.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Radiobiologia e Repopulação Celular Acelerada	4
1.2	Estudos Prévios.....	9
1.3	Subsítio Tumoral Inicial	11
1.4	Dose de Tratamento Administrada na Adjuvância.....	13
1.5	Emprego da Quimioterapia Concomitante à RT Adjuvante	16
1.6	Tempo Total de Tratamento.....	20
1.7	Justificativa do Estudo	22
2	OBJETIVOS	23
3	MÉTODOS	25
3.1	Tipo de Estudo	26
3.2	Pacientes Elegíveis	26
3.3	Pacientes Inelegíveis.....	27
3.4	Desfecho Primário.....	27
3.5	Protocolo de Tratamento Adjuvante	27
3.5.1	Radioterapia.....	27
3.5.2	Quimioterapia.....	28
3.6	Considerações Estatísticas	28
4	RESULTADOS.....	30
4.1	Aspectos Clínicos e Patológicos.....	31
4.2	Aspectos Terapêuticos	35
4.3	Correlação Clínica	37
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	56
7	ANEXO	58
8	REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	- 5-Fluoracil
AJCC	- <i>American Joint Commission on Cancer</i>
EBV	- Epstein-Barr vírus
ECE	- Extravasamento extracapsular
ECE	- Extravasamento nodal extracapsular
EORTC	- <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
HPV	- Papiloma vírus humano
HR	- <i>Hazard ratio</i>
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMRT	- Radioterapia por intensidade modulada
NCCN	- <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ROC	- <i>Receiver operating characteristics</i>
RT	- Radioterapia
RTOG	- <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TCD50	- <i>Tumor control dose</i>
TTT	- Tempo total de tratamento
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fase latente inicial após dano celular radioinduzido seguida por pico de repopulação acelerada a partir da manifestação de morte e depleção celular decorrentes da RT	7
Figura 2 - Diagrama Consort dos pacientes analisados no presente estudo	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos prévios que avaliaram a influência do intervalo entre cirurgia e RT sobre os desfechos clínicos dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço	10
Quadro 2 - Estadiamento dos pacientes com tumor de orofaringe	33
Quadro 3 - Estadiamento dos pacientes com tumor de laringe	33
Quadro 4 - Estadiamento dos pacientes com tumor em cavidade oral.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e patológicas dos pacientes analisados.....	34
Tabela 2 - Aspectos terapêuticos dos pacientes analisados.....	36
Tabela 3 - Análise univariada de fatores de risco para recidiva locorregional	39
Tabela 4 - Análise multivariada de fatores de risco para recidiva locoregional.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva ROC - sensibilidade de 21,15 (IC95% 11,1-34,7) e especificidade de 70,87 (IC95% 62,1-78,6) aos 92 dias pós-operatórios	37
Gráfico 2 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT - corte aos 92 dias	38
Gráfico 3 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT - corte de 1 a 8 meses	41
Gráfico 4 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com margens cirúrgicas comprometidas	42
Gráfico 5 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes que receberam QT adjuvante concomitante	43
Gráfico 6 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes que não receberam QT adjuvante concomitante (RT exclusiva)	44
Gráfico 7 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao sítio tumoral inicial	45
Gráfico 8 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de cavidade oral	45
Gráfico 9 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de orofaringe	46
Gráfico 10 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de laringe	46
Gráfico 11 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo total de tratamento - corte aos 150 dias	47

RESUMO

Franco RCO. *Influência do intervalo entre a cirurgia e a radioterapia adjuvante nos desfechos clínicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução e objetivos: A radioterapia (RT) tem importante papel no tratamento dos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, sendo frequentemente utilizada como terapia adjuvante a fim de diminuir a probabilidade de recorrência local. Além dos fatores clínicos, variáveis como a duração total do tratamento e o intervalo entre o diagnóstico e início da terapêutica também podem impactar sobre o resultado clínico. É incerto qual o limiar de tempo seguro para aguardar o início da RT adjuvante após a cirurgia com intenção curativa sem que haja comprometimento dos resultados oncológicos. O presente estudo tem o objetivo de avaliar o efeito do intervalo de tempo para iniciar a RT adjuvante sobre o desfecho clínico de controle locorregional dos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço.

Materiais e métodos: Estudo de coorte retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa seguida de RT, com ou sem quimioterapia adjuvante, no período de janeiro de 2009 à janeiro de 2015. Os dados foram coletados a partir de prontuário eletrônico. O intervalo de tempo entre a cirurgia e a RT adjuvante considerado foi dicotomizado por meio do método de curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) aos 92 dias. Também foram exploradas possíveis fontes de heterogeneidade por meio da análise regressa, levando em consideração o efeito potencial de outros fatores sobre o desfecho de controle locorregional.

Resultados: Foram avaliados 168 pacientes. A maioria deles (n = 132; 78,6%) do sexo masculino, com tumor de cavidade oral (n = 95; 56,5%) e idade média de 62 anos (variação 41-92 anos). Aproximadamente 93% dos pacientes apresentavam doença localmente avançada estádios clínicos III ou IV. A análise univariada demonstrou que os fatores que apresentaram significância estatística em relação ao controle locorregional foram: presença de invasão perineural (p < 0,001), linfonodos comprometidos (p < 0,001), extravasamento extracapsular em linfonodos (p = 0,014), duração do tratamento radioterápico < 30 dias (p = 0,001), RT em leito tumoral com dose < 60 Gy (p = 0,03) e KPS antes da RT < 70 (p = 0,001). Na análise multivariada, KPS menor que 70 (HR = 2,058; IC95%: 1,060-3,992; p = 0,033), dose no leito inferior a 60 Gy (HR = 6,523; IC95%: 2,266-18,777; p = 0,001), presença de linfonodos comprometidos no pescoço (HR = 3,339; IC95%: 1,350-8,255; p = 0,009) e presença de

invasão perineural (HR = 3,529; IC95%: 1,236-10,074; p = 0,018) foram as variáveis independentes relacionadas à menor controle locorregional. A taxa de sobrevida acumulada livre de recidiva foi de 66,4% para os pacientes que iniciaram a RT com mais de 92 dias pós-operatórios *versus* 75,4% para aqueles que iniciaram a RT dentro de 92 dias (p=0,397). Os pacientes cujo tempo total de tratamento (período entre a data da cirurgia até o último dia da RT) foi superior a 150 dias apresentaram taxa de recidiva locorregional de 41,8%, enquanto nenhum paciente com duração do tratamento inferior a 150 dias apresentou recidiva (p ≤ 0,001). Conclusão: O intervalo de tempo entre a cirurgia e a RT não demonstrou impacto sobre as taxas de controle locorregional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Outros fatores como a dose de tratamento mínima de 60 Gy e o tempo total de tratamento inferior a 150 dias foram determinantes sobre o desfecho de controle locorregional.

Descritores: Neoplasias de cabeça e pescoço/terapia; Neoplasias de cabeça e pescoço/cirurgia; Prognóstico; Quimiorradioterapia adjuvante.

ABSTRACT

Franco RCO. *Influence of time between surgery and adjuvant radiotherapy in clinical outcomes of patients with head and neck cancer* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Purpose: Radiation therapy (RT) has an important role at the treatment of patients with head and neck tumors, being frequently used as adjuvant therapy with the purpose to decrease locoregional recurrence rates. Beyond clinical tumor factors, the prognoses could be also affected by therapeutic variables such as the total treatment time and the interval time between surgery and adjuvant RT. It is not clear the optimal time to start RT after curative intent surgery without compromising the oncological outcomes. This study aimed to evaluate the effect of the delay in initiating adjuvant RT on the locoregional outcome of patients with head and neck cancer.

Material/methods: This is a retrospective cohort study that included patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck submitted to surgical resection with curative intent followed by RT, with or without adjuvant chemotherapy, from January 2009 to January 2015. Data were collected from medical records. The time interval was considered from the date of surgery to the date of starting RT and dichotomized by the ROC curve method at 92th day. Possible sources of heterogeneity were also assessed through regression analysis, considering the potential effects of other variables on the locoregional outcome.

Results: A total of 168 patients were evaluated. The majority of them were male ($n = 132$; 78.6%), diagnosed with oral cavity cancer ($n = 95$; 56.5%) with median age of 62 years (range 41-92 years). About 93% of them had locally advanced disease clinical stage III/IV. The univariate analysis showed the following statistically significant factors were related to locoregional control: angiolymphatic invasion ($p = 0.055$), perineural invasion ($p < 0.001$), positive lymph nodes ($p \leq 0.001$), extra-capsular nodal extension ($p = 0.014$), length of RT < 30 days ($p = 0.001$), radiation dose to tumor bed < 60 Gy ($p = 0.03$) and KPS before RT < 70 ($p = 0.001$). The multivariate analysis showed KPS < 70 (HR = 2.058; CI95%: 1.060-3.992; $p = 0.033$), radiation dose to tumor bed < 60 Gy (HR = 6.523; CI95%: 2.266-18.777; $p = 0.001$), positive lymph nodes (HR = 3.339; CI95%: 1.350-8.255; $p = 0.009$) and perineural invasion (HR = 3.529; CI95%: 1.236-10.074; $p = 0.018$) as independent variables of lower locoregional control. The relapse-free survival rate was 66.4% for patients who initiated RT with more than 92 postoperative days versus 75.4% for those who initiated RT within 92 days ($p=0.377$). Patients whose total treatment time (period between the date of the surgery until the last day of RT) was longer than 150 days had a locoregional recurrence rate of 41.8%, whereas no patient with

treatment duration inferior to 150 days had relapses ($p = 0.001$). Conclusion: The interval between surgery and RT did not show influence on locoregional control rates in patients with head and neck cancer. However, doses < 60 Gy, and the total treatment time < 150 days were associated with lower locoregional control rates.

