

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS DAS IMAGENS E FÍSICA MÉDICA**

ANIELLE FREITAS BENDO DANELICHEN

**RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA MODERADA EM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO**

RIBEIRÃO PRETO - SP

2022

ANIELLE FREITAS BENDO DANELICHEN

**RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA MODERADA EM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO**

Trabalho de Dissertação apresentado ao programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP – USP), como requisito básico para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2022

Está autorizada a reprodução e/ou divulgação total ou parcial deste trabalho para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Danelichen, Anielle Freitas Bendo

Radioterapia hipofracionada moderada em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022.

74 páginas

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciências das Imagens e Física Médica.

Orientador: Arruda, Gustavo Viani

1. Radioterapia. 2. Hipofracionamento moderado. 3. Câncer de Cabeça e Pescoço. 4. Toxicidades. 5. Controle local

Ao meu esposo, filho, pais e irmã, que figuram juntos, como estrelas no meu mundo.

AGRADECIMENTOS

O maravilhoso da vida está na graça de cada dia, nos caminhos e aprendizados de cada etapa. Vencer vai muito além de se chegar ao objetivo final. É olhar e ver que muito se aprendeu diante dos desafios, superações, oportunidades e habilidades durante a busca de uma conquista – tudo valeu a pena!

Tenho uma certeza: meu caminhar é abençoado por Deus e essa conquista é repleta de gratidão.

Aos meus maravilhosos pais, Ângela e Wilson – quando penso que tenho vocês em minha vida, agradeço ao Deus da graça e penso: extraordinário!

À minha irmã, Aline – se existe uma pessoa mais bondosa eu não conheço. Você está sempre pronta a me ajudar e a orientar. Muito obrigada!

Ao meu esposo, Andrews – obrigada por fazer que essa jornada se tornasse mais agradável. Obrigada também por não reclamar das vezes que tive que trocar a sua companhia para ficar com os livros e artigos.

Ao meu filho, Arthur – vai devagar meu pequeno homem! Não cresça tão rápido! – Você me faz completa, inteira e segura. Você é a própria inspiração.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gustavo, meu mestre exigente e exemplar que me impressionou com sua disponibilidade e dedicação. Se não fosse pela sua determinação, nada disso teria acontecido.

Ao Dr. Felipe Telles de Arruda que desde o início me incentivou e me acompanhou nos primeiros passos na Radioterapia. Muito obrigada pela paciência!

Aos meus professores – Dr Diogo Pereira, Dr Flávio Guimarães, Dra Viviane Bighetti, Dr. Alexandre Faustino – obrigada pela convivência e contribuição com minha formação profissional. Vocês foram os melhores!

Aos físicos médicos do departamento do HCRP – sempre prontos a ajudar e a esclarecer as dúvidas – que não foram poucas!

Aos meus amigos e parentes – vocês são essenciais! Agradeço pela companhia, torcida e orações.

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

Comece a caminhar...

Suas pernas vão pesar e cansar...

Até o momento de sentir que as asas que você criou estão se erguendo...

RUMI

RESUMO

Danelichen AFB. Radioterapia hipofracionada moderada em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço (CCP) localmente avançado tem como tratamento padrão a radioterapia (RT) combinada à quimioterapia (QT) à base de platina. Com o avanço da tecnologia, que garante melhor precisão na entrega do tratamento, tem-se a possibilidade de acelerar e reduzir o tempo total de tratamento, utilizando 2-3Gy por fração, que é o chamado hipofracionamento moderado. Até o momento, esse fracionamento não tem sido amplamente adotado em CCP devido à preocupação com as toxicidades agudas e tardias. Mas com o uso da técnica IMRT, que permite poupar tecidos ao redor do tumor, além de permitir a entrega de diferentes doses dentro do mesmo volume de tratamento, ou seja, com *boost* sincrônico. Esse fracionamento é uma opção para melhorar acelerar o tratamento em tempos de pandemia, melhorar a aderência dos pacientes ao tratamento, melhorar o controle local e sobrevida, às custas de níveis aceitáveis de toxicidades. **Objetivos:** Trata-se de estudo coorte retrospectivo, com a finalidade de avaliar o impacto do hipofracionamento moderado em CCP localmente avançado, tratados com ou sem QT com cisplatina. **Método:** dos pacientes com CCP tratados entre 2018 e 2020, 112 pacientes preencheram os critérios elegíveis para o estudo, sendo feita análise de dados já coletados e armazenados no sistema informatizado do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, por meio da consulta ao prontuário médico desses pacientes, em suas consultas de revisão semanal durante o tratamento e até 90 dias após o término. Foram divididos em 2 grupos de 56 pacientes cada. **Resultados:** 17% dos pacientes receberam dose total de QT com cisplatina <200mg/m², com ciclos a cada 21 dias, com média de 2 ciclos no hipofracionamento e, quando semanal, média de 3 ciclos. Foi necessária redução de dose de QT devido piora da função renal em 15% dos pacientes e neutropenia em 17% dos pacientes. Nos casos de RT pós operatória, 100% dos casos foram concluídos, com 2% dos casos terminando em mais de 5 semanas. Nos casos de RT definitiva, o tratamento também foi concluído em 100% dos casos, com 3% terminando em mais de 5 semanas. A avaliação de toxicidade mostrou que todos os pacientes sofreram algum tipo de efeito adverso, sendo a radiodermite e a mucosite as toxicidades agudas mais recorrentes entre os dois grupos. Na avaliação dos pacientes submetidos à cirurgia, seguido de RT com ou sem QT vs RT *upfront* com ou sem QT, a sobrevida global (SG) não apresentou resultado significativo (p 0,12); a sobrevida livre de recorrência favoreceu os pacientes tratados com cirurgia, seguidos de adjuvância com RT com ou sem QT, mas sem valor significativo (p 0,10). Na avaliação de RT adjuvante vs RTQT adjuvante, a sobrevida global não alcançou diferença significativa (p 0,69); a sobrevida livre de recorrência favoreceu a adjuvância com RTQT (p 0,14), Na avaliação RT exclusiva vs RTQT como tratamento definitivo, os resultados também não foram significativos (p 0,14 e p 0,66, respectivamente). **Conclusão:** o hipofracionamento moderado combinado com QT é factível, proporciona melhor aderência, com toxicidade aceitável, sendo não inferior à RT convencional.

Palavras-chave: Radioterapia. Hipofracionamento moderado. Câncer de cabeça e pescoço. Toxicidades. Controle local.

ABSTRACT

Danelichen AFB. Moderated hypofractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. [Dissertation]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2022.

Introduction: Locally advanced head and neck cancer (HNC) has platinum-based radiotherapy (RT) combined with platinum-based chemotherapy as standard treatment. With the advancement of technology, which guarantees better precision in the treatment delivery, there is the possibility of accelerating and reducing the total treatment time, using 2-3Gy per fraction, which is the so-called moderate hypofractionation. To date, this fractionation has not been widely adopted in PCC due to concerns about acute and late toxicities. But with the use of the IMRT technique, which saves tissues around the tumor, in addition to allowing the delivery of different doses within the same treatment volume, that is, with synchronous boost. This fractionation is an option to speed up treatment in times of a pandemic, improve patient adherence to treatment, improve local control and survival, at the expense of acceptable levels of toxicities. **Objectives:** This is a retrospective cohort study, with the purpose of evaluating the impact of moderate hypofractionation in locally advanced HNC, treated with or without chemotherapy with cisplatin. **Method:** of the patients with HNC treated between 2018 and 2020, 112 patients met the eligible criteria for the study, with analysis of data already collected and stored in the computerized system of the Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, by consulting their medical records patients, at their weekly review appointments during treatment and up to 90 days after completion. They were divided into 2 groups of 56 patients each. **Results:** 17% of the patients received a total dose of QT with cisplatin <200mg/m², with cycles every 21 days, with an average of 2 cycles in hypofractionation and, when weekly, an average of 3 cycles. It was necessary to reduce the dose of QT due to worsening of renal function in 15% of patients and neutropenia in 17% of patients. In postoperative RT cases, 100% of cases were completed, with 2% of cases ending in more than 5 weeks. In cases of definitive RT, treatment was also completed in 100% of cases, with 3% ending in more than 5 weeks. Toxicity assessment showed that all patients suffered some type of adverse effect, with radiodermatitis and mucositis being the most recurrent acute toxicities between the two groups. In the evaluation of patients undergoing surgery, followed by RT with or without CT vs upfront RT with or without CT, overall survival (OS) did not show a significant result (p 0.12); recurrence-free survival favored patients treated with surgery, followed by adjuvant RT with or without chemotherapy, but without significant value (p 0.10). When assessing adjuvant RT vs adjuvant RTQT, overall survival did not reach a significant difference (p 0.69); recurrence-free survival favored adjuvant therapy with RTQT (p 0.14). When evaluating RT alone vs RTQT as definitive treatment, the results were also not significant (p 0.14 and p 0.66, respectively). **Conclusion:** moderate hypofractionation combined with CT is feasible, provides better adherence, with acceptable toxicity, and is not inferior to conventional RT.

Keywords: Radiotherapy. Moderated hypofractionated treatment. Head and neck cancer. Toxicities. Local control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária	16
Figura 2 – Representação espacial das taxas ajustadas da incidência por 100 mil homens e mulheres estimadas para 2020, segundo a unidade de federação – cavidade oral	17
Figura 3 – Representação espacial das taxas ajustadas da incidência por 100 mil homens e mulheres estimadas para 2020, segundo a unidade de federação – laringe	17
Figura 4 – Tipos de gráficos que levam à construção de um gráfico de isoefeito.....	30
Figura 5 – Procedimento que identifica melhora no índice terapêutico, como o resultado da adição da quimioterapia à radioterapia	31
Figura 6 – Curvas de dose-resposta para controle local de carcinoma laríngeo	32
Figura 7 – Morte celular após a irradiação	34
Figura 8 – Curva de sobrevivência celular após danos de radiação	36
Figura 9 – Relação entre a sobrevivência da célula clonogênica, dose de radiação e diferentes <i>endpoints</i> para testar a resposta do tumor	37
Figura 10 – Dose de controle do tumor no câncer de cabeça e pescoço em função do tempo total de tratamento, normalizada para dose com fração de 2 Gy	43
Figura 11 – Sobrevida global (cirurgia vs RT <i>upfront</i>).....	53
Figura 12 – Sobrevida livre de recorrência (cirurgia vs RT <i>upfront</i>).....	54
Figura 13 – Sobrevida global (RT adjuvante vs RTQT adjuvante).....	54
Figura 14 - Sobrevida livre de recorrência (RT adjuvante vs RTQT adjuvante).....	55
Figura 15 - Sobrevida global (RT vs RTQT).....	55
Figura 16 - Sobrevida livre de recorrência (RT vs RTQT).....	56
Figura 17 – Toxicidades agudas.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Risco de doença nodal em relação ao estadiamento e sítio anatômico	25
Tabela 2 – Sensibilidade de fracionamento de tecidos normais e tumorais	35
Tabela 3 – Doses de restrição para radioterapia em cabeça e pescoço.....	51
Tabela 4 – Recorrência e resgate.....	52

ANEXOS

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

1. Estadiamento TNM de cavidade oral	64
2. Estadiamento TNM de orofaringe HPV positivo	64
3. Estadiamento TNM de orofaringe HPV negativo	65
4. Estadiamento TNM de laringe supraglótica	65
5. Estadiamento TNM de laringe glótica	66
6. Estadiamento TNM de laringe subglótica	66
7. Estadiamento TNM de laringe hipofaringe	67
8. Estadiamento nodal clínico (exceto para orofaringe HPV positivo).....	67
9. Estadiamento nodal patológico (exceto para tumores de orofaringe HPV positivo)	68
10. Estadiamento nodal clínico para orofaringe HPV positivo	68
11. Estadiamento nodal patológico para tumores de orofaringe HPV positivo	69
12. Estadiamento TNM para CCP – categoria M	69

ANEXO B - COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS

(CTCAE)	69
----------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Comission of Cancer</i>
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</i>
DNA	Ácido dexosirribonucleico
EBV	Epstein-Barr vírus
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
Gy	Gray
HCFMRP-USP	Hospital de Clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HPV	Papiloma Vírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SG	Sobrevida global

SUMÁRIO

1 O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	15
1.1 Epidemiologia	15
1.2 Etiologia	18
1.3 Patogênese	19
1.4 Apresentação clínica	20
1.5 Estadiamento	20
1.6 Fatores prognósticos	21
1.7 Visão geral do tratamento.....	22
1.7.1 Cirurgia, quimioterapia e radioterapia.....	23
1.7.2 Radioterapia convencional X hipofracionada.....	26
2 RADIOBIOLOGIA	28
2.1 Os avanços tecnológicos e a radioterapia	28
2.2 Os efeitos biológicos da radiação.....	28
2.3 As curvas de dose resposta.....	29
2.4 Índice terapêutico e janela terapêutica – uma questão de adequação e conveniência.....	30
2.5 A morte celular.....	33
2.6 Fracionamento da dose e o modelo linear quadrático	34
2.7 Crescimento do tumor	36
2.8 Resposta do tumor à radiação	36
2.9 Fatores que influenciam o controle do tumor –os Rs da radioterapia	38
2.10 Fracionamento da dose X tempo	39
2.11 Fracionamento convencional e hipofracionada.....	40
2.12 Patogênese dos efeitos colaterais	43
2.13 Efeitos da radiação em tecidos e órgãos específicos	46
3 OBJETIVOS.....	48
3.1 Objetivo primário	48
3.2 Objetivos secundários	48
4 PACIENTES E MÉTODOS	49
4.1 Considerações éticas.....	49

4.2 Pacientes.....	49
4.2.1 Critérios de inclusão.....	49
4.2.2 Critérios de exclusão.....	49
4.2.3 Métodos.....	49
4.3 Desenho do estudo.....	52
4.4 Características avaliadas	52
4.5 Análise estatística.....	52
4.5 Benefícios do estudo	53
5 RESULTADOS	54
5.1 Características demográficas.....	54
5.2 Dados relacionados ao tratamento	54
5.3 Recorrência e resgate.....	54
5.4 Taxas de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de recorrência.....	55
5.5 Efeitos adversos.....	58
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICE.....	66
APÊNDICE A – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	66
ANEXOS	67
ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM SEGUNDO AJCC 8ª EDIÇÃO.....	67
ANEXO B - <i>COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS</i> (CTCAE).....	72

1 O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) pode ocorrer na cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, glândulas salivares, cavidade e seios paranasais e inclui uma variedade histopatológica de tumores, sendo CEC a histologia mais comum, presente em 90% dos casos (ADJEI, 2018).

É uma doença comum em muitas regiões do mundo, onde especialmente o consumo de álcool e tabaco são elevados. A exposição crônica a esses principais fatores carcinogênicos pode inicialmente causar alterações celulares que resultam no CCP.