Descriptors: Head and neck neoplasms/therapy; Head and neck neoplasms/surgery; Prognosis; Chemoradiotherapy, Adjuvant.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores originados na região de cabeça e pescoço representam mundialmente 4% de todas as neoplasias, com 380 mil mortes e 560 mil casos novos estimados ao ano¹. Em perspectivas brasileiras, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer, os subsítios mais acometidos em ordem decrescente são: cavidade oral, laringe e faringe com estimativa de 17.500 casos novos em homens e de 5.340 em mulheres para o biênio de 2018/2019². Em cerca de dois terços dos casos, o diagnóstico desses tumores é realizado em estádios clínicos avançados, o que normalmente determina um maior número de casos com prognóstico reservado³, além da necessidade de tratamento multiprofissional incluindo cirurgiões, oncologistas clínicos e radio-oncologistas, bem como enfermeiros, odontólogos, nutricionistas, psicólogos, fonoaudiólogos e fisioterapeutas.

A radioterapia (RT) na abordagem terapêutica dos pacientes com neoplasia avançada de cabeça e pescoço é frequentemente empregada como terapia adjuvante pós-operatória, concomitante ou não à quimioterapia, com o objetivo de diminuir a probabilidade de recorrência local, devido à sua capacidade de erradicar as células neoplásicas remanescentes que poderiam evoluir para uma recidiva locorregional⁴. Gilbert Fletcher introduziu, na década de 1950, o conceito de RT pós-operatória em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço⁵ após observar altos índices de recidiva com o tratamento

cirúrgico exclusivo. Desde então, a redução do risco de falha locorregional com o uso da RT adjuvante foi repetidamente documentada, confirmando sua capacidade de melhorar as taxas de controle local, sobrevida livre de progressão e sobrevida global^{6,7}. A redução mais dramática foi documentada por Vikram *et al.*⁸, com queda de aproximadamente 50% nas taxas de recidiva locorregional para os pacientes que receberam RT após o tratamento cirúrgico em relação aos pacientes tratados com cirurgia exclusiva.

No ano de 2004, dois estudos clínicos randomizados independentes, um conduzido pelo grupo europeu *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC 22931)⁹ e o outro conduzido pelo grupo americano *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 9501)¹⁰, publicaram dados com alto nível de evidência justificando o emprego de RT adjuvante devido ao benefício de controle local e de sobrevida livre de progressão principalmente em pacientes com alto risco de recidiva, que apresentem fatores como margens cirúrgicas positivas ou exíguas, invasão perineural, acometimento linfonodal, tumor primário T3 ou T4 e presença de linfonodos com extravasamento extracapsular (ECE).

Apesar de a ressecção cirúrgica seguida pela RT adjuvante ser o tratamento padrão para boa parte dos tumores localmente avançados, ainda apresenta resultados insatisfatórios, com taxas de 30% de falha locorregional, 25% de metástases à distância e sobrevida em 5 anos em torno de 40-50%¹¹⁻¹⁴. Além dos fatores clínicos relacionados ao tumor, as variáveis relacionadas ao tratamento também podem ter impacto prognóstico sobre o resultado clínico, entre elas a dose, a duração e o tempo para iniciar a RT¹⁵.

Não é incomum, no entanto, ocorrer atraso para o início da terapia adjuvante. Um a cada quatro pacientes apresenta intervalos prolongados entre a cirurgia e o início da RT, seja por dificuldade de acesso aos centros de tratamento, por tempo prolongado de internação hospitalar, recuperação cirúrgica ou complicações pós-operatórias¹⁶. O atraso para iniciar a RT pós-operatória parece afetar principalmente pacientes com tumores de acelerada multiplicação celular como o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço¹⁷. Esse possível efeito deletério baseia-se no racional de que o tempo de duplicação e a velocidade de crescimento tumoral estão diretamente relacionados ao controle local da neoplasia¹⁸.

1.1 Radiobiologia e Repopulação Celular Acelerada

Habitualmente, a RT empregada para o tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço é administrada com frequência diária, cinco vezes por semana, por período médio de 5 a 7 semanas. O princípio radiobiológico que norteia esse esquema de tratamento é permitir ao tecido normal, durante o intervalo de tempo entre as frações, sua recuperação das injúrias subletais causadas pela radiação, possibilitando a renovação das células sadias sobreviventes. No entanto, além da recuperação das células saudáveis, o fracionamento também torna possível a repopulação de células tumorais sobreviventes¹⁹. Além disso, a depleção das células tumorais em decorrência da RT é estímulo para uma acelerada multiplicação clonogênica das células tumorais remanescentes, com aumento do número de células a serem erradicadas, fenômeno definido como repopulação acelerada²⁰.

Withers *et al.*²¹ analisaram informações clínicas agrupadas de diferentes instituições a fim de identificar a dose total de RT necessária para controlar 50% das células tumorais em carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. Esse conceito, conhecido como *Tumor Control Dose* (TCD50), apresentou marcado aumento em tratamentos que se prolongaram por mais de 4 semanas, com a necessidade de aumentar a dose de RT para cada dia em que o tratamento fosse estendido, com o conceito de repopulação acelerada justificando tal achado. Pelo mesmo racional, quando intervalos prolongados entre as frações acabam acontecendo e determinada dose é entregue em um período de tempo mais longo, a efetividade da RT pode ficar limitada ou comprometida²⁰, sendo verificadas menores taxas de controle tumoral, com probabilidade de crescimento tumoral acelerado aumentando cerca de 1,0-1,5% para cada dia de extensão do tratamento^{22,23}.

Os conceitos radiobiológicos, que descrevem a rápida repopulação tumoral após o início da RT, induzem a esperar que o mesmo ocorra com as células residuais após a intervenção cirúrgica. O leito cirúrgico é ambiente propício para a proliferação celular por ser rico em fatores de crescimento promotores de células tumorais, angiogênese e micrometástases²⁴⁻²⁶ e o intervalo de recuperação pós-operatória seria uma oportunidade para as células tumorais tornarem-se radorresistentes, uma vez que a resistência é crescente em relação ao número de multiplicações celulares²⁷. O que ocorre, no entanto, é que diferentes técnicas de tratamento (radioterapia ou cirurgia) apresentam diferentes intervalos para o início da repopulação

celular acelerada. Segundo o modelo Gompertziano volume-dependente de crescimento tumoral e repopulação celular, a regeneração por meio do crescimento efetivo de células neoplásicas após o tratamento cirúrgico é substancialmente inferior ($10^6 - 10^9$ células residuais no leito operatório) ao de células tumorais durante a RT (1 a 10^6 células)²⁸. O prolongamento da duração da RT pode ter impacto sobre a probabilidade de controle tumoral, com possibilidade de queda de 1% a 2% por cada dia de extensão do curso de tratamento, enquanto que o prolongamento do intervalo entre a cirurgia e o início da RT apresenta impacto de aproximadamente 0,17%/dia²⁹.

A morte celular em decorrência da RT ocorre por mecanismos em níveis moleculares, podendo acontecer por meio da apoptose ou pela morte celular pós-mitose (mecanismo predominante de morte celular radioinduzida). Enquanto a apoptose apresenta rápida manifestação após a agressão celular, a morte por mitose é dependente do tempo de *turnover* do tecido tumoral. Nesta, o dano cromossômico causado pela radiação só irá se manifestar no momento em que a célula tentar, sem sucesso, sua reprodutibilidade. Devido à repopulação acelerada ser uma resposta à despopulação celular, existirá um período latente desde o dano cromossômico radioinduzido até que a morte mitótica se manifeste, para que só então a proliferação das células tumorais remanescentes atinja seu pico, conforme ilustra a Figura 1.

Figura 1 - Fase latente inicial após dano celular radioinduzido seguida por pico de repopulação acelerada a partir da manifestação de morte e depleção celular decorrentes da RT

Desta forma, a repopulação celular tumoral durante as duas primeiras semanas de tratamento radioterápico não possui taxa tão acentuada quanto o restante do tratamento, conforme registrado por diferentes estudos^{21,30,31}. Também por esta razão, estudo conduzido por Peters³² na Universidade do Texas, mostrou melhores desfechos para os pacientes que receberam o reforço de dose (conhecido como *boost*) no terço final do tratamento em relação a outros momentos anteriores da RT. Pelo mesmo racional, Malaise e Tubiana³³, e posteriormente outros autores³⁴⁻³⁶, demonstraram que a repopulação de fibrosarcoma transplantado em ratos era crescente em relação à duração do tratamento e mais rápida após fração única de RT do que em tumores não irradiados. Apesar do início do processo reparativo

após a cirurgia ser imediato, sem intervalo para que as células tumorais atinjam seu máximo potencial mitótico, a repopulação celular pós-operatória é indubitavelmente inferior à que ocorre após o estímulo radioterápico, sem, no entanto, atingir o nível zero e ser decrescente conforme evolução do processo cicatricial³⁷.

Desta forma evidências indicam que a duração da RT pós-operatória e o tempo total de tratamento (TTT), podem ser fatores determinantes sobre o resultado terapêutico final^{13,38,39}, permitindo que o período para tratamento seja utilizado como um dos critérios de qualidade de assistência⁴⁰⁻⁴³. A recomendação segundo o protocolo de tratamento mundialmente utilizado - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) - em relação ao tempo de tratamento para pacientes com tumores de cabeça e pescoço consiste que o intervalo entre a ressecção cirúrgica e o início da RT adjuvante seja preferencialmente menor do que 6 semanas⁴⁴. No entanto, apesar da recomendação do NCCN, entre as variáveis que compõe a linha de tempo do tratamento adjuvante (duração da RT, intervalo entre tempo cirúrgico e início da RT ou tempo total de tratamento desde a cirurgia até conclusão da RT), aquela que não possui clareza sobre os resultados oncológicos, com falta de consenso nos estudos publicados, é a variação de tempo entre a cirurgia e o início da RT adjuvante^{45,46}.

1.2 Estudos Prévios

Analisando os estudos relacionados ao tema publicados na literatura até o presente, encontra-se grande heterogeneidade de resultados, a começar pelo próprio limiar de tempo estabelecido entre cirurgia e início da RT em relação ao desfecho final. Percebe-se diversos pontos de corte entre os estudos, com alguns optando por dicotomizar a variável à sexta semana após a cirurgia, outros à sétima, outros à oitava e alguns optam pela dicotomização aos 30 dias ou ainda aos 50 dias pós-operatórios^{38,47,48}. O estudo RTOG 9501 estabeleceu em seu protocolo que a RT adjuvante deveria ser iniciada em até 8 semanas decorridas da cirurgia¹⁰.