1.1 Epidemiologia

Em todo o mundo, é estimado que o CCP tem mais de 650.000 casos e 330.000 mortes anualmente (BRAY *et al*, 2018). Existe uma variação geográfica na ocorrência desses casos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o CCP representa 3% de todas as malignidades, o que significa que cerca de 53.000 americanos são diagnosticados com a doença e cerca de 10.800 morrem por ano dessa causa específica (SIEGEL, MILLER, JEMAL, 2020). Na Europa, o CCP representa 4% dos cânceres da população, sendo estimados 250.000 casos, com 63.500 óbitos por ano decorrentes da doença (GATTA *et al*, 2015).

No Brasil, segundo dados do INCA, CCP é uma doença com alta incidência, sendo a cavidade oral o subsítio anatômico com maior número de casos, chegando a 15190, em 2020, seguido da laringe, que teve o número de casos estimado em 7650 – Figura 1 (INCA, 2020).

Figura 1 – Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária

Localização Primária Neoplasia Maligna	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitals			Estados			Capitals		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	65.840	62,95	50,78	13.640	60,53	57,33	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	66.280	61,61	43,74	19.820	78,88	45,90
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	16.590	15,43	12,60	4.180	16,55	10,13
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	16,99	16,19	3.180	14,17	16,11	12.440	11,56	9,24	3.760	14,96	11,32
Cólon e reto	20.520	19,63	18,80	5.320	23,59	21,26	20.470	19,03	13,36	6.260	24,90	15,59
Estômago	13.360	12,81	11,37	2.430	10,85	11,23	7.870	7,34	5,95	1.920	7,71	6,61
Cavidade oral	11.180	10,69	9,25	2.040	9,03	9,19	4.010	3,71	2,66	1.040	4,00	3,21
Laringe	6.470	6,20	5,75	1.150	5,00	4,97	1.180	1,06	0,92	360	1,06	0,79
Bexiga	7.590	7,23	4,61	1.800	7,87	7,12	3.050	2,80	2,03	900	3,44	2,61
Esôfago	8.690	8,32	6,48	1.160	5,00	6,27	2.700	2,49	1,76	460	1,60	1,42
Ovário	-	-	-	-	-	-	6.650	6,18	4,84	1.870	7,50	5,19
Linfoma de Hodgkin	1.590	1,52	1,33	450	1,71	1,93	1.050	0,95	0,88	430	1,35	1,04
Linfoma não Hodgkin	6.580	6,31	5,67	1.430	6,41	7,27	5.450	5,07	3,37	1.260	4,96	4,27
Glândula tireoide	1.830	1,72	1,52	1.090	4,52	1,81	11.950	11,15	8,13	4.650	18,47	8,13
Sistema nervoso central	5.870	5,61	5,22	1.150	5,07	6,27	5.220	4,85	4,17	1.440	5,69	4,55
Leucemias	5.920	5,67	5,55	1.210	5,43	5,93	4.890	4,56	3,95	1.180	4,69	4,64
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	6.540	6,07	5,22	1.930	7,61	6,14
Pele melanoma	4.200	4,03	2,01	790	3,36	3,40	4.250	3,94	1,78	870	3,28	2,49
Outras localizações	48.060	45,97	41,48	9.320	41,34	48,09	42.390	39,43	29,40	9.790	38,88	26,48
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.460	215,65	215,86	46.160	204,92	238,47	222.980	207,36	145,00	62.120	247,24	159,85
Pele não melanoma	83.770	80,12	-	20.010	88,84	-	93.160	86,65	-	19.090	75,98	-
Todas as neoplasias malignas	309.230	295,78	-	66.170	293,75	-	316.140	294,00	-	81.210	323,22	-
Todas as neoplasias malignas, corrigidas para sub-registro	387.980	371,11	-	-	-	-	297.980	277,11	-	-	-	-

*População padrão mundial (1960). / **Números arredondados para múltiplos de 10.

Quanto à distribuição entre os sexos, em todo o mundo os homens são mais afetados do que as mulheres, numa proporção que varia de 2:1 a 4:1. Por exemplo, existem regiões da França, Hong Kong, região sul da Índia, região oriental e central da Europa, Espanha, Itália, Brasil e negros americanos que a incidência pode chegar a 30 casos para cada 100.000 homens. As regiões com maior número de mulheres acometidas são sul da Índia, Hong Kong e Filipinas, com a incidência superior a 10 casos para cada 100.000 mulheres (SANKARANARAYANAN, 1998).

No Brasil, o CCP segue o padrão mundial, com predominância entre os homens, com a cavidade oral ocorrendo numa proporção de 2,7:1, e laringe 5,4:1 - Figura 1 (INCA, 2020). Entre as regiões do Brasil, também existem variações na distribuição do

número de casos, sendo a cavidade oral mais incidente entre homens e mulheres em Mato Grosso do Sul, Santa Catarina, Pernambuco e Sergipe – Figura 2 (INCA, 2020). Os casos de laringe são mais incidentes entre homens e mulheres entre

Figura 2 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens e mulheres, estimadas para 2020, segundo Unidade de Federação – Cavidade oral

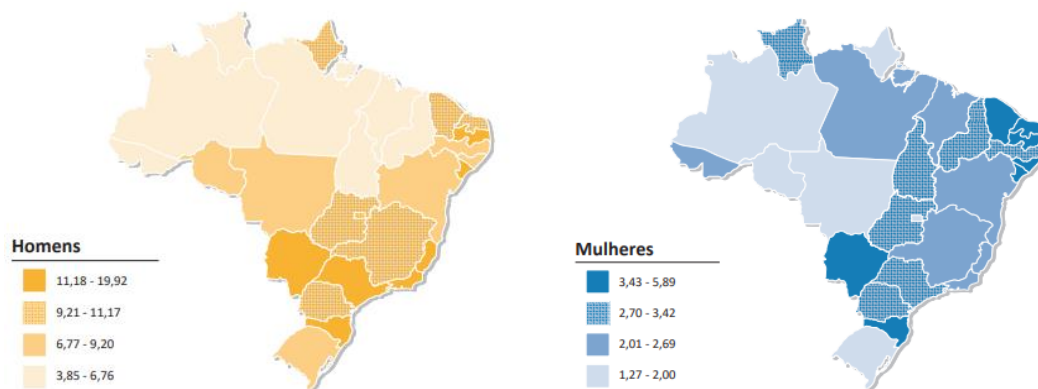
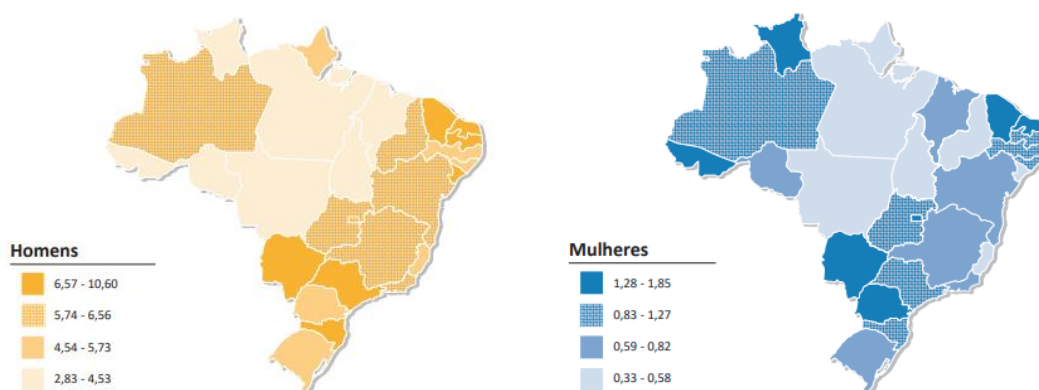


Figura 3 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens e mulheres, estimadas para 2020, segundo Unidade de Federação – Laringe



Quanto aos subsítios anatômicos também existe variação geográfica em sua ocorrência no mundo. Os cânceres de boca e língua são mais comuns no sul da Índia; o de nasofaringe é mais comum em Hong Kong; o de faringe e/ou laringe são mais comuns em outras populações (BRAY *et al*, 2013 e LAMBERT, 2011).

A incidência do câncer de laringe chega a ser 50% maior entre os homens negros americanos (DESANTIS, NAISHHADHAM, JEMAL, 2013). A mortalidade associada aos cânceres de laringe e orofaringe também é mais elevada entre os negros americanos, o que pode ser devido a menor prevalência do HPV nessa população (SETTLE *et al*, 2009).

Em relação à sobrevida específica em 5 anos, pode haver uma variação entre 20-90%, a depender do subsítio primário e do estadiamento da doença ao diagnóstico (SANKARANARAYANAN, 1998).

1.2 Etiologia

Os fatores associados à etiologia do CCP são múltiplos, sendo a associação do tabagismo e etilismo os fatores mais comuns, estando presentes em 75% dos casos (ADJEI, 2018).

Isoladamente, o consumo frequente e duradouro do tabaco, seja na forma de cigarros, charutos ou cachimbos aumenta em 5-25 vezes o risco de desenvolver a doença quando comparado aos não fumantes (WYSS *et al*, 2013 e BLOT *et al*, 1988).

Há um estudo que comparou 605 pacientes com CCP com 756 pacientes controle. O risco relativo entre os usuários de tabaco foi de 6,5 e tendeu a aumentar com o aumento da duração do uso e diminuiu gradualmente após cessar seu uso (LEWIN *et al*, 1998).

Um outro estudo de caso-controle, pacientes que fumavam mais de um maço de cigarro por dia teve o risco de CCP aumentado em 13 vezes. Nesse estudo, começar a fumar antes dos 18 anos e fumar por mais de 35 anos foram identificados como fatores de alto risco. Parar de fumar teve um impacto significativo na diminuição do risco relativo (ANDRE *et al*, 1995).

O etilismo é um fator diretamente relacionado com a intensidade em que ocorre, sendo a quantidade de consumo mais determinante do que o tempo de exposição. O mecanismo de carcinogênese relacionado ao álcool ainda não é totalmente compreendido, mas sabe-se que seu principal metabólito, o acetaldeído, atinge uma concentração de 10-100 vezes maior na saliva do que no sangue e entra em contato direto com a mucosa da cabeça e pescoço, interrompe a síntese e reparo do DNA, resultando em alterações estruturais e funcionais (KAWAKITA, 2017).

Um terceiro fator causal a ser destacado é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), principalmente o tipo 16 e, em menor extensão, o tipo 18. É estimado que cerca de 25% dos CEC de CCP contém DNA o genômico do HPV (ARGIRIS, 2008). O HPV é mais comumente relacionado ao câncer de orofaringe, principalmente nas tonsilas palatinas e base da língua, pois causa infecção crônica da mucosa nesse local, causando mutações epigenéticas nos oncogenes e genes supressores tumorais (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018). O perfil dos pacientes com HPV positivo são pessoas jovens, não fumantes e não etilistas, sem fatores de imunossupressão, sendo algumas práticas sexuais o fator de transmissão do vírus. A positividade para o HPV é um fator prognóstico favorável para o CEC de CCP, pois são tumores com melhor responsividade à radioterapia, quimioterapia ou ambas. A associação entre HPV e CCP tem implicações importantes para prevenção, tratamento e prognóstico (ARGIRIS, 2008).

Outros fatores de risco de menor impacto incluem exposição prévia a radioterapia (RT), imunossupressão crônica e desnutrição (DEVITA, 2018).

O câncer de nasofaringe, apesar de incluído em CCP, sua etiologia não está tão relacionada ao tabagismo, etilismo e HPV, mas apresenta forte associação com a exposição ao Epstein-Barr vírus (EBV), sendo os pacientes jovens asiáticos e do norte da China os mais acometidos (ADJEI, 2018; SANTOS, 2019).

1.3 Patogênese

A patogênese do CCP é um processo de várias etapas com acúmulo de mutações genéticas, expressão de proteínas alteradas, levando ao desenvolvimento de um microambiente exclusivo projetado para apoiar o crescimento do tumor (ARGIRIS, 2008).

As modificações iniciais nas células epiteliais em CEC de CCP são decorrentes das alterações causadas pelos seus fatores de risco, como tabagismo, etilismo e HPV. Clinicamente, a leucoplasia e eritroplasia podem ser identificadas como lesões iniciais e serem decorrentes de hiperplasia, displasia e até carcinoma *in-situ*. Mas, para que ocorra a gênese tumoral é necessário contínua replicação celular, produção de fatores de crescimento, não reponsividade aos fatores anti-crescimento, habilidade celular de evadir dos mecanismos intrínsecos da apoptose, angiogênese, invasão e crescimento. A invasão só ocorre mediante a transposição da membrana basal, que é a primeira barreira

física. Para isso, são utilizados mecanismos de motilidade, alteração do perfil de aderência e remodelamento da matriz extracelular (SCUTTI et al, 2016).

Uma vez instituído o microambiente tumoral, podem ser identificadas também células não-tumorais presentes no próprio tumor com a função dinâmica de fornecer aporte para evolução e progressão do mesmo. Essas células são os Linfócitos T e B, macrófagos, células Natural Killer (NK), células mielóides supressoras, células dendríticas, fibroblastos associados ao tumor, neutrófilos associados ao tumor, células endoteliais vasculares, linfáticas. Assim, o tumor é um complexo celular capaz de recrutar e subverter células que auxiliam em seu desenvolvimento e progressão. Quando essas células tumorais atingem o sangue ou vasculatura linfática, elas podem sobreviver em circulação até que elas atinjam nódulos linfáticos ou outros locais, causando metastátases (SCUTTI et al, 2016).

1.4 Apresentação clínica

Os pacientes com CCP podem apresentar uma variedade de sintomas, a depender do sítio primário e extensão da doença. Com isso, pode ocorrer obstrução da via aérea e/ou via digestiva superior, tendo como sintomas a rouquidão, dor de garganta, dor na língua, úlcera na boca, dentaduras mal ajustadas, otalagia, disfagia e odinofagia, tosse, sangramento na boca, estridor. Ao exame físico podem ser identificadas massa ou ulceração na cavidade oral ou orofaringe, massa cervical, paralisia das cordas vocais, disfunção de deglutição, restrição de movimentação e deformidades de face e pescoço (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018).

Na doença localmente avançada pode ocorrer perda progressiva da patência das vias respiratória e digestiva, podendo evoluir para insuficiência respiratória, pneumonias aspirativas e caquexia progressiva (ADJEI, 2018; DEVITA, 2018).

1.5 Estadiamento

O estadiamento preciso é o fator mais importante para orientar a tomada de decisão terapêutica. Os métodos de estadiamento incluem avaliação do especialista em cabeça e pescoço, avaliação radiológica com TC e/ou RNM, exames endoscópicos (videolaringoscopia e Endoscopia Digestiva Alta) . A ocorrência de metástases em

órgãos distantes ocorre em aproximadamente 13 a 15% dos casos, sendo os sítios mais comuns o pulmão, seguido pelos linfonodos mediastinais, fígado e ossos (DEVITA, 2018). Assim, a imagem do tórax e abdome são feitas rotineiramente na avaliação inicial.