Alguns estudos escolheram seu ponto de corte de acordo com o valor mediano do tempo de intervalo encontrado em sua amostra, outros optaram por seguir a recomendação do NCCN de 6 semanas e alguns são arbitrários, não justificando o ponto de corte escolhido. Essa diversidade demonstra claramente que não há consenso em determinar limiar adequado para aguardar o início da RT pós-operatória, corroborando com a motivação do presente estudo.

Em relação aos desfechos oncológicos de controle locorregional ou sobrevida, os estudos prévios também apresentam resultados heterogêneos, com alguns reportando influência em relação ao controle local e à sobrevida^{18,38,45,49,50}, e outros estudos sem o mesmo achado^{15,39,48,51} (Quadro 1).

Quadro 1 - Estudos prévios que avaliaram a influência do intervalo entre cirurgia e RT sobre os desfechos clínicos dos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

Autor	Ano	Desenho	Cut-of	N	SG	CLR
Schiff <i>et al.</i> ²⁵	1990	Retrospectivo	0-6 sem. vs. > 6 sem.	111	NM	5 anos 88% vs. 73% (p= 0,11)
Parsons <i>et al.</i> ²²	1997	Retrospectivo Análise Univariada	0-50 dias vs. > 50 dias	134	NM	79% vs. 62% (p=0,11)
Ang <i>et al.</i> ²¹	2001	Análise retrospectiva	0-31 dias vs. > 31 dias	151	5 anos 47% vs. 20% (p = 0,01)	5 anos 72% vs. 48% (p = 0,05)
Muriel <i>et al.</i> ⁵²	2001	Retrospectivo	0-50 dias vs. > 50 dias	214	NM	5 anos 83% vs. 68% (p = 0,02)
Langendijk <i>et al.</i> ¹⁵	2003	Retrospectivo	0-6 sem. vs. 6-8 sem. vs. > 8 sem.	217	3 anos 79% vs. 73% vs. 73% p NS	3 anos 57% vs. 57% vs. 60% p NS
Huang <i>et al.</i> ¹⁸	2003	Revisão sistemática	0-6 sem. vs. > 6 sem.	851	5 anos 61% vs. 39% (p = 0,046)	OR 2,89 (95% IC 1,60-5,21) para intervalo > 6 sem.
Marshak <i>et al.</i> ²⁶	2004	Retrospectivo Análise univariada	0-45 dias vs. > 45 dias	44	5 anos 93% vs. 65% (p = 0,02)	5 anos 89% vs. 76% (p = 0,25)
Graboyes <i>et al.</i> ²¹	2017	Retrospectivo	0-6 sem. vs. > 6 sem.	41.291	5 anos 69,4% vs. 64,3% (p < 0,001)	NM
Ho <i>et al.</i> ⁵¹	2018	Retrospectivo	0-40 dias 40-70 dias > 70 dias	15.064	OR 1.14 (IC 95% 1,01- 1,28) p = 0,029 para intervalo 40- 70 dias	NM

CLR = controle locorregional; N = número de pacientes analisados; NM = não mencionado; Sem. = semanas; SG = sobrevida global; NS= não significativo; OR= odds ratio

Devido à tal diversidade, buscou-se no presente estudo explorar possíveis fontes de heterogeneidade por meio da análise regressa, levando em consideração o efeito potencial de outros fatores sobre o desfecho de controle locorregional, os quais são discutidos na sequência.

1.3 Subsítio Tumoral Inicial

O fato de mais de 95% dos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço apresentarem em comum o mesmo tipo histológico (carcinoma de células escamosas) pode sugerir uma doença relativamente homogênea em comparação ao demais tumores. Ocorre, no entanto, que resultados terapêuticos distintos e diferentes índices de controle locorregional de acordo com cada subsítio anatômico revelam a natureza heterogênea do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço⁵².

A literatura vem demonstrando a existência de subclasses adicionais entre os tumores de cabeça e pescoço conforme diferenças biológicas e fatores etiológicos particulares de cada subsítio anatômico. Apesar dos dados ainda serem imaturos e haver a necessidade de grande aprimoramento do assunto, a distinção inicialmente mais proeminente é aquela entre os tumores que apresentam o Papiloma Vírus Humano (HPV) como agente etiológico em relação ao demais tumores com outros agentes causais. Tais tumores ocorrem prediletamente em orofaringe e possuem resultados terapêuticos favoráveis em relação aos demais subsítios⁵³⁻⁵⁵.

No lado oposto estão os tumores de cavidade oral, que apesar de representar o subsítio anatômico mais frequentemente acometido entre os pacientes masculinos, apresentam as menores taxas de controle locorregional^{38,56}.

As diferenças intrínsecas à biologia celular de cada subsítio tumoral podem, também, justificar seus diferentes prognósticos, uma vez que a radiosensibilidade está intrinsicamente relacionada à cinética celular. Tal

relação é descrita por meio do 'Modelo Linear Quadrático', que analisa matematicamente a efetividade radiobiológica conforme a equação⁵⁷:

$$E = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2$$

E = efetividade radiobiológica

D = dose de tratamento radioterápico

Alfa/Beta são constantes de acordo com o subtipo celular e estão diretamente relacionados ao seu *turn over*.

Desta forma, tumores com menores índices alfa/beta, como o carcinoma de laringe ou de glândulas salivares, tendem a ter taxas menos expressivas de repopulação celular acelerada quando comparados aos tumores com alfa/beta mais elevados como os de cavidade oral ou hipofaringe e, supostamente, menor impacto quando submetidos à tratamentos mais protraídos⁵⁸.

A maior parte dos estudos que avaliou a influência do intervalo de tempo entre a cirurgia e o início da RT para os pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço incluiu em suas análises os diversos subsítios tumorais de forma agrupada, sem distinção conforme subsítio inicial. Alguns autores, no entanto, apresentaram seus resultados de forma individualizada. Marshak *et al.*⁵¹ perceberam que o intervalo prolongado entre cirurgia e RT adjuvante não foi fator preditivo de controle local ou sobrevida para os pacientes com carcinoma avançado de laringe. De forma semelhante, Suwinski *et al.*²⁹, ao investigar 868 pacientes, encontraram detrimento dos resultados terapêuticos para os pacientes com neoplasia de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral que tiveram intervalo para início da RT adjuvante prolongado, sem o mesmo achado para os pacientes com neoplasia laríngea, que só

obtiveram piores resultados quando o intervalo estendeu-se por mais de 90 dias. Terhaard *et al.*⁵⁹, ao analisarem 538 pacientes com neoplasia de glândulas salivares submetidos a RT adjuvante, não encontraram influência do intervalo entre cirurgia e RT sobre as taxas de controle local, mesmo quando este prolongou-se por mais de 12 semanas.

1.4 Dose de Tratamento Administrada na Adjuvância

Apesar do reconhecido benefício da RT adjuvante, a dose de tratamento, o fracionamento ideal e a necessidade de dose adicional conforme determinadas características patológicas permanecem sem consenso absoluto.

Fletcher, responsável por introduzir o conceito de RT pós-operatória em neoplasias de cabeça e pescoço, recomenda na segunda edição de seu livro "*Textbook of Radiotherapy*"⁶⁰ a dose de 60 Gy sobre o leito operatório. A Universidade da Flórida, em estudo publicado na década de 1980, recomendou 65 Gy e escalonamento de dose, aproximando-se à 70 Gy, em áreas com risco elevado de recidiva⁶¹. Atualmente, os parâmetros tumorais clínicos e patológicos além de orientarem a indicação de RT adjuvante, também guiam as doses de tratamento. Fatores como tumor primário T3 ou T4, acometimento perineural e acometimento linfonodal predizem maior tendência à recidiva locorregional e, portanto, necessidade de tratamento adjuvante habitualmente com dose total de 56 Gy-60 Gy, enquanto as áreas de drenagem linfonodal não acometidas, não ressecadas e não adjacentes às áreas de alto risco recebem tratamento eletivo com dose 50 Gy a 54 Gy.

Estudo do RTOG⁶² permite dose de reforço adicional, atingindo 66 Gy em áreas de alto risco (presença de extravasamento nodal extracapsular ou comprometimento da margem cirúrgica), porém sem validação em estudo prospectivo, sendo conduta empírica e opcional.

A fim de abordar a relação dose-resposta da RT adjuvante exclusiva em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, pesquisadores da Universidade do Texas - *MD Anderson Cancer Center* - publicaram recentemente resultado de 20 anos de seguimento de estudo prospectivo randomizado⁶³. Os autores randomizaram 246 pacientes para receber a dose de 57,6 Gy/32 frações *versus* 63 Gy/35 frações para volumes considerados como de risco intermediário e para volumes de alto risco 63 Gy/35 frações *versus* 68,4 Gy/38 frações. Os grupos de risco eram estabelecidos conforme sistema de pontos que considerava fatores como: estadiamento tumoral, invasão direta para estruturas adjacentes, margens cirúrgicas, invasão neural, acometimento linfonodal, número de linfonodos comprometidos, quantidade de grupos nodais envolvidos, presença de extravasamento nodal extracapsular. Além da dose, também foram analisados fatores relacionados ao tempo de tratamento, já que em análise preliminar dos dados essa variável apresentou influência sobre o desfecho oncológico. Os autores não encontraram diferença significativa nas taxas de controle locorregional e de sobrevida global entre os diferentes níveis de dose, tanto para o grupo de risco intermediário quanto para o grupo de alto risco, concluindo que o escalonamento de dose entre 57,6 Gy a 68,4 Gy não estava relacionado a melhores desfechos. Porém, notou-se influência da

duração total do tratamento (desde a data da cirurgia até a conclusão da RT) sobre os resultados, com o prolongamento do tratamento sendo responsável por menores taxas de controle tumoral, sobrevida câncer específica e sobrevida global. O fato de o escalonamento de dose não ter obtido sucesso foi atribuído à regeneração celular durante o tempo prolongado para a maior entrega de dose, com a repopulação tumoral anulando qualquer vantagem obtida pelo incremento de dose. Importante notar que os autores verificaram o intervalo de tempo entre a cirurgia e o início da RT adjuvante como o principal modificador da duração total do tratamento por ser a variável de tempo menos uniforme, enquanto a duração da RT habitualmente se apresentou de forma mais linear.

Corroborando com esse dado, estudo conduzido pelo grupo do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* mostrou que a maioria das recidivas locorregionais ocorreu em pacientes que haviam recebido doses menores que 60 Gy a despeito de terem iniciado a RT adjuvante dentro de 6 semanas pós-operatórias. Da mesma forma, o início da RT adjuvante após 6 semanas da cirurgia mostrou significância estatística para o desfecho de controle local nos pacientes com dose de tratamento inferior a 60 Gy (27% *versus* 7%; $p < 0,05$). Os autores concluíram que as diferentes taxas de controle locorregional estiveram atribuídas à dose subótima e não ao atraso. Uma possível demora para iniciar a RT adjuvante não teria efeito sobre os desfechos desde que doses tumorílicas apropriadas fossem administradas⁴⁸.

1.5 Emprego da Quimioterapia Concomitante à RT Adjuvante

A associação da quimioterapia adjuvante concomitante ao tratamento radioterápico passou a ser o tratamento padrão para pacientes com tumores localmente avançados de cabeça e pescoço desde que estudos prospectivos randomizados demonstraram benefício de controle local, sobrevida livre de doença e possivelmente de sobrevida global com a terapia adjuvante combinada quando comparada à RT adjuvante exclusiva. Bernier *et al.*⁹ por meio do grupo europeu EORTC e Cooper *et al.*¹⁰ pelo grupo americano RTOG publicaram estudos avaliando a associação de quimioterapia à RT adjuvante em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço e alto risco de recidiva pós-operatória. O estudo europeu definiu como parâmetros de alto risco: margens cirúrgicas comprometidas por células tumorais (5 mm ou menos), extravasamento nodal extracapsular, envolvimento de níveis nodais 4 e 5 em tumores primários de cavidade oral ou orofaringe, invasão neural ou invasão angiolinfática. Já o estudo americano considerou como parâmetros de alto risco: margens cirúrgicas comprometidas, extravasamento nodal extracapsular e acometimento de pelo menos dois linfonodos pela doença. Todos os pacientes randomizados receberam RT na dose de 60 Gy-66 Gy e apenas um grupo receberia cisplatina 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43. Em ambos estudos, a taxa de controle locorregional e sobrevida livre de doença foram significativamente maiores para o grupo de tratamento combinado. Em relação às taxas de sobrevida global, houve divergência, com o estudo europeu apresentando benefício significativo

para os pacientes que receberam quimioterapia e o estudo americano mostrando apenas tendência a maior sobrevida. A análise combinada dos dois estudos mostrou que a presença de margens cirúrgicas comprometidas e/ou extravasamento nodal extra-capsular eram os fatores mais importantes relacionados à indicação do tratamento combinado de radioquimioterapia, havendo um benefício estatisticamente significativo de sobrevida global em ambos os estudos para os pacientes com essas características. Após tais publicações, notou-se exponencial aumento do tratamento adjuvante com radioquimioterapia para a abordagem desses pacientes^{64,65}.

Os mecanismos que subjazem o benefício da quimioterapia concomitante à RT são complexos: incluem efeitos aditivos antitumorigênicos e de radiosensibilização⁶⁶.

A incorporação da droga quimioterápica no ácido desoxirribonucleico (DNA) amplifica o dano radioterápico inicial, tornando o tumor ainda mais suscetível aos efeitos do tratamento. A quimioterapia também minimiza a habilidade celular de reparação após danos subletais induzidos pela radiação com o uso da cisplatina, pirimidinas halogenadas como o 5-fluoracil (5-FU) ou análogos de nucleosídeos como a gemcitabina⁶⁶.

A importante relação da RT à determinadas fases do ciclo celular é outro mecanismo de ação sinérgica. As fases G2 e M são as mais radiosensíveis, enquanto que as células na fase S tendem a ser mais resistentes⁶⁷. A ação da quimioterapia permite acumular células em fases

radiossensíveis ou, no caso dos análogos de nucleosídeos, eliminar células na fase radorresistente S. Taxanos como o paclitaxel ou docetaxel inibem a despolimerização da tubulina e promovem a estabilidade de microtubulos, gerando o aprisionamento celular nas fases mais radiosensíveis⁶⁸.

Normalmente, os tumores possuem uma combinação de células aeróbicas e de células hipóxicas, sendo estas 2,5 a 3 vezes menos sensíveis à RT em relação às células bem oxigenadas. Os agentes quimioterápicos atuam sinergicamente à RT quando agem sobre o efeito oxigênio, pois ao eliminar seletivamente células hipóxicas, as drogas quimioterápicas geram a reoxigenação tumoral, sensibilizando as células à radiação⁶⁶.

No entanto, os quimioterápicos amplificam o dano celular não apenas sobre as células tumorais, como também sobre as células saudáveis. O benefício terapêutico é visto apenas quando a lesão às células neoplásicas for maior que a lesão às células saudáveis. A combinação de radioquimioterapia inevitavelmente está associada a maiores efeitos colaterais quando comparada à RT isolada, de forma que o tratamento combinado fica condicionado aos pacientes com condições clínicas satisfatórias e função renal, hepática ou hematológica adequadas⁶⁹.

O quanto o fator tempo do tratamento pode ter impacto sobre os desfechos no cenário da radioquimioterapia é um importante ponto a ser questionado. Grande parte dos estudos que aborda a importância do tempo de tratamento é anterior à ampla adoção da quimioterapia, com os

protocolos de tratamento adjuvante sendo feitos exclusivamente com RT. Entre aqueles que experimentaram a associação dos tratamentos adjuvantes, alguns mostram que a combinação de radioquimioterapia poderia sobrepor os efeitos do prolongamento do tempo de tratamento, uma vez que, ao interferir nas vias de sinalização associadas à proliferação celular, a combinação diminuiria a repopulação celular acelerada.

O estudo *Intergroup 0034*¹² randomizou pacientes com diagnóstico de neoplasia de cabeça e pescoço que foram submetidos à ressecção cirúrgica a receber RT pós-operatória exclusiva ou três ciclos de quimioterapia adjuvante (cisplatina e 5-FU) seguida por RT. O grupo que recebeu RT exclusiva teve o início da adjuvância após 4 semanas da data cirúrgica, enquanto que o grupo que recebeu quimioterapia como tratamento adjuvante inicial teve o início da RT retardada em aproximadamente 4 meses. As taxas de controle locorregional, sobrevida livre de doença e sobrevida global foram semelhantes em ambos grupos e as taxas de metástases à distância foram menores no grupo que recebeu quimioterapia. Apesar do estudo ter o objetivo de avaliar a eficácia da associação da quimioterapia à RT adjuvante, pôde-se inferir por meio dos resultados obtidos que a quimioterapia seria capaz de reduzir a repopulação tumoral durante os meses de intervalo prolongado pós-operatório.

O estudo fase II RTOG 0024⁷⁰ testou em 65 pacientes o emprego de quimioterapia precoce logo após a cirurgia seguida de RT adjuvante com a premissa de evitar a proliferação de células tumorais residuais no

leito operatório. O emprego da quimioterapia consistiu em três ciclos de paclitaxel semanal seguido de RT adjuvante associada à paclitaxel e cisplatina por mais três ciclos. A quimioterapia foi iniciada na primeira ou segunda semana pós-operatória e a RT deveria iniciar 4 a 6 semanas após a cirurgia. Os resultados encontrados foram comparados à série histórica do estudo RTOG 9501¹⁰. Os autores encontraram melhores taxas risco-adaptadas de controle locorregional, sobrevida livre de doença e sobrevida global em comparação ao grupo de terapia combinada concomitante do estudo RTOG 9501, sugerindo que a quimioterapia precoce seria uma abordagem segura e efetiva em reduzir a proliferação celular e melhorar os resultados oncológicos.

1.6 Tempo Total de Tratamento

O conceito de TTT é definido, no contexto do tema abordado, como o período iniciado a partir da data da cirurgia com extensão até o último dia da RT. Estudos demonstram que cada vez em que TTT é protraído além do planejado, ocorre prejuízo dos resultados terapêuticos. Suwinski *et al.*²⁹ encontraram queda de 10%-20% sobre a taxa de controle locorregional em 5 anos quando o tratamento se prolongou por mais de 10 dias além do planejado. Calcula-se que a dose necessária para sobrepor a repopulação tumoral acelerada por dia de extensão do tempo total de tratamento seja da ordem de 0,5 Gy/dia -1,0 Gy/dia, podendo ser administrada como uma segunda fração diária, respeitando o intervalo mínimo de 6 horas entre as frações, sem que a dose extra gere ainda

mais dias de tratamento^{21,71}. Desta forma, o fracionamento acelerado, ao reduzir o tempo total de tratamento, diminui a oportunidade da repopulação das células tumorais⁷² e produz melhores resultados oncológicos, conforme documentado por diversos autores.

Ang *et al.*³⁸ randomizaram 151 pacientes com carcinoma localmente avançado de cabeça e pescoço a receber 63 Gy em 7 semanas *versus* 63 Gy em 5 semanas. Os pacientes que receberam RT com fracionamento habitual apresentavam detrimento dos resultados caso o intervalo para início da adjuvância fosse prolongado por mais de 6 semanas. Já os pacientes que receberam a mesma dose em fracionamento acelerado além de não apresentarem prejuízo mesmo quando o intervalo entre a cirurgia e a RT tenha sido estendido, tiveram taxas de controle locorregional aproximadamente 15% superiores.