O PET-CT tem sido cada vez mais usado, especialmente para a detecção de metástases nodais e/ou distantes, sendo também valioso para avaliação de resposta e detecção de doença persistente ou recorrente.

O estadiamento do CEC de CCP apresentou poucas mudanças na última década. Embora o sistema AJCC seja útil na definição da extensão anatômica do câncer, ele não inclui parâmetros patológicos ou biológicos do comportamento do tumor. Assim, o estadiamento clínico utilizado neste estudo baseia-se na classificação do AJCC, 8ª edição. O estadiamento do tamanho (T) varia de acordo com o sítio primário da doença. O estadiamento linfonodal (N) é o mesmo para os tumores de CCP, com exceção para o câncer de orofaringe HPV positivo. O estadiamento de cada sítio de neoplasia está descrito nos anexos (AMIN, 2017).

1.6 Fatores prognósticos

O conhecimento dos fatores preditivos e prognósticos bem definidos permite propor uma melhor abordagem terapêutica, no sentido de atuar nos fatores que podem ser modificáveis.

Apesar dos avanços no tratamento de CCP, a sobrevida em longo prazo em pacientes com CEC de CCP ainda é baixa. Desde a década de 1990, o prognóstico para esses pacientes vem apresentando melhora, pelo melhor conhecimento da evolução tumoral, melhor estadiamento, identificação de marcadores moleculares e status do HPV.

Em relação ao paciente, um dos fatores que pode comprometer a sobrevida é a idade, pois pacientes mais velhos têm menor sobrevida em relação aos pacientes mais jovens e tendem a apresentar pior toxicidade (CADONI et al, 2017).

A persistência do tabagismo e etilismo não só compromete a aderência ao tratamento, bem como sua evolução, com piora de toxicidade e desenvolvimento de segundo câncer primário (CADONI et al, 2017).

O estadiamento da doença é determinante. No entanto, grande proporção dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado, exigindo tratamento agressivo que

muitas vezes pode não ser curativo, com recidiva ocorrendo em cerca de 50% dos casos com CCP localmente avançado (CADONI et al, 2017).

O status do HPV desempenha um papel importante como parâmetro prognóstico e preditivo, especialmente no câncer orofaríngeo. A positividade para HPV é um determinante consistente de sobrevida superior. Normalmente, são pacientes mais jovens, não fumantes e não etilistas, sem fatores de imunossupressão. Nesses pacientes, os tumores apresentam melhor responsividade à radioterapia, quimioterapia ou ambas (ARGIRIS, 2008).

A expressão da proteína EGFR é observada em 90% ou mais de casos de CEC de CCP, sendo os paciente com superexpressão de EGFR com prognóstico pior (o direcionamento desse receptor é explorado para fins terapêuticos). Já a angiogênese é um fator fundamental para o crescimento e metástase do câncer e é regulada por fatores endógenos proangiogênicos e antiangiogênicos. O mais importante é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores. O VEGF pode ser regulado positivamente e tem significado prognóstico em CCP (esses também são fatores explorados para fins terapêuticos).

Interrupções de longo prazo na radioterapia ou atrasos no início da radioterapia pós-operatória também são potencialmente prejudiciais, principalmente por causa da repopulação de células tumorais.

Outro fator emergente no prognóstico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em estágios avançados, o índice de sarcopenia tem mostrado relevância para a sobrevivência e risco de complicações, principalmente tardias, com resultados significativos para xerostomia e disfagia. A avaliação da massa muscular nesses pacieentes podem ser feitas a partir da medida dos músculos avaliados na tomografia de planejamento, em nível de C3 (RIJN-DEKKER, 2020). Os pacientes incluídos neste trabalho tiveram sua massa muscular cervical delienada e os valores encontrados estão em anexo. Futura avaliação dos dados será realizada para melhor interpretação dos dados.

Outros fatores que também influenciam o prognóstico dos pacientes são as comorbidades pré-existentes (diabetes, anemia, doenças auto imunes etc).

1.7 Visão geral do tratamento

As decisões do tratamento do CCP envolvem equipe multidisciplinar, com cirurgiões de cabeça e pescoço, oncologistas, radioterapeutas, radiologistas e dentistas. O local do tumor primário, estadiamento, os critérios de ressecabilidade e fatores relacionados ao paciente – qualidade da deglutição, patência das vias aéreas, desejo de preservação de órgãos e comorbidades - são usados para orientar o manejo apropriado. Cirurgia e radioterapia têm sido as principais modalidades de tratamento empregadas. No entanto, a incorporação de agentes sistêmicos na terapia curativa tem melhorado os resultados clínicos (ARGIRIS, 2008).

Quando se trata de doença em estadio inicial, os tratamentos curativos são a cirurgia e/ou radioterapia, devendo ser avaliados os riscos e benefícios de cada modalidade. A favor do tratamento cirúrgico tem-se que sua execução é mais rápida, acomete menor quantidade de tecido saudável. A favor da radioterapia tem-se os resultados estéticos e funcionais melhores e evita exposição do risco cirúrgico para pacientes com comorbidades. A decisão de qual estratégia de tratamento será realizada dependerá de uma discussão multidisciplinar e desejo do paciente.

Caso após a cirurgia houver fatores de risco, como tumor T3 ou T4, 2 ou mais LNs positivos (N2a), margens próximas (<5mm), infiltração linfovascular, infiltração perineural, a radioterapia adjuvante deve ser indicada (RTOG 9501). Já os fatores que determinam a adjuvância com QT, são os fatores de alto risco para recidiva local ou à distância, como extensão extracapsular e/ou margens positivas (RTOG 9501).

Para os tumores com doença localizada, mas que apresentam alguma das características de irressecabilidade, como estadiamento clínico cT4b, envolvimento arterial, envolvimento de fáscia pré-vertebral, extensão traqueal ou esofágica, infiltração de base de crânio (YOUSEM, 2006), o tratamento definitivo é feito com radioterapia ou quimiorradioterapia (QRT).

Em caso de doença metastática à distância, deve-se realizar o tratamento sistêmico baseado em QT citotóxica, anticorpo monoclonal ou imunoterapia, podendo ser realizadas combinações destas terapias (NCCN, 2020).

1.7.1 Cirurgia, quimioterapia e radioterapia

O propósito da cirurgia durante a última década tem sido a conservação da função do órgão, mas frequentemente esse ideal não é alcançado pela extensão anatômica do tumor. No entanto, com o uso de técnicas cirúrgicas modernas, como

técnicas robóticas e de alta resolução óptica ampliada, resultados funcionais e oncológicos tem sido substancialmente melhorados, mesmo para pacientes que precisam de ressecções cirúrgicas extensas ou no contexto de cirurgia de resgate após falha do tratamento de preservação de órgãos.

A radioterapia é também parte integrante do tratamento CCP. Nas últimas décadas, a radioterapia vem aprimorando com o avanço tecnológico, com planejamentos combinados com imagens de TC, RM e PET, melhorando a precisão do delineamento do volume de tratamento. A técnica IMRT, por exemplo, permite poupar tecidos ao redor do tumor, além de permitir a entrega de diferentes doses dentro do mesmo volume de tratamento, ou seja, com *boost* sincrônico.

Para os casos de tumores com linfonodos clinicamente negativos, por exemplo, existe o risco de presença de micrometástase linfonodal (ver tabela 1) (MENDEHALL, 1986). Para os casos em que esse risco é superior a 15% devem idealmente serem submetidos a um tratamento profilático da região cervical ipsilateral ao tumor, seja cirúrgico ou radioterápico. Além disso, tumores que comprometem a linha média ou em topografias que têm drenagem bilateral, como base de língua, palato mole, supraglote e hipofaringe, devem ser submetidos a tratamento profilático bilateral do pescoço. A dissecação linfonodal ou a radioterapia profilática de região cervical são igualmente eficazes, com taxa de controle de doença de cerca de 90% (DEVITA, 2018).

A indicação de adjuvância com RT e QT é baseada em dois principais estudos, o RTOG 9501 e EORTC 22931, que realizaram uso de cisplatina, que é uma medicação da classe dos alquilantes, capaz de gerar lesão na cadeia de DNA sem fase específica da replicação celular. Sua administração é via endovenosa, com metabolização plasmática não enzimática e excreção renal. O estudo RTOG 9501 é um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, com 410 pacientes com câncer de cabeça e pescoço ressecados considerados de alto risco (margem comprometida, extravasamento capsular ou ≥ 2 linfonodos comprometidos), que foram submetidos a RT convencional (60 Gy) adjuvante e randomizados para cisplatina alta dose, 100mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da RT (isto é, D1, D22 e D43), radiosensibilizante. Em seguimento mediano de 10 anos, análise de subgrupo contendo apenas pacientes com margem comprometida e/ou extravasamento capsular encontrou ganho em Sobrevida Livre de Doença (SLD) de 12,3% vs 18,4% a favor do braço com QT, sem benefício em Sobrevida Global (SG).

O estudo do EORTC 22931, fase III, multicêntrico, randomizado, com 167 pacientes portadores CCP ressecados com fatores de maior risco de recorrência (pT3-4,

exceto T3N0 de laringe, T1-2N2-3 e aqueles com T1-2N0-1 e achados patológicos desfavoráveis - extravasamento capsular, margem comprometida, invasão perineural ou embolização vascular tumoral). Também foram incluídos pacientes com tumores de orofaringe ou cavidade oral com linfonodos em nível IV ou V. Os pacientes foram randomizados para RT convencional (66 Gy) vs RTconvencional (66 Gy) + cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43. Em seguimento mediano de 60 meses, houve benefício significativo em SLD, 36% vs 47%, e de SG, 40% vs 53%, a favor de QT.

Uma metanálise desses 2 estudos mostrou que pacientes com extravasamento capsular e margem comprometida possuem benefício significativo em SG com tratamento combinado (*Hazard Ratio* [HR] 0,702), enquanto múltiplos linfonodos envolvidos não apresentaram benefício (NCCN, 2020; ADJEL, 2018).

Tabela 1 – Risco de doença nodal em relação ao estadiamento e sítio anatômico

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

		T3-T4	Assoalho de boca, língua oral, trígono retromolar, gengiva, palato duro, mucosa bucal
--	--	-------	---

1.7.2 Radioterapia convencional vs hipofracionada

Historicamente, 2 Gy por fração é a dose diária padrão no tratamento com radioterapia. No entanto, com o avanço da tecnologia, que garante melhor precisão na entrega do tratamento, tem-se a possibilidade de acelerar e reduzir o tempo total de tratamento, utilizando 2-3 Gy por fração, que é o chamado hipofracionamento moderado. Até o momento, esse fracionamento não tem sido amplamente adotado em CCP devido à preocupação com as toxicidades agudas e tardias. Mas com o uso da técnica IMRT, que permite poupar tecidos ao redor do tumor, além de permitir a entrega de diferentes doses dentro do mesmo volume de tratamento, ou seja, com *boost* sincrônico, esse fracionamento é uma opção para melhorar acelerar o tratamento em tempos de pandemia, melhorar a aderência dos pacientes ao tratamento, melhorar o controle local e sobrevida, às custas de níveis aceitáveis de toxicidades. A vantagem radiobiológica com esse esquema de radioterapia mais curto é o impacto direto na repopulação tumoral.

No estudo japonês (YAMAZAKI, 2006), prospectivo randomizado, foi investigado o efeito do tamanho da fração de radiação e do tempo total de tratamento no controle local do carcinoma glótico inicial. Foram avaliados 180 pacientes com carcinoma glótico inicial (T1N0M0). Os pacientes foram randomizados para o braço de tratamento A (tamanho da fração de radiação 2 Gy, n = 89) ou B (2,25 Gy, n = 91). A dose total de radiação administrada foi de 60 Gy em 30 frações em 6 semanas para tumores que acometiam dois terços das cordas vocais ou menos ou 66 Gy em 33 frações em 6,6 semanas para tumores maiores que acometiam mais de dois terços dos cordas vocais). A taxa de controle local de 5 anos foi de 77% para o Braço do fracionamento convencional e 92% para o Braço do hipofracionamento (p = 0,004). As taxas de sobrevida específica da causa em 5 anos correspondentes foram de 97% e 100% (sem

diferença significativa). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre esses dois braços em termos de taxas de reação aguda da mucosa, reações cutâneas ou reações adversas crônicas. Como resultado, verificou-se que o uso de frações de 2,25 Gy com um tempo de tratamento geral mais curto para o braço do hipofracionamento mostrou controle local superior em comparação com o uso do fracionamento convencional, sem reações adversas significativas entre os grupos.

No estudo inglês (SANGHERA ET AL, 2018), prospectivo, que avaliou o escalonamento de dose hipofracionada em pacientes com carcinoma de orofaringe com associação ou não com o HPV e tabagismo. Para isso, pacientes com p16 negativo ou positivo, N2b, com um histórico de tabagismo superior a 10 maços-ano eram elegíveis. A dose de tratamento entregue foi de 64 Gy em 25 frações com cisplatina. O desfecho primário foi a ausência de mucosite de grau 3 em 3 meses. Quinze pacientes foram recrutados ao longo de 14 meses. Todos os pacientes completaram um mínimo de 2 anos de acompanhamento. Todos os pacientes completaram a radioterapia em dose completa em um tempo médio de tratamento de 32 dias (31-35). A mucosite de grau 3 estava ausente em todos os pacientes em 3 meses. Houve um evento de toxicidade de grau 4 devido à cisplatina (hipocalemia). As taxas de resposta completa em 3 meses foram de 100% e 93% para doença local e nódulos linfáticos, respectivamente. Um paciente desenvolveu doença metastática e posteriormente morreu. A sobrevida global em 2 anos foi de 93% (intervalo de confiança de 95% e 99%). O estudo concluiu que o esquema de 64 Gy em 25 frações com quimioterapia concomitante é tolerável em pacientes com carcinoma de orofaringe, mesmo em prognóstico pobre e intermediário.

2 RADIOBIOLOGIA

2.1 Os avanços tecnológicos e a radioterapia

Os avanços no tratamento do câncer com radioterapia nas últimas décadas resultaram principalmente de melhorias na tecnologia, com a combinação de novos métodos de precisão na administração de doses com novas ferramentas de imagem. Um grande desenvolvimento foi a introdução do IMRT (Radioterapia de intensidade modulada), combinada com várias modalidades de imagem, como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons, tomografia computadorizada, permitindo melhores taxas de controle do tumor e redução das toxicidades.

Paralelamente aos avanços tecnológicos, a radiobiologia vem melhorando a compreensão da biologia do câncer e da resposta à radiação.

Na radiobiologia, o fracionamento continua a ser uma questão importante para a aplicação da radioterapia e, sua escolha necessita ponderar o sítio de tratamento, o estadiamento, os riscos e benefícios ao paciente, etc. Neste contexto, a aplicação do modelo LQ, juntamente com a elucidação da importância do repovoamento, de modo a identificar os melhores esquemas de fracionamento clínico e a capacidade de prever a resposta de tecidos normais e tumores a esquemas não padronizados tem sido frequentemente avaliados e repensados pela comunidade científica.