Awwad *et al.*⁷³ ao randomizar pacientes que receberam 60 Gy em 30 frações ao decorrer de 20 dias *versus* 46,2 Gy em 33 frações ao decorrer de 12 dias em cenário pós-operatório, perceberam que o regime acelerado foi capaz de obter maiores taxas de controle locorregional, de forma que o fator impactante para tal desfecho foi a duração total do tratamento. Não houve influência do intervalo de tempo entre cirurgia e RT sobre as taxas de recidiva locorregional para ambos grupos, mas os melhores resultados foram obtidos quando a duração total do tratamento foi menor ou igual a 10 semanas ($p = 0,005$).

1.7 Justificativa do Estudo

Conforme previamente apontado, estudos disponíveis na literatura analisaram a importância da variação de tempo entre a cirurgia e o início da RT e, apesar de alguns terem reportado associação importante em relação ao controle local e à sobrevida¹⁷⁻⁴⁵, outros estudos não tiveram o mesmo achado^{13,15,46,48,74}, de forma que o período de tempo seguro para aguardar o início da RT adjuvante após a cirurgia é assunto que permanece indefinido.

A fim de se avaliar os aspectos relacionados ao efeito do tempo para iniciar a RT adjuvante e sua influência sobre os desfechos clínicos de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é que esse estudo foi realizado.

2 OBJETIVOS

Avaliar a relação entre controle locorregional e o intervalo de tempo para início da RT adjuvante a partir da data cirúrgica em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Avaliar os fatores clinicopatológicos e de tratamento que podem influenciar os desfechos clínicos desses pacientes.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com dados coletados a partir de prontuário eletrônico. A compilação das informações pertinentes ao estudo baseou-se em dados demográficos, sítio do tumor primário, estadiamento, características patológicas e protocolo de tratamento. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa ICESP/FMUSP número 1.645.143 (Anexo A).

3.2 Pacientes Elegíveis

Os pacientes elegíveis foram aqueles com diagnóstico de carcinoma de células escamosas localmente avançado de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe ou laringe) sem metástases à distância e que foram submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa seguida por RT adjuvante, com ou sem quimioterapia adjuvante, de forma consecutiva no período de janeiro de 2009 à janeiro de 2015 no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Os pacientes encaminhados para RT adjuvante foram aqueles que apresentavam fatores patológicos que os classificavam como de alto risco para recidiva local, como: tumores localmente avançados estádios patológicos

III e IV e/ou presença de linfonodos regionais cervicais comprometidos com ou sem extravasamento extracapsular, e/ou margens cirúrgicas positivas, e/ou envolvimento perineural e/ou invasão angiolinfática.

3.3 Pacientes Inelegíveis

Foram considerados critérios de exclusão a falta de dados pertinentes à análise (ausência de registro da data da cirurgia ou ausência de dados sobre a RT e sua data de início) e/ou a presença de doença residual volumosa após tratamento cirúrgico, definida como um volume maior do que 1cm³ de lesão após resseção.

3.4 Desfecho Primário

O desfecho primário foi de controle locorregional, considerado como tempo para recidiva local ou regional a partir do dia da cirurgia.

3.5 Protocolo de Tratamento Adjuvante

3.5.1 Radioterapia

Todos os pacientes receberam RT conformada 3D em acelerador linear de megavoltagem.

As doses de prescrição recomendadas foram:

Uma fração ao dia, 5 vezes por semana.

- PTV 1 (área de alto risco e leito cirúrgico): 60-70 Gy/2Gy por fração;

- PTV 2 (áreas linfonodais eletivas): 50 Gy/2Gy por fração.

Doses baixas de RT (< 50 Gy) foram administradas aos pacientes cuja condição clínica necessitou de interrupção precoce do tratamento, seja por deterioração do *performance status* ou por progressão local.

3.5.2 Quimioterapia

O esquema de tratamento consistiu em RT concomitante com cisplatina (100mg/m², endovenosa no dia 1-D1, dia 22-D22 e dia 43-D43). Os pacientes que apresentavam margens cirúrgicas exíguas/comprometidas, extravasamento nodal extracapsular ou dois ou mais linfonodos patologicamente comprometidos eram candidatos a receber quimioterapia adjuvante, conforme o Manual de Condutas em Oncologia do ICESP⁷⁵.

3.6 Considerações Estatísticas

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa de distribuição paramétrica foram organizados e descritos por meio da média e do desvio padrão. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. O método de curva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) foi utilizado na determinação dos valores de corte para estratificação de risco para as variáveis quantitativas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado nas análises univariadas de sobrevivência e o teste de Log-Rank foi empregado na comparação entre as curvas. As variáveis com $p < 0,10$ à análise univariada foram submetidas ao modelo de regressão de Cox com

cálculo do *hazard ratio* (HR) e do respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) na análise multivariada. Por tratar-se de estudo retrospectivo sujeito aos vieses inerentes a este método, foram exploradas possíveis fontes de heterogeneidade por meio da análise regressa, levando em consideração o efeito potencial de outros fatores sobre o desfecho de controle locorregional.

Em todas as análises foi utilizado o programa estatístico SPSS® versão 17.0 (SPSS® Inc; Illinois, USA) e em todas as comparações adotou-se nível de significância estatística inferior a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Aspectos Clínicos e Patológicos

Durante o período do estudo, foram coletados dados a partir do prontuário eletrônico de 193 pacientes, sendo excluídos 25 pacientes da análise: 11 por não terem registro da data da cirurgia ou data de início da radioterapia, sete pacientes por receberem outras técnicas de radioterapia que não 3D (2D ou IMRT) sendo excluídos da análise a fim de manter a amostra homogênea em relação à técnica de tratamento radioterápico e sete pacientes foram excluídos pois apresentavam doença residual grosseira após o tratamento cirúrgico, restando, desta forma, 168 pacientes para análise - Figura 2.

Figura 2 - Diagrama Consort dos pacientes analisados no presente estudo

A maioria dos pacientes ($n = 132$; 78,6%) era do sexo masculino, com tumor de cavidade oral ($n = 95$; 56,5%) e idade média de 62 anos (variação 41-92 anos). Aproximadamente 93% dos pacientes apresentavam doença localmente avançada estádios clínicos III ou IV, de acordo com a sétima edição da classificação do *American Joint Commission on Cancer* (AJCC)⁷⁶. Os Quadros 2, 3 e 4 ilustram o estadiamento dos pacientes de acordo com seu subsítio tumoral inicial.

Quadro 2 - Estadiamento dos pacientes com tumor de orofaringe

	N0	N1	N2a	N2b	N2c
T1			1		
T2	4			6	2
T3	3				1
T4a		2		3	2

Quadro 3 - Estadiamento dos pacientes com tumor de laringe

	N0	N1	N2a	N2b	N2c
T1					
T2				1	1
T3	4	2		3	2
T4a	12	5	2	5	12

Quadro 4 - Estadiamento dos pacientes com tumor em cavidade oral

	N0	N1	N2a	N2b	N2c
T1		3		3	
T2	8	7		5	3
T3	6	2		6	5
T4a	19	8		8	12

Os pacientes também foram estratificados em grupos de risco (alto ou intermediário), de acordo com o risco de recidiva seguindo os critérios comuns aos estudos randomizados EORTC 22931⁹ e RTOG 9501¹⁰: aqueles que apresentavam margens cirúrgicas exúguas/comprometidas, extravasamento nodal extracapsular ou pelo menos dois linfonodos patologicamente comprometidos foram classificados como de alto risco. Um total de 97 (57,7%) pacientes preenchiam esses critérios. Os demais (42,3%) foram considerados como de risco intermediário.

As margens cirúrgicas eram livres em 86,9% dos casos e os linfonodos eram patologicamente comprometidos em 66,7% dos pacientes. Entre os pacientes com linfonodos comprometidos pela doença (n = 112), 32,7% apresentavam extravasamento nodal extracapsular. Além disso, 32,7% da amostra apresentava invasão angiolinfática e 70,8% invasão perineural à análise histológica, Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e patológicas dos pacientes analisados

	N	%
Sexo		
Masculino	132	78,6
Sítio primário		
Cavidade Oral	95	56,5
Orofaringe	24	14,3
Laringe	49	29,2
Invasão angiolinfática		
Presente	55	32,7
Invasão perineural		
Presente	119	70,8
Margens cirúrgicas		
Livres	146	86,9
Linfonodos		
Acometidos	112	66,7
ECE		
Não	113	67,3
Estadiamento		
I-II	12	7,1
III- IV	156	92,9
Idade	Média	Varição
	62 anos	41-92

ECE = extravasamento extracapsular.

4.2 Aspectos Terapêuticos

Dos 168 pacientes analisados, 80 (47,6%) receberam quimioterapia adjuvante concomitante ao tratamento radioterápico. As doses totais de RT variaram entre 30 Gy a 70 Gy para o leito tumoral e 20 Gy a 66Gy para a drenagem cervical (valores médios de 62 Gy e 49 Gy, respectivamente). Durante o tratamento, boa parte dos pacientes teve acompanhamento com nutrição (87,5%), fonoaudiologia (74,4%), odontologia (73,2%) e psicologia (53,6%).

O tempo médio de espera para consulta com médico radio-oncologista desde a cirurgia foi de 63,3 dias (variação 13-182 dias). O tempo médio desde a consulta na RT ao início do tratamento adjuvante foi de 52,7 dias (variação 1-202), com tempo médio de intervalo a partir da cirurgia até o início da RT de 116,1 dias (variação 40-250 dias). A duração média do tratamento radioterápico foi de 51 dias (variação 14-103 dias), com a maioria dos pacientes apresentando interrupção durante a RT (n = 115; 68,5%), boa parte sem motivo clínico identificado, com média de 4 dias de afastamento (variação 0-42 dias). A maioria, também, (n = 124; 73,9%) não apresentou complicações pós-operatórias e o tempo total de tratamento teve duração média de 167,2 dias (variação 88-322 dias).

A Tabela 2 demonstra os aspectos terapêuticos da amostra em estudo.

Tabela 2 - Aspectos terapêuticos dos pacientes analisados

	N	%
QT adjuvante	N	%
Não	88	52,4
Intervalo cirurgia-RT	N	%
≤ 92 dias	48	26,6
> 92 dias	120	71,4
Intervalo cirurgia-RT	Média 116,1 dias	Variação 40-250 dias
Tempo total de tratamento	Média 167,2 dias	Variação 88-332 dias
Dose RT (leito tumoral)	Média 62Gy	Variação 30-70Gy

QT = quimioterapia

RT = radioterapia

O intervalo de tempo para início da RT a partir da data cirúrgica foi dicotomizado entre pacientes que iniciaram a RT antes *versus* após 92 dias pós-operatórios. Este ponto de corte decorre do valor atribuído à sensibilidade de 21,15 (IC95% 11,1-34,7) e à especificidade de 70,87 (IC95% 62,1-78,6) por meio do método de curva ROC para estratificação de risco, conforme ilustrado no Gráfico 1. No entanto, para que o resultado não ficasse restrito a um único ponto de corte, foram feitas análises de diferentes intervalos, que variaram de forma independente, entre 1 a 8 meses para o início da RT adjuvante.

Gráfico 1 - Curva ROC - sensibilidade de 21,15 (IC95% 11,1-34,7) e especificidade de 70,87 (IC95% 62,1-78,6) aos 92 dias pós-operatórios

4.3 Correlação Clínica

Para toda a coorte, a taxa de controle locorregional foi de 72,6%, com tempo médio para recidiva locorregional de 29,7 meses (variação 0-78 meses) e tempo médio de seguimento de 33 meses (variação de 5 a 78 meses), com a maioria dos pacientes (60,1%) apresentando seguimento mínimo de 24 meses.

A análise univariada demonstrou que os fatores que apresentaram significância estatística em relação ao controle locorregional foram: presença de invasão perineural ($p < 0,001$), linfonodos comprometidos ($p \leq 0,001$), extravasamento extracapsular em linfonodos ($p = 0,014$), duração do tratamento radioterápico < 30 dias ($p = 0,001$), RT em leito tumoral com dose < 60 Gy ($p = 0,03$) e KPS antes da RT < 70 ($p = 0,001$) – Tabela 3. A taxa de sobrevida acumulada livre de recidiva foi de 66,4% para os pacientes que

iniciaram a RT com mais de 92 dias pós-operatórios *versus* 75,4% para que aqueles que iniciaram a RT dentro de 92 dias, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,397$) entre os grupos, conforme ilustrado (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT - corte aos 92 dias

Tabela 3 - Análise univariada de fatores de risco para recidiva locorregional

Variável	Resultado/ N	Sobrevida acumulada	P
Sexo			
Masculino	32/168	71,6%	0,095
Feminino	14/168	59,9%	
Sítio primário			
Laringe	9/168	79,1%	0,148; 0,096
Orofaringe	9/168	61,9%	
Cavidade oral	28/168	65,3%	
Grau tumoral			
Grau 1 or 2	36/167	71,5%	0,130
Grau 3	9/167	57,9%	
Invasão angiolinfática			
Presente	19/168	60%	0,055
Ausente	27/168	73,3%	
Invasão perineural			
Presente	42/168	58,5%	< 0,001
Ausente	4/168	91,7%	
Linfonodo cervical			
Positivo	40/168	58,4%	< 0,001
Negativo	6/168	89%	
Extravasamento extracapsular			
Presente	21/168	58,3%	0,014
Ausente	25/168	74,4%	
Estadiamento			
Stage II/III	8/168	75%	0,187
Stage IV	38/168	67,6%	
Tempo da cirurgia para a consulta da RT			
≥ 63 dias	24/168	60,4%	0,118
< 63 dias	22/168	75,7%	
Tempo da consulta da RT para o início do tratamento adjuvante			
≥ 22 dias	37/168	72,7%	0,002
< 22 dias	9/168	36,6%	
Tempo da cirurgia para o início da RT			
>92 dias	35/168	66,4%	0,397
≤ 92 dias	11/168	75,4%	
Duração da RT			
≤ 30 dias	6/168	0%	0,001
> 30 dias	40/168	71,8%	
Interrupção da RT			
Sim	27/168	74,6%	0,098
Não	19/168	57,4%	
Dose			
< 60Gy	7/168	12,5%	0,003; < 0,001; < 0,001 0,008; 0,251; < 0,001 0,068; 0,251; < 0,001 0,068; 0,008; 0,003
60Gy	14/168	78,4%	
66Gy	16/168	70,3%	
70Gy	9/168	55,9%	
IMC antes da RT			
≤ 22,9	33/167	65,3%	0,194
>22,9	13/167	75,4%	
KPS antes da RT			
≤ 70	14/165	46,1%	0,001
>70	31/165	74%	
KPS após a RT			
≤ 70	19/161	36,5%	< 0,001
>70	24/161	77,9%	

Em análise multivariada (Tabela 4), KPS menor que 70 (HR = 2,058; IC95%: 1,060-3,992; p = 0,033), dose no leito inferior a 60 Gy (HR = 6,523; IC95%: 2,266-18,777; p = 0,001), presença de linfonodos comprometidos no pescoço (HR = 3,339; IC95%: 1,350-8,255; p = 0,009) e presença de invasão perineural (HR = 3,529; IC95%: 1,236-10,074; p = 0,018) foram as variáveis independentes de pior controle locorregional.

Tabela 4 - Análise multivariada de fatores de risco para recidiva locoregional

Variável	HR	IC95%	P
KPS < 70	2,058	1,060 - 3,992	0,033
Duração da radioterapia > 130 dias	1,292	0,157 - 10,612	0,812
Dose no leito < 60 Gy	6,523	2,266 - 18,777	0,001
Interrupção da radioterapia	0,560	0,307 - 1,019	0,058
Metástase linfonodal cervical	3,339	1,350 - 8,255	0,009
Invasão perineural	3,529	1,236 - 10,074	0,018
Extravasamento extracapsular	1,760	0,895 - 3,460	0,101
Sexo masculino	0,666	0,349 - 1,272	0,218
Invasão angiolinfática	1,105	0,573 - 2,131	0,766

Legenda: HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; P: valor de p (regressão multivariada de Cox)

Em análise de subgrupo realizada com o objetivo de encontrar possível limiar de tempo preditivo de controle locorregional para início da RT, inferior ou superior ao corte de 92 dias previamente analisado, foram estratificados intervalos mensais entre 1 a 8 meses para início da adjuvância, sem nenhum deles estar relacionado à piores taxas de controle tumoral (p=0,30), conforme ilustrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT - corte de 1 a 8 meses

Ao se avaliar o impacto das margens cirúrgicas sobre a taxa de controle locorregional, não foi encontrada influência desta variável, tanto em análise univariada quanto multivariada. O resultado se manteve negativo ao se relacionar as variáveis margens cirúrgicas com o intervalo para início da adjuvância, afastando a hipótese de que o atraso para início da adjuvância pudesse ser deletério principalmente para os pacientes com células neoplásicas residuais em leito operatório (64,3% entre os pacientes com intervalo > 92 dias *versus* 62,5% para os pacientes com intervalo < 92 dias, $p = 0,95$) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com margens cirúrgicas comprometidas

Entre os pacientes que receberam tratamento adjuvante combinado com radioquimioterapia, as taxas de sobrevida livre de recidiva não apresentaram diferença significativa conforme o intervalo para início da RT adjuvante (63,1% para os pacientes que iniciaram a RT em até de 92 dias vs 74,2% quando a RT iniciou após 92 dias, $p=0.43$) enquanto que para os pacientes que receberam RT adjuvante de forma exclusiva, houve tendência a piores taxas de sobrevida com intervalo maior que 92 dias (87,5% vs 65,4%, $p= 0,054$) – Gráficos 5 e 6.

Gráfico 5 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes que receberam QT adjuvante concomitante

Gráfico 6 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes que não receberam QT adjuvante concomitante (RT exclusiva)

O subsítio tumoral inicial não apresentou diferença estatisticamente significativa sobre as taxas de controle locorregional, apesar dos tumores laríngeos terem apresentado o menor índice de recidiva local (20,1%) em relação aos demais subsítios (34,7% em cavidade oral e 38,1% em orofaringe; $p = 0,148$ e $0,096$) em análise univariada (Gráfico 7). Ao se analisar a relação do atraso para o tratamento adjuvante conforme cada subsítio individualmente, (Gráficos 8, 9 e 10) não foi encontrada associação entre intervalo prolongado para início da adjuvância e taxa de recidiva locorregional (cavidade oral: 42,1% com intervalo > 92 dias vs. 16,8% com intervalo ≤ 92 dias - $p = 0,074$; orofaringe: 35,8% com intervalo > 92 dias vs. 42,9% com intervalo ≤ 92 dias - $p = 0,512$; laringe: 15,8% com intervalo > 92 dias vs. 30% com intervalo ≤ 92 dias - $p = 0,420$).

Gráfico 7 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao sítio tumoral inicial

Gráfico 8 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de cavidade oral

Gráfico 9 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de orofaringe

Gráfico 10 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo para início da RT entre os pacientes com neoplasia de laringe

Ainda entre as análises de subgrupo realizadas, a variável que forneceu interessante associação em relação ao controle locorregional foi o TTT. Foi observado que para os pacientes com TTT superior a 150 dias, a taxa de recidiva locorregional foi de 41,8%, enquanto nenhum paciente com duração do tratamento inferior a 150 dias apresentou recidivas ($p = < 0,001$) (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de recidiva em relação ao tempo total de tratamento - corte aos 150 dias

5 DISCUSSÃO

A evolução do tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço ocorreu por meio da abordagem terapêutica multidisciplinar, modernas técnicas de reconstrução cirúrgica e sofisticado emprego de radioterapia, porém não sem o ônus de um tratamento mais protraído para a maioria dos pacientes. Ho *et al.*⁴⁹ ao avaliarem, por meio de banco de dados epidemiológicos, 15.064 pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço submetidos a ressecção cirúrgica seguida por RT adjuvante e Graboyes *et al.*⁴⁵ com 47.273 pacientes, verificaram que mais da metade (55,3%) não iniciou a RT dentro de 6 semanas pós-operatórias, e ainda 40,9% não iniciou o tratamento dentro de 7 semanas e 29,4% teve este intervalo maior que 8 semanas. Ambos os autores encontraram como principais fatores relacionados ao atraso para iniciar a RT os seguintes: comorbidades severas, baixo padrão socioeconômico, complicações pós-operatórias, necessidade de nova abordagem cirúrgica, tratamento oncológico em hospitais acadêmicos, espera prolongada pelo laudo cirúrgico patológico, tratamento fragmentado com cirurgia e RT em diferentes hospitais e emprego da RT com técnica sofisticada de intensidade modulada. De forma semelhante, a maioria dos pacientes analisados pelo presente estudo também apresentou atraso para início da adjuvância, com 71,4% tendo intervalo maior que 92 dias.