2.2 Os efeitos biológicos da radiação

A interação da radiação com a matéria gera uma sequência de processos físicos, decorrentes das interações entre as partículas carregadas e os átomos do tecido, que levam à ionização ou excitação. Com isso, ocorre a quebra de ligações químicas e formação de radicais livres, que são altamente reativos e se envolvem em uma sucessão de reações químicas, um destes processos é a radiólise da água. Após os processos físicos e químicos chega-se aos processos ou eventos biológicos, que atuam causando lesões, por exemplo, no DNA celular. A grande maioria das lesões é reparada com sucesso. Lesões que impossíveis de serem reparadas pelas células podem ter como desfecho a morte celular (YU, 2016).

O processo de morte das células leva um certo tempo para acontecer, pois após uma célula receber pequenas doses de radiação, ocorrem várias divisões mitóticas antes

de definitivamente morrer, tal conceito de morte celular em radiobiologia discorreremos adiante. A morte das células-tronco e, a subsequente perda das células às quais elas teriam dado origem, causam as primeiras manifestações de dano ao tecido normal durante as primeiras semanas e meses após a exposição à radiação (YU, 2016).

Os efeitos da radiação são observados tanto no tumor quanto nos tecidos normais, que são inevitavelmente incluídos no plano de tratamento e expostos à radiação durante o mesmo. A resposta de um tumor é observada por regressão, novo crescimento (recorrência) ou falha no crescimento durante a vida do paciente (chamado de cura ou controle local).

As respostas dos tecidos normais à exposição à radiação terapêutica variam desde aquelas que causam sintomas leves até os que são fatais. A velocidade com que uma resposta acontece varia de um tecido para outro e também depende da dose de radiação que o tecido recebe. De um modo geral, os tecidos de alta proliferação, como os hematopoiéticos e epiteliais manifestam danos à radiação semanas após a exposição à radiação. Hoje, sabe-se que as respostas iniciais e tardias dos tecidos normais são modificadas de maneira diferente por uma mudança, principalmente, no fracionamento da dose (YU, 2016).

2.3 As curvas de dose-resposta

O dano observado em um tecido irradiado aumenta, atinge um pico e então pode diminuir - Figura 4^a (JOINER e KOGEL, 2018). Para quantificar a magnitude dessa resposta, são observadas as chamadas curvas de sobrevivência celular após a irradiação. A posição da curva na escala de dose indica a sensibilidade do tecido, tumor ou célula à radiação. Sua inclinação também dá uma indicação da mudança na resposta que acompanhará um aumento ou diminuição na dose de radiação (YU, 2016).

As múltiplas doses de radiação administradas por um período de algumas semanas fornecem uma resposta curativa que pode ser exemplificado nas Figuras 4a-4c (JOINER e KOGEL, 2018). Ao mudarmos o esquema de fracionamento da dose, por exemplo, fornecendo um número diferente de frações, mudando o tamanho da fração ou a taxa de dose de radiação, o efeito terapêutico pode ser visualizado em um gráfico de isoefeito. quando a curva para a resposta do tumor for mais plana do que para a tolerância do tecido normal, há vantagem terapêutica em usar um grande número de frações.

- Figura 4d (JOINER e KOGEL, 2018).

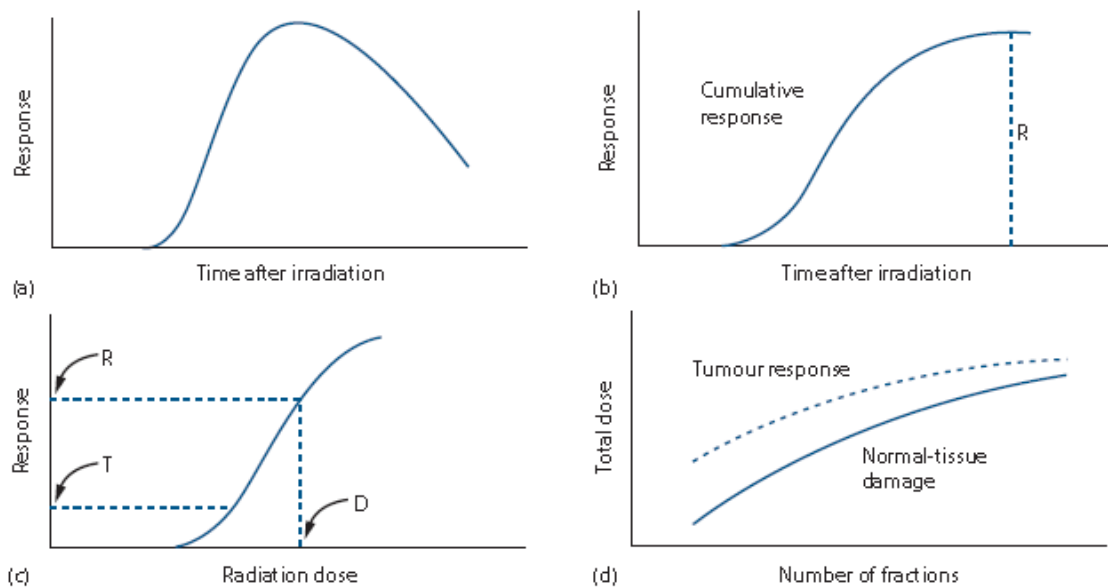


Figura 4 - Quatro tipos de gráficos que levam à construção de um gráfico de isoefeito.

(a) Tempo decorrido após exposição do tecido normal à radiação. (b) A resposta cumulativa. (c) Uma relação dose-resposta, construída medindo a resposta (R) para várias doses de radiação (D). (d) Gráfico de isoefeito para um nível fixo de dano ao tecido normal (também um gráfico semelhante para resposta do tumor).

2.4 Índice terapêutico e janela terapêutica – uma questão de adequação e conveniência

Ao se avaliar o benefício de uma mudança na estratégia de tratamento deve sempre considerar os efeitos na resposta do tumor e no dano ao tecido normal. Na prática clínica, devem ser consideradas as toxicidades e os riscos para o paciente, praticidade e adequação à situação atual, como o momento de pandemia iniciado em 2019. Todos esses fatores devem buscar um equilíbrio na prática clínica (YU, 2016).

Para a radiobiologia, à medida que a dose de radiação é aumentada, haverá uma tendência de aumento da resposta do tumor, e o mesmo também é verdadeiro para o dano ao tecido normal. Isso é ilustrado na Figura 5 - o ponto A da figura representa a fixação de um limite superior de dose de radiação que pode ser tolerada (JOINER e KOGEL, 2018).

Se adicionar ao tratamento um quimioterápico, por exemplo, pode haver aumento da resposta do tumor para qualquer dose de radiação e isso será visto como um movimento para a esquerda da curva para controle do tumor - Figura 5 (JOINER e KOGEL, 2018). No entanto, provavelmente também haverá um aumento em danos aos tecidos normais que novamente consistirão em um movimento para a esquerda da curva de toxicidade. Para saber se houve um ganho terapêutico real, o mesmo nível de tolerância do dano ao tecido normal (a linha tracejada), a dose máxima de radiação (com medicamento) será menor e o nível correspondente de controle do tumor é indicado pelo ponto B na figura abaixo. Se B for maior que A, então a combinação é melhor do que a radiação sozinha e representa um ganho terapêutico, pois dá um maior nível de controle do tumor para o mesmo nível de morbidade (YU, 2016).

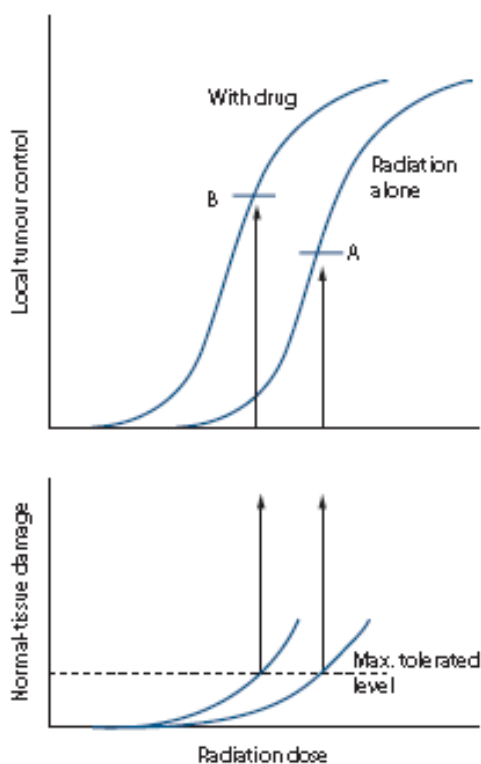


Figura 5 - O procedimento pelo qual uma melhora no índice terapêutico pode ser identificada, como resultado da adição de quimioterapia à radioterapia

Com isso, tem-se a explicação do conceito radiobiológico de índice terapêutico que é a resposta do tumor para um nível fixo de dano ao tecido normal, e janela terapêutica que representa a diferença entre a dose de controle do tumor e a dose

de tolerância. O conceito pode, em princípio, ser aplicado a qualquer situação terapêutica de avaliação de resposta tumoral \times toxicidade. Sua aplicação na clínica, no entanto, não é uma questão simples. Índice terapêutico também leva em consideração a análise de adequação e conveniência (YU, 2016).

Em relação à janela terapêutica, Holthusen propôs com calcular a probabilidade de cura sem complicações, traçando curvas de dose-resposta para controle de tumor e complicações no mesmo sistema coordenado para duas situações hipotéticas: uma favorável, ou seja, com uma ampla janela terapêutica entre as duas curvas, e a outro menos favorável. A Figura 6 mostra um exemplo de como a alteração dos parâmetros de tratamento pode afetar a janela terapêutica (JOINER e KOGEL, 2018).

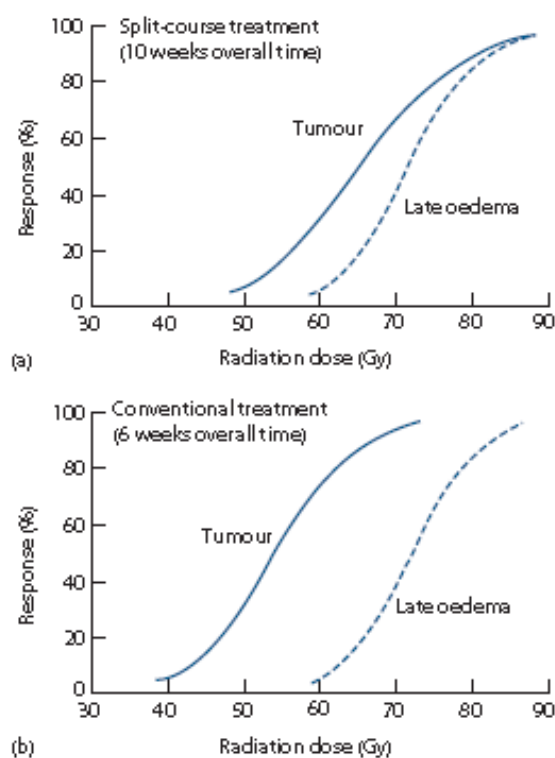


Figura 6 - Curvas de dose-resposta para controle local de carcinoma laríngeo (linha inteira) e edema laríngeo tardio. O prolongamento do tempo total de tratamento estreita a janela terapêutica.

2.5 A morte celular

No contexto da radiobiologia, morte celular é equiparada a qualquer processo que leve à perda permanente da capacidade clonogênica, que é a capacidade da célula de sobrevivência, proliferação e formação de novas colônias (HALL, 2006).

O uso da radiação para tratar o câncer resulta principalmente de sua capacidade de causar a morte das células tumorais. O tipo de resposta ao dano do DNA influencia não apenas a sensibilidade das células à morte após a irradiação, mas também o tipo de morte celular que ocorre e o momento em que ocorre. A manifestação da morte celular também pode diferir amplamente entre os diferentes tipos de células normais e tumorais (YU, 2016).

Maior atenção aos mecanismos de morte celular aconteceu depois da descoberta da apoptose - uma forma geneticamente "programada" de morte celular, que resulta na destruição, remoção rápida e normalmente completa da célula, decorrente de dano ou estresse. Vários outros mecanismos diferentes também foram identificados que podem contribuir para a perda da capacidade reprodutiva após irradiação, incluindo autofagia, senescência, necrose e várias outras formas de morte celular. As vias que controlam essas formas programadas de morte celular são ativadas em diferentes tipos de tecido e são frequentemente alteradas no câncer, o que contribui para a variação na resposta à radiação entre diferentes células, sejam tumorais ou de tecidos normais (YU, 2016).

Um outro contribuinte para a morte celular após a irradiação é a catástrofe mitótica na qual as células falham em completar a mitose corretamente, evitando proliferação posterior. A catástrofe mitótica também pode resultar em mais danos cromossômicos e ao DNA, o suficiente para ativar as outras formas de morte celular (HALL, 2006).

Múltiplas vias de morte celular podem ser ativadas dentro da mesma célula, mas como uma célula pode morrer apenas uma vez, o tipo de morte celular observado será aquele que ocorre mais rapidamente. Se uma célula morre por apoptose após uma determinada dose de radiação não significa que ela não teria morrido por alguma outra via se a apoptose tivesse sido desativada. Por isso, pode ser mais importante considerar o porquê as células morrem após a irradiação. Para isso, é possível classificar os mecanismos de morte celular em aqueles que ocorrem relativamente logo após a irradiação e antes da divisão celular, e aqueles que ocorrem comparativamente tarde ou após a divisão e, portanto, estão ligados à mitose e catástrofe mitótica - Figura 7 (JOINER e KOGEL, 2018).

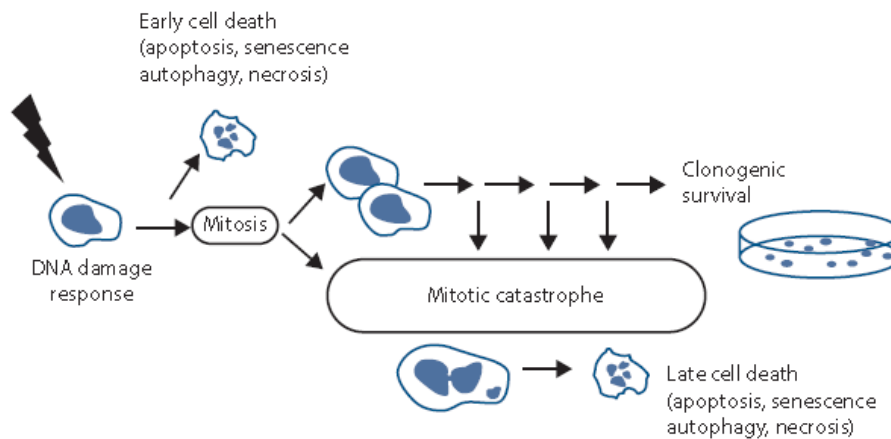


Figura 7 - Morte celular após a irradiação. O dano ao DNA induzido pela irradiação induz a ativação da resposta ao dano ao DNA, o que leva à indução de pontos de verificação do ciclo celular e ao reparo do DNA. No entanto, na maioria dos casos, as células morrem apenas após a tentativa de mitose. Danos no DNA remanescentes ou reparados incorretamente causam uma catástrofe mitótica que, subsequentemente, leva à morte celular. A catástrofe mitótica e a morte celular podem ocorrer após a primeira tentativa de divisão celular ou após várias rodadas de proliferação. Conseqüentemente, essa forma de morte celular é considerada morte celular tardia.