Sob a perspectiva metodológica, a maneira mais indicada para estabelecer uma possível relação entre o atraso no tratamento e os desfechos clínicos seria por meio de estudo clínico prospectivo randomizado. No entanto, para esse tema específico, essa metodologia não seria ética e aplicável, uma vez que não é possível justificar o atraso do tratamento em uma amostra de pacientes, não havendo estudo prospectivo que traga esta resposta. Entre os estudos prospectivos onde houve essa análise, nenhum deles foi especificamente desenhado para acessar o efeito do atraso em iniciar a RT adjuvante, sendo uma análise secundária e, portanto, com menor poder estatístico³⁸. Apesar da metodologia utilizada ser reconhecida como limitada, optou-se por proceder com o estudo devido à conclusão de que para a questão abordada não seria possível obter informações com maior nível de evidência, além de considerar a importância de um dado como este, principalmente para centros públicos de tratamento com longas listas de espera, como o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e tantos outros pelo Brasil e pelo mundo.

A despeito da maioria dos pacientes no presente estudo ter apresentado atraso para iniciar a RT adjuvante, a taxa de controle locorregional encontrada (72%) e o tempo médio para recidiva (29 meses) foi semelhante às taxas reportadas em séries anteriores^{56,77-79} de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço tratados com cirurgia e RT adjuvante com ou sem quimioterapia. O fato do presente estudo não ter encontrado associação entre controle locorregional e atraso para iniciar a RT adjuvante, apesar da maioria dos pacientes ter longo

intervalo para início da adjuvância, pode estar relacionado à influência de outros fatores prognósticos sobre os resultados terapêuticos.

O grupo do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* confirma tal suposição ao mostrar que a maioria das recidivas locorregionais ocorreu em pacientes que haviam recebido doses de RT menores que 60 Gy a despeito de terem iniciado a RT adjuvante dentro de 6 semanas pós-operatórias, com as diferentes taxas de controle locorregional sendo atribuídas à dose subótima e não ao atraso. Segundo os autores, uma possível demora para iniciar a RT adjuvante não teria efeito sobre os desfechos desde que doses tumorílicas apropriadas fossem administradas⁴⁸. Na presente amostra 95,2% dos pacientes receberam pelo menos 60 Gy sobre o leito tumoral, e dose média de tratamento de 62 Gy, com doses inferiores a 60 Gy estando associadas à piores taxas de controle locorregional tanto em análise uni ou multivariada (HR = 6,523; IC95%: 2,266-18,777; p = 0,001). No entanto, tem-se que reconhecer aqui um possível viés, uma vez que os pacientes que receberam doses menores de 60 Gy na presente amostra foram aqueles que apresentaram deterioração do *performance status* e/ou progressão precoce local de doença.

Os estudos Intergroup 0034¹² e RTOG 0024⁷⁰, um ao administrar quimioterapia adjuvante em pacientes que iniciariam a RT 4 meses após o tratamento cirúrgico; o outro ao administrar quimioterapia precoce antes do início da adjuvância, avaliaram o efeito da quimioterapia adjuvante nos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Os autores inferem que a quimioterapia seja capaz de diminuir a repopulação

celular acelerada e assim contribuir para minimizar os possíveis efeitos deletérios que o atraso da RT adjuvante possa provocar, em consonância com o presente estudo, que demonstra tendência a menores índices de recidiva locorregional para os pacientes com intervalo pós-cirúrgico maior que 92 dias que receberam quimioterapia adjuvante em relação aos pacientes com atraso tratados com RT adjuvante de forma exclusiva.

Ao se avaliar o subgrupo de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas por células neoplásicas, os resultados foram negativos, sem predição de recidiva locorregional entre os pacientes com esta característica e atraso para início da RT adjuvante. Apesar de já documentado pela literatura que a presença de células tumorais residuais em leito operatório seja fator prognóstico independente para recidiva local⁸⁰, no presente estudo, esta característica não mostrou significância nem análise univariada, nem em multivariada, provavelmente, em função desses pacientes receberem doses maiores de radioterapia nessa situação específica (66-70Gy).

A maioria dos estudos que aborda o tema do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço analisa os diversos subsítios tumorais de forma agrupada, apesar de haver evidência do comportamento biológico heterogêneo conforme o subsítio tumoral inicial⁵²⁻⁵⁶. Entre os estudos que avaliaram a influência do intervalo de tempo entre a cirurgia e o início da RT, também foram poucos aqueles que analisaram seus resultados de acordo com o sítio tumoral anatômico. No presente estudo, apesar da maioria dos pacientes ser portadora de câncer da região da cavidade oral, as análises de subgrupo em relação aos subsítios do tumor inicial foram realizadas e não

se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre essas variáveis e o tempo de início da radioterapia. É importante ressaltar que estudos que avaliem o comportamento tumoral de acordo com os diversos subsítios anatômicos da região de cabeça e pescoço devem ser incentivados para que sejam obtidos avanços na compreensão sobre a natureza heterogênea dessa neoplasia.

Apesar do presente estudo dedicar-se à análise da influência do intervalo de tempo para início da RT adjuvante, não se pode deixar de destacar o resultado encontrado ao analisar o TTT de forma global, sem nenhuma recidiva locorregional quando o TTT apresentou duração de até 150 dias, $p \leq 0,001$.

Os dados publicados pela literatura apresentam, de forma semelhante, piores resultados quanto maior a duração total do tratamento, corroborando com tal achado. Estudo colaborativo entre *UTMDACC, H Lee Moffitt Cancer Center e Mayo Clinic*³⁸ mostrou que o intervalo prolongado entre cirurgia e RT teve impacto significativo nas taxas de controle locorregional e de sobrevida dos pacientes que receberam RT com fracionamento convencional, mas não afetou os pacientes que receberam RT com fracionamento acelerado, demonstrando que a duração total do tratamento combinado afeta significativamente as taxas de controle local e sobrevida, recomendando desta forma que o TTT seja planejado a fim de obter a menor duração possível, nem que seja necessário utilizar o fracionamento acelerado para os pacientes que apresentaram atraso para início da adjuvância.

Sanguineti *et al.*⁸¹ em estudo prospectivo multi-institucional, ao randomizarem pacientes a receber 60 Gy em 6 semanas *versus* 64 Gy em 5 semanas não encontraram diferença estatisticamente significativa de controle locorregional entre os dois grupos (80% *versus* 78%; $p = 0,52$). No entanto, em análise de subgrupo restrita aos pacientes que apresentaram atraso para iniciar a RT adjuvante (intervalo maior que 7 semanas no estudo) foi encontrada tendência a melhores taxas de controle locorregional com o tratamento radioterápico mais curto (85% *versus* 71%; $p = 0,13$). Os autores concluem que a RT em fracionamento acelerado deve ser considerada para os pacientes com demora para início da RT adjuvante.

Parsons *et al.*²² avaliaram a influência dos intervalos que compõe o tratamento de pacientes com tumor de cavidade oral submetidos à ressecção cirúrgica seguida de RT adjuvante, sem encontrar significância estatística em relação à duração da RT ou ao intervalo entre cirurgia e início da RT, mas detectando melhores taxas de controle locorregional quando a duração total do tratamento não excedia 100 dias (14% *versus* 60%, $p = 0,04$).

Rosenthal *et al.*¹³, de forma semelhante ao presente estudo, avaliaram retrospectivamente a importância das variáveis de tempo que compõe a duração total do tratamento de pacientes com neoplasia de cabeça pescoço submetidos a cirurgia seguida de RT adjuvante, sem detectar significância nos componentes individuais do tratamento, porém atribuindo melhores taxas de controle locorregional e de sobrevida global para os pacientes que concluíram o tempo total de tratamento dentro de 100 dias.

Desta forma, apesar do TTT ser composto por variáveis independentes (intervalo entre cirurgia - RT e duração do tratamento adjuvante), conclui-se que elas devam ser avaliadas como componentes de uma única unidade e o tratamento analisado globalmente, por meio de seu impacto coletivo e não individual, com a atenção concentrada em todas as suas etapas, e não apenas sobre o intervalo entre cirurgia e RT.

Apesar de todas as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, o presente estudo foi o primeiro a relatar os desfechos clínicos encontrados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço correlacionando-os com variáveis temporais dos tratamentos empregados na população brasileira. Portanto, os resultados encontrados no nosso estudo podem auxiliar na organização e dinâmica dos centros públicos do país com o intuito de melhorar a assistência médica aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à cirurgia e RT adjuvante com ou sem quimioterapia a fim que garantir que o TTT não seja longo o suficiente para influenciar negativamente nos desfechos oncológicos dos pacientes.

6 CONCLUSÕES

O intervalo de tempo entre a cirurgia e a RT não demonstrou impacto sobre as taxas de controle locorregional em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Entretanto, outros fatores como a dose de tratamento adjuvante e o tempo total de tratamento inferior a 150 dias foram determinantes sobre o desfecho de controle locorregional.

Anexo A - Aprovação do Comitê e Ética Médica

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Influência do intervalo de tempo entre a cirurgia e a radioterapia adjuvante nos desfechos clínicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador: GUSTAVO NADER MARTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56998416.8.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.645.143

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo para obtenção de título de mestrado, que visa avaliar a relação entre o intervalo do tratamento primário com cirurgia e o tratamento adjuvante com radioterapia, acompanhado ou não de quimioterapia, e o desfecho clínico, recidiva e sobrevida, em paciente com carcinoma da região de cabeça e pescoço.