2.6 Fracionamento da dose e o modelo linear quadrático

As relações entre dose total eficaz e dose por fração para tecidos de resposta tardia, tecidos de resposta rápida e tumores fornecem as informações básicas necessárias para otimizar biologicamente a radioterapia de acordo com a dose por fração, número de frações e tipo de tumor, local e plano de tratamento (HALL, 2006).

A estrutura linear quadrática pode ser usada para descrever essa relação entre a dose isofetiva total e a dose por fração na radioterapia fracionada. O modelo linear-quadrático, portanto, cria um ambiente quantitativo para considerar o equilíbrio entre as reações iniciais, as reações tardias e o efeito no tumor alvo conforme a dose por fração e a dose total são alteradas. Este tem sido um dos avanços mais importantes da radiobiologia aplicada à terapia (HALL, 2006).

Para tecidos de resposta precoce que expressam seus danos dentro de um período de dias a semanas após a irradiação, α / β está na faixa de 7-20 Gy, enquanto

para tecidos de resposta tardia, que expressam seus danos meses a anos após a irradiação, α / β geralmente varia de 0,5 a 6 Gy. É importante reconhecer que α / β não é constante e seu valor deve ser escolhido com cuidado para corresponder ao tecido específico em consideração.

Os valores de α / β para uma gama de tecidos normais humanos essenciais e tumores são dados na Tabela 2. A resposta ao fracionamento de carcinomas bem oxigenados como de cabeça e pescoço são considerados semelhantes aos de tecidos normais que respondem rapidamente.

Tabela 2 - Sensibilidade de fracionamento de tecidos normais e tumorais

Tecido / órgão	Efeito	α / β
Pele	Eritema; descamação seca; descamação úmida	8,8; 12,3; ~8
Mucosa oral	mucosite	9,3
Pele / vascular	telangiectasia	2,8
Subcutâneo	fibrose	1,7
Medula	mielopatia	<3,3
Laringe	-	14,5
Corda vocal	-	~13

Ao analisar uma curva de sobrevivência celular - Figura 8 (JOINER e KOGEL, 2018), podemos ver que inicialmente a quantidade de células sobrevivente após o recebimento de uma dose de radiação sofre uma variação pequena até que a dose atinja o “ombro” da curva. Daí em diante, o aumento da dose faz com que a sobrevivência das células diminua mais rapidamente.

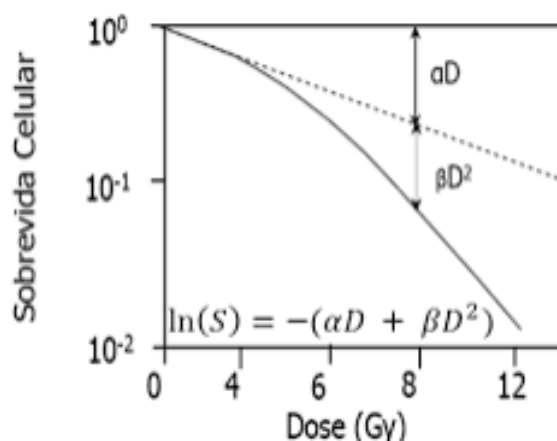


Figura 8 - Curva de sobrevivência celular após danos da radiação, em função da dose.

De forma geral, as células tumorais têm o ombro em doses menores e uma inclinação mais pronunciada. Cada tipo de célula tem o “ombro” da curva em posição diferente em relação à dose, e também uma inclinação diferente. Isso ocorre devido cada tipo de célula possuir uma radiosensibilidade diferente (YU, 2016).

Em termos práticos, considera-se que a radiosensibilidade pode ser representada pela razão entre os fatores alfa e beta, demonstrados na equação inserida na figura 8 (JOINER e KOGEL, 2018). De modo que, tecidos com resposta lenta apresentam esta razão baixa e tecidos com resposta rápida apresentam esta razão alta.

2.7 Crescimento do tumor

O crescimento do tumor resulta de uma homeostase do tecido perturbada, impulsionada por capacidades funcionais adquiridas durante a tumorigênese. Essas capacidades adquiridas incluem auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais anti-crescimento, potencial proliferativo ilimitado, evasão de apoptose e angiogênese sustentada. A velocidade de crescimento varia consideravelmente entre os diferentes tumores devido às diferenças na proliferação e perda celular (JOINER e KOGEL, 2018).

2.8 Resposta do tumor à radiação

Consegue-se o controle tumoral quando todas as suas células clonogênicas (ou seja, células com a capacidade de proliferar e causar recorrência após a radioterapia) são inativadas. A probabilidade de alcançar o controle local do tumor depende da dose de radiação e está diretamente relacionada ao número de células tumorais clonogênicas sobreviventes.

Na radioterapia fracionada, foi demonstrado que o logaritmo das células tumorais clonogênicas sobreviventes diminui linearmente com a dose total de radiação. Se a dose de radiação for alta o suficiente para esterilizar todas as células capazes de causar uma recorrência, o controle local do tumor é alcançado. Na figura 9 (JOINER e KOGEL, 2018), há uma curva de sobrevivência clonogênica teórica para a irradiação fracionada de um tumor com diâmetro de cerca de 3 cm, com 10^{10} células tumorais com uma fração clonogênica de 10% (ou seja, o tumor consiste em 10^9 células tumorais clonogênicas). Assumindo uma sensibilidade à radiação intermediária, cada fração de 2

Gy inativa 50% das células clonogênicas. Assim, após uma dose de 2 Gy então 50% das células clonogênicas sobrevivem, após 4 Gy 25%, após 6 Gy 12,5% e assim por diante. Isso resulta em uma diminuição linear do logaritmo da fração de clonogênio sobrevivente à medida que a dose aumenta - Figura 9 (JOINER e KOGEL, 2018).

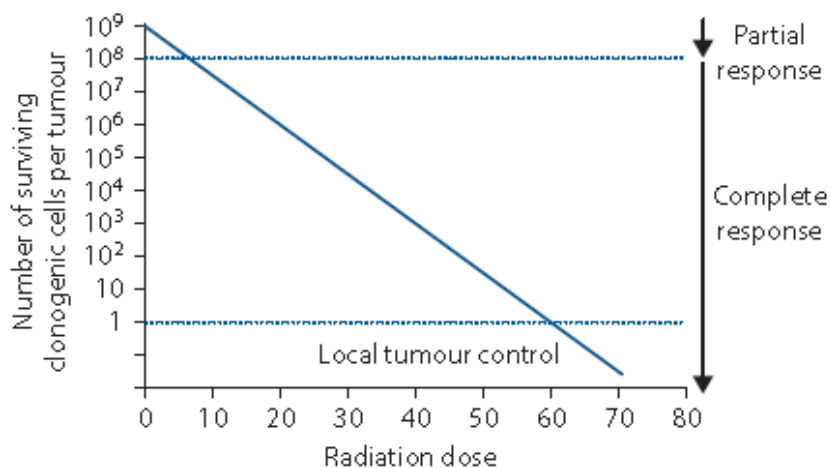


Figura 9 - Relação entre a sobrevivência da célula clonogênica, dose de radiação e diferentes *endpoints* para testar a resposta do tumor, assumindo um tumor que consiste em 10^9 células clonogênicas e uma fração de sobrevivência após 2 Gy de 50%.

Para este exemplo, com doses superiores a 60 Gy, o número de células sobreviventes por tumor é inferior a 1 e o controle local do tumor pode ser alcançado. Esta é uma simplificação que não leva em consideração as alterações na oxigenação do tumor e da repopulação durante a radioterapia fracionada.

2.9 Fatores que influenciam o controle local do tumor – os Rs da radioterapia

Vários fatores podem contribuir para a probabilidade de controle local do tumor após a radioterapia fracionada. Esses fatores foram resumidos originalmente por Withers como os 4 Rs da radioterapia: reparo de dano subletal, redistribuição do ciclo celular, repopulação celular e reoxigenação tumoral. Steel e colegas sugeriram radiosensibilidade celular intrínseca como um quinto “R” para explicar a tolerância diferente dos tecidos à irradiação fracionada (HALL, 2006).

- Redistribuição - A sensibilidade das células varia dependendo da fase do ciclo celular em que encontram. Após a irradiação, as células que estão nas fases mais sensíveis do ciclo celular (G2/M) morrem e aquelas da fase mais resistente (síntese tardia S) sobrevivem. Com isso as células clonogênicas progridem no ciclo celular e vão para as fases mais sensíveis. Com o fracionamento da dose é esperado uma redistribuição no ciclo celular das células tumorais sobreviventes (SEGRETO, 2016).

- Reparo de dano subletal - Ocorre nos tecidos normais, especialmente naqueles de resposta lenta durante o intervalo entre as frações. Os tecidos normais são mais bem organizados que os tumorais e ativam seus mecanismos de reparo. Já os tumores têm maior quantidade de mitose do que os tecidos normais e maior quantidade de células em fase radiosensível do ciclo celular (G2/M) onde praticamente não ocorrem reparo. Assim, no intervalo entre as frações, o tecido normal está em situação de vantagem para o reparo de dano subletal, em relação ao tecido tumoral (SEGRETO, 2016).

- Repopulação - cada fração durante um tratamento de radioterapia fracionada reduz a população total de células tumorais clonogênicas em um tumor, isto é, causando depopulação das células tumorais clonogênicas. Em geral, as células clonogênicas que sobrevivem à radiação podem repopular o tumor por proliferação e / ou redução da perda celular. A repopulação de células tumorais clonogênicas pode ocorrer durante o curso da radioterapia fracionada e, assim, reduzir a eficácia do tratamento. Se um tumor tem a capacidade de repopular, qualquer prolongamento do tempo total de tratamento resulta em um maior número de células tumorais clonogênicas que precisam ser inativadas e, portanto, requer uma dose de radiação mais alta necessária para atingir o controle local do tumor. O fator tempo da radioterapia fracionada tem sido amplamente atribuído a repopulação de células tumorais clonogênicas durante o tratamento.

- Reoxigenação - é o processo pelo qual as células tumorais sobreviventes que são hipóxicas se tornam oxigenadas após serem expostas à radiação. A hipóxia pode ser crônica, na situação em que o vaso permanece aberto e o fluxo sanguíneo é constante, mas as células estão distantes dos vasos e confinadas na área ao redor da necrose. A aguda/intermitente ocorre devido à dilatação e à constricção capilar, e é transitória (SEGRETO, 2016).

A hipóxia sempre foi considerada de grande influência na radiosensibilidade. No entanto, indiretamente relacionado à hipóxia está a vasculatura tumoral e o suprimento sanguíneo. Esse componente do microambiente tumoral tem sido alvo de

terapia, como o objetivo de bloquear o fator de crescimento endotelial vascular, envolvido na formação de novos vasos e na manutenção dos vasos sanguíneos.

Atualmente, tem sido proposto um 6^oR que se refere à resposta imune tumoral local. A radiação induz sinais inflamatórios e a liberação de antígenos tumor-específico que estimulam a imunidade local e sistêmica (SEGRETO, 2016).

2.10 Fracionamento de dose vs tempo

Embora tenha crescido a consciência sobre as limitações do modelo linear quadrático e os perigos envolvidos em usá-lo de forma acrítica, a aplicação dessa abordagem também aumentou, principalmente porque a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) representa uma maneira conveniente de administrar a radioterapia com dose variável por fração para vários volumes alvo em uma única sessão, e há também a constatação da sensibilidade dos tumores ao hipofracionamento (fração maiores que 2 Gy) (JOINER e KOGEL, 2018).

Ao alterar a dose por fração, sem alteração no tempo total de tratamento e quando o reparo incompleto entre as frações de dose é insignificante, pode-se usar a equação 10.1 para converter uma dose total D fornecida com a dose por fração d na dose isofetiva em frações de 2 Gy:

$$EQD 2 = D * \left(\frac{d + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}{2 + \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)} \right)$$

Nesta fórmula, é considerado o valor α / β , ou seja, a sensibilidade ao fracionamento.

Ao alterar o tempo total de tratamento, deve-se considerar que para a maioria dos tipos de tumor o efeito biológico de um fracionamento de dose específico diminuirá se o tempo total de tratamento aumentar. Ou seja, uma dose extra será necessária para obter o mesmo nível de efeito em um esquema mais longo. Isso tem sido tradicionalmente interpretado como o resultado da proliferação de células-alvo no tecido ou tumor irradiado. No momento, não existe um modelo matemático geralmente aceito que descreva essa recuperação em intervalos de tempo estendidos. Em vez disso, a abordagem mais pragmática e não mecanicista é assumir uma dose constante em frações de 2 Gy recuperadas por dia devido à proliferação, com unidades de Gy / dia, o que

pode ser uma boa aproximação em um intervalo de tempo bastante estreito em torno do tempo total do cronograma a partir do qual foi estimado. O tempo de recuperação para o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é da ordem de 21–24 dias (JOINER e KOGEL, 2018).

2.11 Fracionamento convencional e hipofracionamento

O fracionamento convencional é a aplicação de doses diárias de 1,8–2 Gy e cinco frações por semana com uma dose por semana de 9–10 Gy. Dependendo da histologia do tumor, tamanho do tumor e localização, doses totais variando de 40 a 70 Gy são dadas para doença macroscópica e doses mais baixas no tratamento de doença microscópica. Esses esquemas convencionais de fracionamento foram desenvolvidos empiricamente e têm sido ainda utilizados. Tumores pequenos, por exemplo carcinomas T1 ou T2 da cabeça e pescoço, são bem controlados com dano de tecido normal aceitável usando fracionamento convencional e doses totais entre 60 e 70 Gy. No entanto, as taxas de controle local do tumor diminuem rapidamente para tumores maiores. À medida que o controle local do tumor aumenta com a dose total de radioterapia, tumores maiores podem ser melhor controlados com o aumento da dose total do fracionamento convencional acima de 70 Gy, digamos para doses entre 80 e 100 Gy. No entanto, há a restrição devido a ocorrência de danos graves ao tecido normal com esse aumento das doses totais. Isso foi reconhecido já em 1936, quando Holthusen apontou que a taxa de controle local do tumor não complicado inicialmente aumenta com o aumento da dose, mas depois cai novamente devido ao aumento acentuado na incidência de dano ao tecido normal (JOINER e KOGEL, 2018).

A radioterapia de alta precisão é outra opção usada atualmente em protocolos de aumento de dose, reduzindo o volume de tecido normal irradiado para altas doses e, portanto, também a probabilidade de dano tardio ao tecido normal. Como o aumento da dose usando o fracionamento convencional está sempre associado ao prolongamento do tempo total de tratamento, parte do ganho potencial pode ser perdido como consequência do repovoamento de células tumorais (HALL, 2006).

Com o hipofracionamento (uso de doses por fração superiores a 2 Gy), o número total de frações é reduzido, e a expectativa radiobiológica é que o hipofracionamento reduza a proporção terapêutica entre os tumores e os tecidos normais de resposta tardia. Essa expectativa depende do valor α / β para o tumor ser

consideravelmente maior do que para tecidos normais de resposta tardia; exceções podem, portanto, ocorrer para tumores que têm baixos valores de α / β , por exemplo, câncer de mama, alguns melanomas, lipossarcomas e câncer de próstata - nesses casos, o hipofracionamento pode ser tão bom ou até melhor do que o fracionamento convencional (YU, 2016).

O hipofracionamento moderado com doses por fração de até aproximadamente 3,5 Gy é usado rotineiramente para radioterapia curativa em muitos centros em todo o mundo. Para reduzir o risco de dano tardio ao tecido normal nesses esquemas, doses totais ligeiramente menores são aplicadas do que para o fracionamento convencional. Para tumores com um alto valor α / β , esta diminuição na dose total pode muito bem levar a uma redução na probabilidade de controle do tumor. No entanto, esse efeito negativo pode ser compensado pelos tempos de tratamento gerais mais curtos frequentemente usados para esse hipofracionamento moderado, como é o caso dos tumores de cabeça e pescoço (JOINER e KOGEL, 2018).

Ao se descobrir que as células clonogênicas proliferam rapidamente após a irradiação, previu-se que a capacidade da radioterapia clínica de atingir o controle local do tumor diminuiria com o aumento do tempo total de tratamento.

A possível existência de um fator tempo na radioterapia clínica tornou-se amplamente reconhecida após a publicação de Withers et al (1988), intitulado 'O perigo do repovoamento acelerado de clonogênio tumoral durante a radioterapia'. Esta revisão examinou a correlação entre o controle do tumor e o tempo de tratamento geral para carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço e levou ao diagrama mostrado na Figura 10: isso mostra a dose necessária para atingir o controle do tumor em 50% dos casos (ou seja, valores de TCD50) plotado em relação ao tempo total de tratamento (JOINER e KOGEL, 2018). O modelo linear quadrático foi usado com um valor α / β de 25 Gy para converter as doses reais por fração usadas nos vários protocolos em doses equivalentes usando 2 Gy por fração. Como pode ser visto na Figura 10, esta revisão retrospectiva dos dados do câncer de cabeça e pescoço descobriu que, com o aumento do tempo geral, uma maior dose total de radiação foi necessária para controlar esses tumores. Withers et al (1988) concluiu que para tempos de tratamento maiores do que 4 semanas, o efeito da proliferação foi equivalente a uma perda de dose de radiação de cerca de 0,6 Gy por dia.

O tempo de duplicação potencial (Tpot) é um parâmetro cinético celular que indica a taxa na qual as células estão proliferando em um tumor não tratado. Embora

haja muita incerteza sobre isso, foi sugerido que, durante o tratamento, a taxa na qual as células clonogênicas dentro do tumor se repovoam também pode ser semelhante ao valor de T_{pot} . Assim, o fracionamento acelerado, que usa um tempo de tratamento geral reduzido abaixo das 6–7 semanas convencionais, deve aumentar as taxas de cura do tumor, restringindo o tempo disponível para a proliferação de células tumorais. Assim, na Figura 10 (JOINER e KOGEL, 2018), a dose em um esquema de 5 semanas é efetivamente maior do que em um esquema de 7 semanas por um fator de $0,48 \times (7-5) \times 7 = 6,7$ Gy, ou quase 10% de um Tratamento de 70 Gy.

No ensaio EORTC 22851 (19), 512 pacientes com câncer de cabeça e pescoço receberam seu tratamento convencionalmente em um tempo médio geral de 54 dias (1,8–2 Gy por fração por dia, total de 35–40 frações, 5 dias por semana) ou acelerado em uma mediana de 33 dias (1,6 Gy por fração três vezes por dia, intervalo mínimo de 4 horas entre as frações, total de 45 frações, 5 dias por semana, tempo total alocado para 8 dias de radioterapia, intervalo de 12-14 dias, 17 dias de radioterapia). Os pacientes que receberam o tratamento acelerado mostraram um aumento no controle do tumor loco-regional de 46% para 59% em 5 anos - Figura 10 (JOINER e KOGEL, 2018); não houve aumento na sobrevida em comparação com pacientes recebendo tratamento convencional. Os primeiros efeitos da radiação, particularmente mucosite, foram muito mais pronunciados no braço acelerado. Trinta e oito por cento dos pacientes tiveram que ser hospitalizados por toxicidade aguda em comparação com apenas 7% dos pacientes no braço convencional. A Figura 10 mostra que os danos tardios de graus 3 e 4 também ocorreram significativamente mais frequentemente após o fracionamento acelerado do que após o fracionamento convencional ($p < 0,001$). A probabilidade de estar livre de danos tardios graves aos 3 anos era de 85% no braço convencional, mas apenas 63% no braço acelerado. Com o aumento do acompanhamento, essa diferença está aumentando ainda mais. A maior parte da diferença nos efeitos tardios pode ser atribuída a danos tardios aos tecidos conjuntivos e sequelas da mucosa.

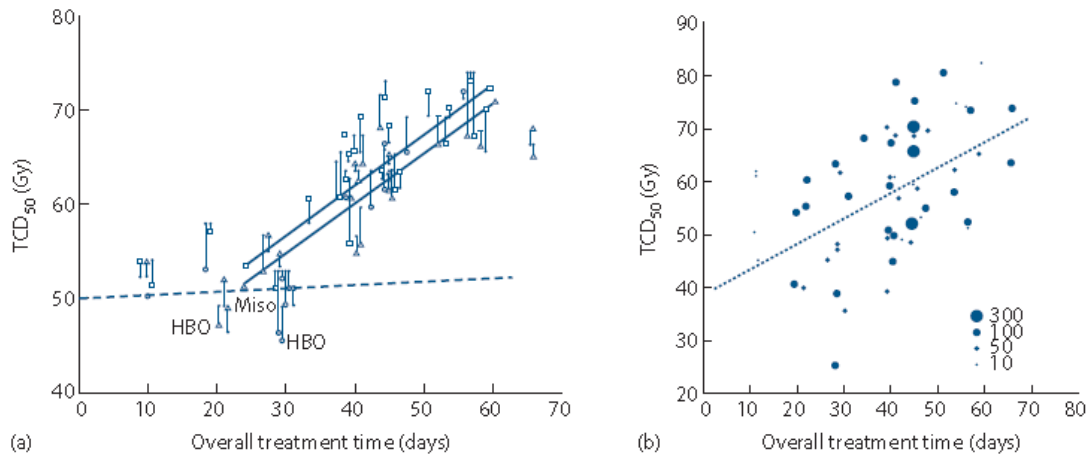


Figura 10 - Dose de controle do tumor no câncer de cabeça e pescoço em função do tempo total de tratamento, normalizada para uma dose por fração de 2 Gy. O mesmo grande conjunto de estudos clínicos foi resumido retrospectivamente por (a) Withers et al. e (b) Bentzen et al. No painel (b), cada ponto indica o resultado de uma tentativa particular, o tamanho do símbolo que indica o tamanho da tentativa. Há uma tendência de aumento da dose de radiação curativa com o tempo total de tratamento, embora os detalhes dessa associação sejam diferentes entre os dois estudos.

2.12 Patogênese dos efeitos colaterais

Apesar da conformação ideal dos campos de tratamento para o tumor e planejamento com aplicação de tratamento preciso, ao definir um volume alvo na radioterapia, inevitavelmente é incluída certa quantidade de tecido normal, pois os tecidos neoplásicos infiltram microscopicamente as estruturas normais, que precisam ser incluídas no volume de alta dose ao dar uma margem do tumor. Há, também, estruturas normais nos caminhos de entrada e saída dos feixes de radiação, expondo-as a doses clinicamente relevantes. Por isso, a radioterapia curativa eficaz está inevitavelmente associada a um risco aceito de efeitos colaterais de radiação precoces e tardios, a fim de atingir taxas adequadas de cura do tumor (JOINER e KOGEL, 2018).

A dose de radiação considerada ideal na radioterapia curativa é definida como a dose que está associada a uma incidência $\leq 5\%$ de sequelas graves, chegando-se, assim a "cura sem complicações" (JOINER e KOGEL, 2018).

A manifestação clínica dos efeitos colaterais, portanto, deve ser considerada um indicador para o tratamento ideal e conseguir a probabilidade máxima de cura do tumor. Com isso, importante salientar que os efeitos colaterais não podem, a priori, ser considerados como consequência de um tratamento incorreto.

Os primeiros efeitos colaterais (agudos) são observados durante ou logo após o tratamento de radioterapia. Em contraste, os efeitos colaterais tardios (crônicos) se manifestam clinicamente após períodos latentes de meses a muitos anos. O tempo limite para diferenciar os efeitos iniciais dos tardios foi arbitrariamente definido para 90 dias após o início da radioterapia (YU, 2016).

Os efeitos colaterais agudos da radiação são geralmente encontrados em tecidos com alta atividade proliferativa, como medula óssea, epiderme ou mucosas do trato intestinal superior e inferior. Os sintomas clínicos dos efeitos da radiação nesses tecidos são predominantemente baseados no comprometimento da produção celular induzida pela radiação em face da perda celular contínua. A consequência desse desequilíbrio é a depleção celular progressiva (hipoplasia). Esta resposta é regularmente acompanhada por alterações inflamatórias, que podem ser induzidas diretamente pela exposição à radiação ou secundária às mudanças na renovação do tecido. A cura, que geralmente é completa para os efeitos iniciais da radiação, é baseada na proliferação de células-tronco do tecido sobreviventes dentro do volume irradiado ou na migração das células-tronco para o volume irradiado de locais de tecido não irradiado (YU, 2016).

Quando a quimioterapia é administrada concomitante à radioterapia, há um aumento das toxicidades agudas, pois os quimioterápicos são ativos nas células proliferativas e, portanto, por conta própria também produzem um desequilíbrio entre os precursores e as células maduras.

Os efeitos colaterais tardios da radiação são encontrados basicamente em todos os órgãos. Em contraste com o desenvolvimento de efeitos colaterais agudos, que são caracterizados pela depleção celular como mecanismo principal, as vias patogênicas dos efeitos colaterais crônicos são mais complexas e incluem alterações no parênquima dos órgãos, ou seja, em seus compartimentos específicos de tecido, mas também nos componentes do tecido conjuntivo e vascular. Além disso, o sistema imunológico (macrófagos, mastócitos, células NK, etc.) está envolvido nas reações crônicas dos tecidos. Os efeitos tardios da radiação, portanto, representam uma resposta complexa.

As sequelas de radiação tardia, em contraste com os efeitos iniciais, com algumas exceções, são irreversíveis e progressivas. Portanto, com a melhoria das taxas de sobrevivência e prolongamento dos tempos de sobrevivência dos pacientes, isto é, com a melhoria contínua da radioterapia, o número de sobreviventes do câncer que estão em risco de reações tardias está aumentando continuamente. O risco de manifestação de reação crônica na maioria das vezes permanece por toda a vida do paciente (YU, 2016).

Os efeitos da radiação agudos e tardios são independentes um do outro no que diz respeito à sua patogênese, em geral, não é possível tirar conclusões sobre a gravidade das reações iniciais sobre o risco de efeitos tardios. No entanto, em situações particulares, as interações entre as reações precoces e crônicas podem ocorrer dentro de um órgão, resultando em efeitos tardios consequentes. Este é predominantemente o caso quando os tecidos de resposta precoce (epitélios) têm uma função protetora contra a exposição mecânica e / ou química. Esta função de barreira pode ser substancialmente prejudicada durante a reação de radiação inicial devido ao esgotamento celular. Em consequência, traumas mecânicos e / ou químicos secundários podem impactar nas estruturas alvo das sequelas tardias (isto é, tecido conjuntivo, vasculatura), além dos efeitos diretos da radiação. Isso pode agravar a resposta tardia à radiação. Esses efeitos tardios podem ocorrer, no caso de tratamento de cabeça e pescoço, em mucosa oral e pele que estão sujeitas a estresse mecânico ou químico particular.

Visando padronizar a graduação desses efeitos colaterais, existe a graduação do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), sendo sua última versão, a 5.0, publicada em 2017. A classificação do CTCAE relacionada aos sintomas e toxicidades dos pacientes de CCP encontram-se em anexo.

Em geral, as reações de grau 1 (leves) são reversíveis e, no caso de efeitos precoces, curam espontaneamente, sem qualquer intervenção terapêutica específica ou interrupção do tratamento oncológico. As reações de grau 2 (moderadas) podem ser tratadas em ambulatório e, se ocorrerem durante o tratamento, não requerem redução da dose de radiação ou interrupção do tratamento. Já os efeitos de grau 3 (graves) freqüentemente requerem hospitalização e cuidados intensivos de suporte e, se ocorrerem precocemente, podem exigir a interrupção do tratamento e / ou modificações na dose. As reações de grau 4 são fatais, requerem hospitalização imediata e requerem intervenções terapêuticas intensas; as reações precoces de grau 4 também resultam na interrupção do tratamento.

2.13 Efeitos de radiação em tecidos e órgãos específicos

- Pele: O eritema cutâneo está intimamente relacionado aos efeitos da radiação na parte vascular, com fases intermitentes de vasodilatação. Em contraste, as mudanças epidérmicas, como descamação seca e úmida, são baseadas no comprometimento da produção de células induzida por radiação, típico das reações agudas. De acordo com o tempo de renovação da epiderme humana de 20 a 45 dias, essa fase geralmente é observada 2 a 3 semanas após o início da radioterapia. Uma variação no tempo total de tratamento pode ter grande influência na tolerância epidérmica: as doses de tolerância da pele diminuem em cerca de 3-4 Gy / semana quando a duração do tratamento é encurtada das 6-8 semanas padrão (JOINER e KOGEL, 2018).

A fibrose subcutânea crônica, que se manifesta clinicamente como endurecimento, é predominantemente baseada no aumento das fibras de colágeno e na redução do tecido adiposo. O desenvolvimento de telangiectasia cutânea é decorrente da progressão da lesão vascular na derme.