Serão avaliados os prontuários de todos os pacientes tratados com adjuvância no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2015 no ICESP; estima-se que serão incluídos 200 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Desfecho Primário: Controle locorregional

Desfecho Secundário: Sobrevida livre de doença, sobrevivência global, sobrevivência livre de metástases.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos ou benefícios aos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo apresenta uma pergunta pertinente, cuja resposta não está clara na literatura. Neste estudo a avaliação do desfecho nos pacientes já tratados, relacionado ao intervalo entre o tratamento primário com cirurgia e a adjuvância com a radioterapia, poderá oferecer mais

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.645.143

informações que contribuam para determinar o intervalo ideal para início do tratamento adjuvante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador solicita dispensa do termo por se tratar de estudo retrospectivo, sem interferência na evolução dos participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_724134.pdf	06/06/2016 14:03:26		Aceito
Outros	DispensadeTCLE.pdf	06/06/2016 14:02:43	GUSTAVO NADER MARTA	Aceito
Outros	ViaPesquisador.pdf	06/06/2016 14:02:08	GUSTAVO NADER MARTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoGNM.doc	06/06/2016 14:01:48	GUSTAVO NADER MARTA	Aceito
Outros	anexoII.pdf	06/06/2016 14:01:01	GUSTAVO NADER MARTA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	06/06/2016 13:59:51	GUSTAVO NADER MARTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Julho de 2016

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-brasil/1705/1/>.
3. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):762-6.
4. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Malyapa RS, Lansford CD, Werning JW, Villaret DB. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res.* 2006;4(3):200-8. Review.

5. Maccomb WS, Fletcher GH. Planned combination of surgery and radiation in treatment of advanced primary head and neck cancers. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* .1957;77(3):397-414.
6. Lundahl RE, Foote RL, Bonner JA, Suman VJ, Lewis JE, Kasperbauer JL, McCaffrey TV, Olsen KD. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of the high-risk neck: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(3):529-34.
7. Peters LJ. The efficacy of postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: quality of the evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(3):527-8.
8. Vikram B, Strong EW, Shah JP, *et al*. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6(3):724-9.
9. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative Irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.

10. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355(9208):949-55.
12. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, Jacobs JR, Schuller DE, Gahbauer RA, Schwade JG, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(4):705-13.
13. Rosenthal D, Liu L, Lee J, Vapiwala N, Chalian AA, Weinstein GS, Chilian I, Weber RS, Machtay M. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002;24(2):115-26.

14. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):7-16.
15. Langendijk JA, De Jong MA, Leemans CHR, De Bree R, Smeele LE, Doornaert P, Slotman BJ. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(3):693-700.
16. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, Flieder DB, Ridge JA. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):169-78.
17. Mackillop WJ, Bates JH, O'Sullivan B, Withers HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(1):243-50.
18. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):555-63.
19. Marta GN. Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica. *Diagn Tratamento*. 2014;19(1):45-7.

20. Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: An important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(7):516-25.
21. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*. 1988;27(2):131-46.
22. Withers HR, Peters LJ, Taylor JM, Owen JB, Morrison WH, Schultheiss TE, Keane T, O'Sullivan B, van Dyk J, Gupta N, et al. Local control of carcinoma of the tonsil by radiation therapy: an analysis of patterns of fractionation in nine institutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):549-62.
23. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol*. 1992;23(3):137-43.
24. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
25. Licitra LF, Perrone F, Tamborini E, Bertola L, Ghirelli C, Negri T, et al: Effect of antityrosine kinase agents on in vitro tumor cell proliferation induced by wound drainage fluids (WDFs) of head and neck cancer (HNSCC) patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl):335s.
26. O'Reilly M. The interaction of radiation therapy and antiangiogenic therapy. *Cancer J*. 2008;14(4):207-13.

27. Devita V. The James Ewing lecture: the relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy - Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer*. 1983;51(7):1209-20.
28. Stephens TC, Steel GG. Regeneration of tumors after cytotoxic treatment. In: Meyn E, Withers HR, editors. *Radiation biology in cancer research*. New York: Raven Press; 1980. p. 385-95.
29. Suwinski, R. Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):399-412.
30. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K, Swierniak A, Suwiński R, Maciejewski B, Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):229-36.
31. Bentzen SM, Thames HD. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretation of data. *Radiother Oncol*. 1991;22(3):161-6.
32. Peters LJ. Accelerated fractionation using the concomitant boost: a contribution of radiobiology to radiotherapy. *Br J Radiol Suppl*. 1992;24:200-3.
33. Malaise E, Tubiana M. Growth of the cells of an experimental irradiated fibrosarcoma in the C3H mouse. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1966;263(3):292-5.

34. Szczepanski L, Trott KR. Post-irradiation proliferation kinetics of a serially transplanted murine adenocarcinoma. *Br J Radiol.* 1975;48(567):200-8.
35. Jung H, Kruger HJ, Brammer I, Zywiets F, Beck-Bornholdt HP. Cell population kinetics of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat after single doses of X-rays. *Int J Radiat Biol.* 1990;57(3):567-89.
36. Allam A, Perez LA, Huang P, Taghian A, Azinovic I, Freeman J, Duffy M, Efird J, Suit HD. The effect of the overall treatment time of fractionated irradiation on the tumor control probability of a human soft tissue sarcoma xenograft in nude mice. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;32(1):105-11.
37. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer: the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(4):831-6.
38. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):571-8.

39. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1997;39:137-48.
40. Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
41. Bach P. Using practice guidelines to assess cancer care quality. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9041-3.
42. Levit L, Balogh E, Nass S, Ganz P. *Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis*. Washington,DC: National Academies Press; 2013.
43. Smith TJ, Hillner BE. Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):2886-97.
44. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): head and neck cancers*. Fort. Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017.
45. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Sharma AK, Lentsch EJ, Day TA. Adherence to National Comprehensive Cancer Network guidelines for time to initiation of postoperative radiation therapy for patients with head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(14):2651-60.

46. Marshak G, Popovtzer A. Is there any significant reduction of patients' outcome following delay in commencing postoperative radiotherapy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14:82-4.
47. Vikram B. Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(10):1837-40.
48. Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, Sessions R, Gerold F, Vikram B, Fuks ZY. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol.* 1990;43(4):203-8.
49. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Mita A, Scher KS, Epstein JB, Laury A, Prasad R, Ali N, Patio C, Clair JM, Zumsteg ZS. Qualitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer. *Cancer.* 2018;124(15):3154-62.
50. Muriel VP, Tejada MR, de Dios Luna del Castillo J. Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol.* 2001;60(2):137-45.

-
51. Marshak G, Rakowsky E, Schachter J, Shvero J, Feinmesser R, Sulkes A, Brenner B. Is the delay in starting postoperative radiotherapy a key factor in the outcome of advanced (T3 and T4) laryngeal cancer? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(4):489-93.
 52. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(1):25-36.
 53. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121(8):1813-20.
 54. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-9.
 55. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.

-
56. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, Morrison WH, Weber RS, Garden AS, Frankenthaler RA, et al. Evaluation of the dose for postoperative therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;26(1):3-11.
 57. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 8(11):1981-97.
 58. Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Medical Physics*. 2008;35(9):4161-4172
 59. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, van Den Ende PL, Burlage F; Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(1):103-111.
 60. Fletcher GH. *Textbook of radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1973.
 61. Marcus RB Jr, Million RR, Cassissi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the head and neck: Analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5(11-12):1943-9.

-
62. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-1205.
 63. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, Weber RS, Fuller CD, Peters LJ. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1002-11.
 64. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB, Ridge JA. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer*. 2015;121(8):1204-13.
 65. Cannon DM, Geye HM, Hartig GK, Traynor AM, Hoang T, McCulloch TM, Wiederholt PA, Chappell RJ, Harari PM. Increased local failure risk with prolonged radiation treatment time in head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy. *Head Neck*. 2014;36(8):1120-5.
 66. Tannock IF. Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3156-74.

-
67. Milas L, Cox JD. Principles of combining radiation therapy and chemotherapy. In: Cox JD, Ang KK (eds). *Radiation oncology, rationale, technique, results*. Mosby, St. Louis; 2003. p. 108-24.
 68. Milas L, Hunter N, Mason KA, Milross C, Peters LJ. Tumor reoxygenation as a mechanism of taxol-induced enhancement of tumor radio-response. *Acta Oncol*. 1995;34(3):409-12.
 69. Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(6):414-20 .
 70. Rosenthal DI, Harris J, Forastiere AA, Weber RS, Ridge JA, Myers JN, Garden AS, Kuettel MR, Sidhu K, Schultz CJ, Trotti A, Ang KK. Early postoperative paclitaxel followed by concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy for patients with resected high-risk head and neck squamous cell carcinoma: report of the phase II trial RTOG 0024. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4727-32.
 71. Suwinski R, Taylor JMG, Withers HR. The effect of heterogeneity in tumor cell kinetics on radiation dose-response. An exploratory investigation of a plateau effect. *Radiother Oncol*. 1999;50(1):57-66.
 72. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985;55(9 Suppl):2086-95.

-
73. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, Begg AC, Wilson G, Bentzen SM, Abd El-Moneim H, Eissa S. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer*. 2002;86(4):517-23.
 74. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(2):279-85.
 75. Hoff PM, Diz MDPE, Pereira J. *Manual de condutas em oncologia*. 2a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
 76. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
 77. Peters LJ, Ang KK, Thames HD. Altered fractionation schedules. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992. p. 97 113.
 78. Pfreundner L, Willner J, Marx A, Hoppe A, Beckman G, Flentje M. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(5):1287-97.

79. Nguyen TD, Malissard L, Teobald S, Eschwege F, Panis X, Bachaud JM. Advanced carcinoma of the larynx: results of surgery and radiotherapy without induction chemotherapy (1980±1985): a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(5):1013-8.
80. Mantravadi RV, Haas RE, Skolinik EM, Liebner EM, Appelbaum EL. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1983;93(10):1337-40.
81. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R, Gabriele P, Sormani MP, Antognoni P. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):762-71.