Apêndices da pele - Após uma dose cumulativa de 12 Gy, observa-se uma perda na função das glândulas sebáceas e, em doses ligeiramente superiores, as glândulas sudoríparas também respondem, resultando em pele seca. Nos folículos capilares, doses únicas de 4 Gy ou 10 Gy resultam em perda temporária ou permanente de cabelo / pêlos da barba, respectivamente. Em protocolos fracionados, doses significativamente maiores de até 40 Gy ainda permitem o crescimento do cabelo em 1 ano, mas estão frequentemente associadas à descoloração (JOINER e KOGEL, 2018).

- Mucosa oral: A mucosite oral é o efeito colateral precoce mais grave e frequentemente limitante da dose da radioterapia (e quimioterapia) para tumores de cabeça e pescoço. Eritema, mucosite / ulceração focal e confluenta são os principais sintomas. Quase todos os pacientes com radioterapia curativa nesta região desenvolvem alguma forma de mucosite, com geralmente mais de 50% de reações confluentes, principalmente durante a terceira e quarta semana de tratamentos convencionais.

Os efeitos crônicos da radioterapia incluem atrofia da mucosa, ulceração que não cicatriza e telangiectasia, que tornam o epitélio vulnerável, em especial a mucosa labial.

- Dentes: A cárie de radiação, de manifestação muito rápida, é uma complicação frequente da radioterapia em adultos. A resposta é baseada nos efeitos da radiação direta no esmalte e dentina. Rigorosas restaurações dentárias pré-tratamento ou extrações são de grande importância, devido ao risco de osteorradionecrose, se as extrações forem necessárias após a radioterapia.

- Glândulas salivares: são sensíveis à exposição à radiação. Na primeira semana de tratamento, com dose acumulada de 10-15 Gy, a produção de saliva é significativamente reduzida, frequentemente após uma fase transitória de hipersalivação. Após doses totais superiores a 40 Gy em ambas as glândulas parótidas, a produção de saliva praticamente para após cerca de 4 semanas e não se recupera totalmente após doses acima de 60 Gy. A xerostomia crônica tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (JOINER e KOGEL, 2018).

- Paladar: os efeitos da radiação na acuidade gustativa são um processo multifatorial, incluindo alterações diretas (perda de células) nas papilas gustativas, xerostomia com redução da limpeza das papilas gustativas e alterações na capacidade olfativa. O comprometimento do paladar é geralmente observado após doses em torno de 30 Gy. Normalmente, as mudanças nas qualidades gustativas individuais se resolvem após a radioterapia, em intervalos de até 1 ano (JOINER e KOGEL, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Avaliar o impacto do hipofracionamento moderado em CCP localmente avançado, tratados com ou sem quimioterapia com cisplatina.

3.2 Objetivos secundários

Avaliar o controle local da doença e sobrevida;

Avaliar toxicidades agudas e tardias;

Avaliar a aderência dos pacientes ao tratamento;

Avaliar a otimização da fila de radioterapia ao reduzir o tempo total de tratamento;

Favorecer a disponibilização da técnica de IMRT para um número maior de pacientes, aumentando a rotatividade na máquina com esquemas mais curtos de tratamento.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Considerações éticas

O projeto foi submetido para análise do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Por tratar-se de projeto em que será feita captação de dados clínicos dos pacientes nos sistemas informatizados do Hospital, com tratamentos iniciados a partir de 2018 até 2020, foi solicitado dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados coletados serão utilizados apenas com os fins de pesquisa e geração de conhecimento. Solicitação de dispensa do TCLE em Apêndice (Apêndice).

4.2 Pacientes

4.2.1 Critérios de inclusão

Serão incluídos pacientes atendidos no ambulatório de Radioterapia do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão preto (USP- RP), com idade >18 anos <75 anos, KPS >60, histologia CEC, tumores T3/T4 ou N+, HPV negativo, localizados em cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe.

4.2.2 Critérios de exclusão

Serão excluídos pacientes com KPS <60, tumores do seio da face/cavidade nasal e nasofaringe, tumores orofaringe HPV 16 +, pacientes com indicação de tratamento paliativo ou reirradiação.

4.2.3 Métodos

Os pacientes foram selecionados devido ao número importante de casos com CCP no ambulatório de nossa especialidade, tendo informações disponíveis no banco de dados do HCFMRP – USP, bem como nas estações de planejamento da Radioterapia

deste hospital. A seleção das informações ocorreu por meio da coleta dos dados em prontuários e dados técnicos do tratamento com radioterapia.

Foi conseguido uma amostra com 112 pacientes, tratados entre 2018 e 2020, que preenchiam os critérios de inclusão desse estudo, que fizeram o acompanhamento semanal durante o tratamento e por até 90 dias após o término da RT. Foram buscadas informações em todo o prontuário do paciente, inclusive nas consultas da Oncolgia clínica para obter informações sobre a quimioterapia, que poderia ser ou não concomitante à RT. Idealmente, a QT deveria ser realizada com cisplatina 100 mg/m² no D1 e D29 do tratamento, sendo aceitável cisplatina 100 mg/m² na primeira semana e última. Quimioterapia de indução com TPF seguido por carboplatina também foi considerado aceitável.

Todos foram tratados por IMRT SIB, pós operatório com dose de 56 Gy em 25 frações no alto risco e 50 Gy em 25 frações no baixo risco. No tratamento exclusivo, 50 Gy em 25 frações no baixo risco, 56 Gy em 25 frações no risco intermediário e 64 Gy em 25 frações no alto risco.

A simulação será feita com os pacientes posicionados em decúbito dorsal, com a coluna reta, imobilizados com máscara termoplástica. Os cortes de TC são obtidos a partir da base do crânio até ao arco da aorta, com contraste e com cortes ≤ 3 mm de espessura. Fusão com PET e ressonância magnética foi realizado quando tais exames disponíveis.

O contorno dos volumes de tratamento e órgãos de risco seguirão os seguintes critérios:

CTV (alto risco): GTV + 0,5 a 1 cm

- Tumor grosseiro em exame de imagem e exames endoscópicos. Nódulos linfáticos necróticos ou gânglios linfáticos imediatamente adjacentes a doença devem ser incluídos, N > 1cm ou PET (+).

CTV risco intermediário:

- CTV intermediário = CTV 70 (alto risco) + Níveis com alto risco de doença microscópica.

CTV baixo risco:

- Incluir regiões nodais do pescoço com risco de doença subclínica em relação a posição, tamanho e comprometimento linfonodal.

Os órgãos em risco a serem considerados são medula espinhal (topo C1 até T4 / 5), laringe glótica, plexo braquial (especialmente na presença de doença de pescoço baixo), mandíbula, parótida, tireoide, músculos constritores

A dose de tratamento consiste em:

CTV alto risco

- 64 Gy em 25 frações (2,56 Gy)

CTV risco intermediário

- 56 Gy em 25 frações (2,24 Gy)

CTV baixo risco

- 50 Gy em 25 frações (2 Gy)

Ao final, para aprovação do planejamento, a dose foi avaliada conforme os seguintes critérios:

- Ideal - 95% do PTV receber 95% da dose de prescrição
- Aceitável – 90% do PTV recebendo 99% da dose de prescrição
- D 2cc < 110 % e D 0.01 < 115%

As doses de restrição para o planejamento radioterapia seguiram o seguinte *constraint*:

Tabela 3 – Doses de restrição para radioterapia em cabeça e pescoço

Órgão de risco	Descrição	Prioridade
Medula	Dose máxima \leq 45 Gy.	Absoluta
Tronco cerebral	Max 50 Gy.	Absoluta
Cérebro	Max 50 Gy.	Absoluta
Quiasma	Max 50 Gy	Absoluta
Nervo óptico	Max 50 Gy	Absoluta
Mandíbula*	Dose máxima \leq 64 Gy.	Recomendado
Plexo braquial	Dose <60 Gy.	Recomendado
Cristalino	Max 5 Gy	Recomendado
Laringe	Dose < 45 Gy	Recomendado
Constritores da laringe	Dose < 50 Gy	Recomendado

Parótida	Média 24 Gy	Recomendado
Cóclea	Dose máxima < 35 Gy	

(* Excluir o PTV da mandíbula para avaliar a dose)

A rotina de verificação de imagem durante o tratamento foi feita com Rx diário anterior e lateral em dias alternados se volume de alto risco presente; semanal, se somente volume intermediário e baixo risco presentes.

4.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, com dados obtidos a partir das informações contidas em prontuário eletrônico e físico, incluindo dados pessoais, características clínicas, dados relacionados ao tratamento e suas as toxicidades e desfechos do tratamento.

4.4 Características avaliadas

Foi feito um levantamento de informações sobre a idade, histologia tumoral, estadiamento clínico e patológico, performance, tempo de início e término do tratamento, dose e fracionamento de radioterapia, sobrevida global, sobrevida livre de progressão.

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

4.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram analisadas por média e desvio padrão e categóricas com porcentagens. Sobrevida global foi contada desde o término da radioterapia até a data de óbito. Sobrevida livre de recorrência foi contada desde o término da radioterapia

até a data de recorrência confirmada por imagem ou biópsia. As curvas de sobrevida foram feitas pelo método de Kaplan Meyer e comparadas pelo método de log rank, sendo $p < 0.05$ considerado significativo. A análise foi feita com SPSS. O estudo foi projetado para a sobrevida global em 3 anos ser $> 45\%$ em comparação a controle histórico do próprio serviço utilizando o fracionamento convencional, com taxas de mucosite e radiodermite grau $< 10\%$.

4.6 Benefícios do estudo

O paciente, individualmente, não obteve nenhum benefício direto, por tratar-se de um estudo retrospectivo. No entanto, seus resultados poderão contribuir para a comunidade científica, incentivando publicações nesse sentido, de modo a contribuir com a continuidade do uso do hipofracionamento moderado em CCP, em especial para os pacientes com doença localmente avançada, com ou sem a associação da QT.

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas

No período entre 2018 e 2020 foram selecionados 112 pacientes com CCP que preenchiam os critérios de inclusão nesse estudo. A idade média dos pacientes foi de 59 anos, com predomínio do sexo masculino (79%), etilistas ou ex-etilistas (61,9%), tabagistas ou ex-tabagistas (80,9%), com sítio primário de laringe (27,6%), orofaringe (20%) e cavidade oral (19%). O grupo de pacientes considerados irressacáveis representou 15,2%. Quanto à performance na escala de Karnofski, 79% possuíam classificação >80.

5.2 Dados relacionados ao tratamento

Com relação à radioterapia pós operatória, foi entregue uma dose média de 56Gy, sendo o tratamento finalizado em 5 semanas em 98% dos pacientes. Na radioterapia definitiva, a dose média foi de 64Gy, com tratamento concluído em 5 semanas em 97% dos casos. Sobre a quimioterapia, a dose total média administrada foi de 307 mg/m², com apenas 17% dos pacientes recebendo dose total inferior a 200 mg/m².

5.3 Recorrência e resgate

As relações entre a recorrência e a realização de necessidade de tratamento de resgate estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 – Recorrência e resgate

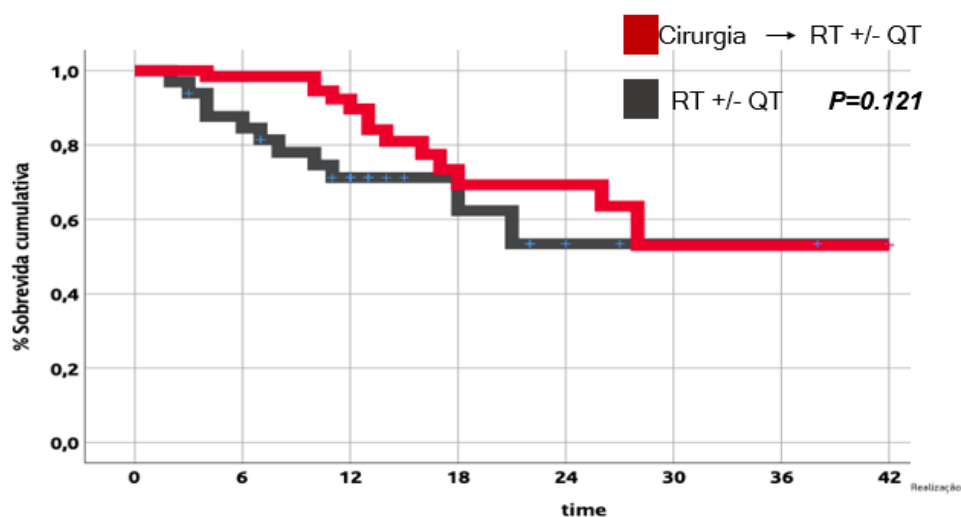
Recorrência local		
CTV alto risco	73%	GTV T – 53% GTV T e N – 20%
CTV intermediário	26%	
CTV baixo risco	1%	
Resgate	37%	

Com cirurgia	20%	
Com radioterapia	10%	
Com quimioterapia	7%	
Metástase		
Pulmonar	91%	
Hepática	16%	
Óssea	8%	
SNC	8%	

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

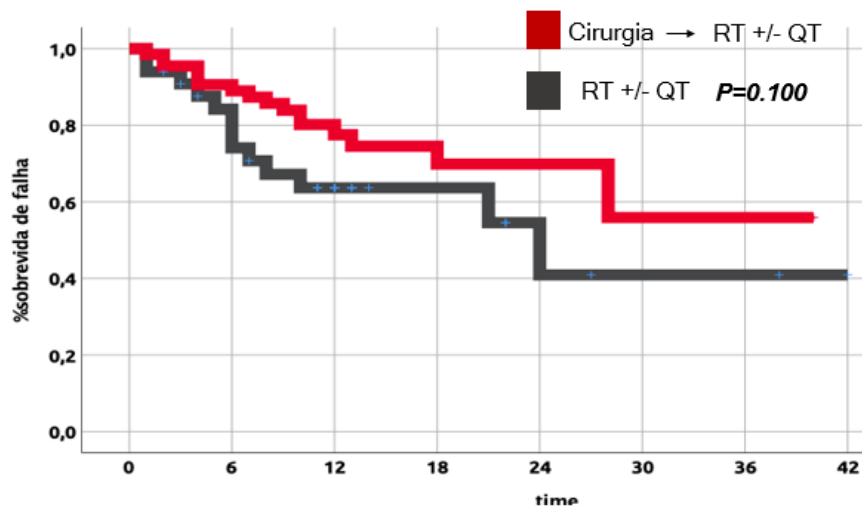
Em relação à sobrevida global entre os pacientes com doença localmente avançada não foi encontrado valor estatístico significativo entre o grupo da cirurgia seguido de adjuvância com RT com ou sem QT, ($p = 0.121$) – Figura 11.

Figura 11 – Sobrevida global (cirurgia vs RT *upfront*)



Na avaliação da sobrevida livre de recorrência, apesar do gráfico mostrar leve favorecimento para o grupo dos pacientes submetidos à cirurgia seguida de RT com ou sem QT, o valor não apresentou significância estatística – Figura 12.

Figura 12 – Sobrevida livre de recorrência (cirurgia vs RT *upfront*)



Entre os pacientes operados, a sobrevida global e sobrevida livre de recorrência favoreceu o grupo dos que receberam adjuvância com RT e QT, sem valor estatístico significativo (SG p 0,69; SLR p 0,14) – Figuras 13 e 14.

Figura 13 – Sobrevida global (RT adjuvante vs RTQT adjuvante)

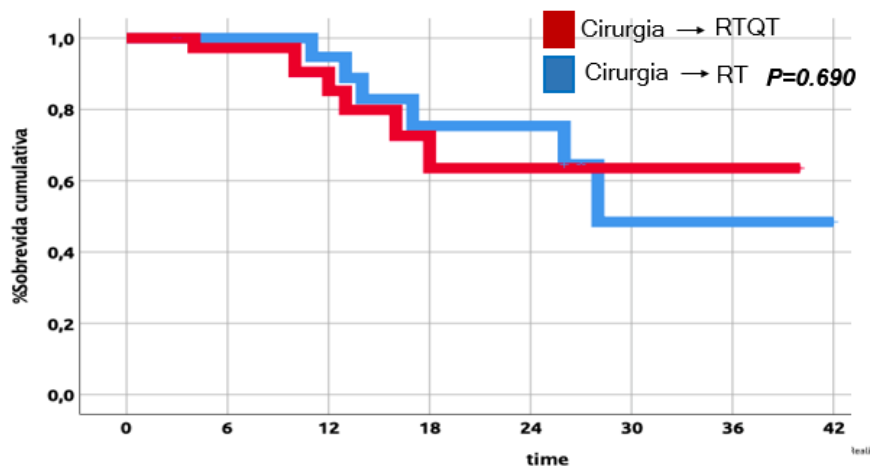
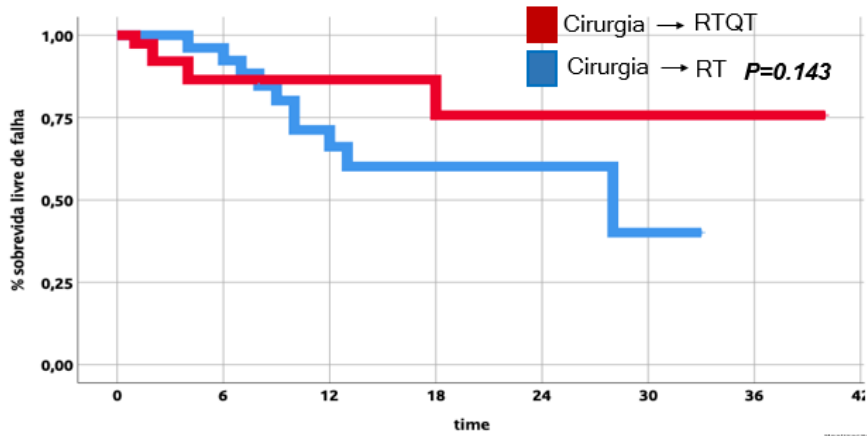


Figura 14 – Sobrevida livre de recorrência (RT adjuvante vs RTQT adjuvante)



Entre os pacientes que realizaram tratamento definitivo com RT exclusiva ou RTQT concomitantes, a sobrevida global não foi significativa entre os grupos (p 0,14). A sobrevida livre de recorrência foi levemente desfavorável no grupo com RT exclusiva, mas sem valor estatístico com significância (p 0,66) – Figuras 15 e 16.

Figura 15 – Sobrevida global (RT vs RTQT)

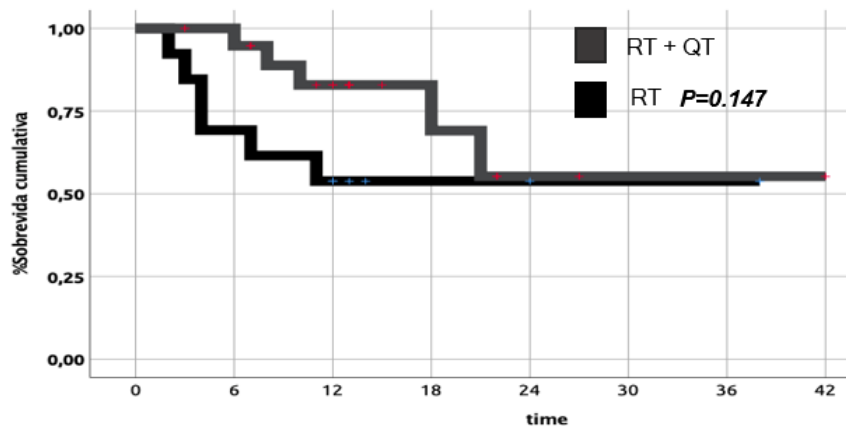
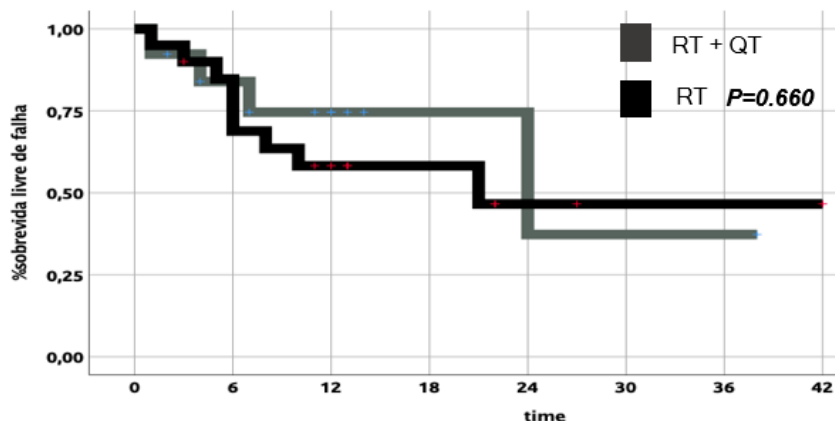


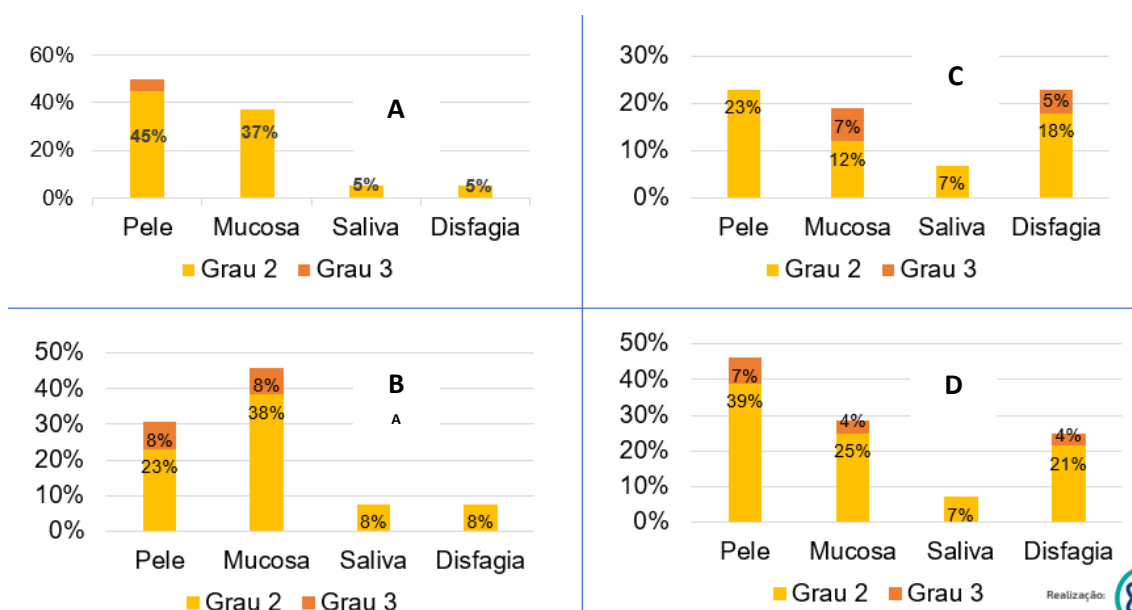
Figura 16 – Sobrevida livre de recorrência (RT vs RTQT)



5.5 Efeitos adversos

As toxicidades agudas ocorreram em todos os pacientes, considerando desde grau 1 até grau 3. Conforme Figura x, no tratamento definitivo com RTQT, a radiodermite foi o evento adverso presente em 50% dos pacientes, sendo grau 3 em 5% dos casos. Entre os pacientes tratado com RT exclusiva, a mucosite foi identificada em 46% dos pacientes, sendo 8% grau 3. Já os pacientes com tratamento trimodal, a radiodermite e disfagia ocorreram em 23% dos casos, sem reação de pele grau 3, e 5% de disfagia grau 3. Entre os pacientes operados, com adjuvância com RT, a radiodermite foi observado em 46% dos casos, com 7% de toxicidade grau - figura 17.

Figura 17 – Toxicidades agudas – A) RT e QT; B) RT; C) cirurgia, RT e QT; D) cirurgia e RT



6 DISCUSSÃO

Nossos dados evidenciam que esquemas de radioterapia aplicando o hipofracionamento ficam dentro de limites aceitáveis de toxicidade com resultados satisfatórios de controle da doença e sobrevida global. Nosso esquema utilizando a dose de 64 Gy em 25 frações SIB com dose equivalente a 73 Gy em fração convencional produziu resultados similar a um estudo prospectivo para câncer de laringe e hipofaringe, utilizando hipofracionamento (BENTZEN ET AL, 2019). Por exemplo, Thomson et al (2015) relataram o uso de 62,5 Gy em 25 frações com cetuximabe concomitante. Os critérios de seleção incluíram câncer de cabeça e pescoço localmente avançado excluindo os cânceres de orofaringe. O esquema se mostrou extremamente efetivo e tolerável com nenhuma falha da doença com um ano de acompanhamento dos pacientes.

Outros dois estudo retrospectivos relataram dados de segurança aceitáveis com hipofracionamento de 5 semanas, sem aumento de dose (GUERRERO ET AL, 2007; THOMSON ET AL, 2015). Ambos usaram a técnica IMRT SIB para fornecer 60Gy em 25 frações. No entanto, a quimioterapia concomitante não foi utilizada e os critérios de seleção foram amplos.

Um estudo fase II investigou o hipofracionamento com dose de 55 Gy em 4 semanas para estabelecer a segurança da quimioterapia concomitante (BUTLER, 1999). Os pacientes receberam carboplatina na semana 1 e 4 com radioterapia hipofracionada com dose de 55 Gy em 25 frações. Dos 20 pacientes incluídos no estudo, apenas 3 tiveram toxicidade grau 3, com 16 (80%) tendo resposta completa. E em 24 meses, 13 pacientes vivos e sem doença.

Outros resultados de literatura evidenciam resultados comparáveis usando esta abordagem com técnicas convencionais e com IMRT e SIB em CCP tem sido relatados.

Nesse sentido, nossa experiência utilizando hipofracionamento combinado ou não com quimioterapia de forma adjuvante ou exclusiva em CCP é única e demonstra viabilidade do uso de tal esquema na prática clínica, uma vez que, permite ao serviço de radioterapia tratar mais pacientes num mesmo período, reduz custos e gastos aos pacientes com deslocamento para efetuar o tratamento, além de ser mais cômodo devido

ao curto período se comparado às sete semanas do convencional. Nesse sentido, cabe ressaltar a elevada aderência com o esquema sendo reduzido de sete para cinco semanas, com a maioria das toxicidades ocorrendo na última semana de tratamento ou após, resultando em altas taxas de término com todas as aplicações do tratamento, o que pode estar associado ao bom controle local e sobrevida dos pacientes.

Em relação à recorrência da doença, a maioria (73%) ocorreu no volume de doença grosseira e apenas 1% dentro do volume de CTV baixo risco, com nenhuma ocorrendo fora do volume de tratamento. Tal dado reforça a necessidade de novas abordagens de intensificação de tratamento para melhorar os resultados, além de ratificar que os volumes de tratamento delimitados no serviço, seguindo os *guidelines* internacionais estão adequados para o manejo desses pacientes.

O presente estudo teve seu início no final de 2019 com a implantação de protocolo de 64 Gy em 25 frações sendo acelerado pela pandemia do COVID-19. O fracionamento escolhido no presente estudo foi baseado na excelente experiência inicial de Mead et al (2018). Nesse estudo, utilizando 64 Gy em 25 frações para câncer de orofaringe HPV+ localmente avançado com pobre prognóstico, os autores obtiveram uma taxa de resposta de 100%, com controle local de 93% em 2 anos e sem nenhuma toxicidade grau 3. Em meados de 2020, a Sociedade Europeia de Radioterapia (ESTRO) publicou um *guideline* de manejo para os paciente com câncer de cabeça e pescoço durante a COVID-19. Neste *guideline*, apesar de reconhecer a limitada experiência com o hipofracionamento, o esquema de 64 Gy em 25 frações foi recomendado para o uso na prática clínica. Desta forma, os nossos dados demonstram a aplicabilidade clínica e resultados comparáveis ao fracionamento convencional.

Entretanto, mesmo com esses achados positivos em nosso estudo, é importante frisar aqui as limitações encontradas, tais como, amostra limitada, reduzido tempo de seguimento, natureza retrospectiva com coleta de dados. Desta forma, um maior tempo de acompanhamento e ampliação da amostra em futuros estudos ainda são necessários para incorporação do hipofracionamento em larga escala.

7 CONCLUSÃO

Podemos afirmar que, com as ressalvas para tamanho de amostra, natureza retrospectiva e acompanhamento limitado, a proposta de reduzir o tempo de tratamento aumentando a dose por frações, mantendo o BED equivalente ao fracionamento padrão, resultou em controle tumoral comparável ao convencional em pacientes com CCP. O hipofracionamento apresentou toxicidades agudas toleráveis e aceitáveis.

A redução do número de frações e o tempo total de tratamento permitem um uso mais eficiente dos recursos, o que pode ajudar a evitar longas esperas, maximizar a produtividade do serviço.

Assim, a radioterapia com hipofracionamento moderado em CCP localmente avançado mostrou-se não inferior ao convencional.

Este é um estudo com resultados iniciais. Um maior tempo de acompanhamento e ampliação da amostra em futuros estudos ainda são necessários para incorporação do hipofracionamento em larga escala, mas até o presente momento os dados suportam a continuação de seu uso.

REFERÊNCIAS

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

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

ANDRE et al. Role of alcohol and tobacco in the etiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1995; 31B (5): 301.

ARGIRIS, A ET AL. Head and neck cancer. The Lancet. Volume 371, Issue 9625, 17–23 May 2008, Pages 1695-1709.

BENTZEN ET AL. Resource sparing curative radiotherapy for locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: The HYPNO trial, 2019.

BLOT, WJ et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res.1988; 48 (11): 3282

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA cancer J Clin, 2018; 68 (6): 394. Epub 2018 Sep 12.

BRAY *et al.* Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013. Mar; 132 (5):1133-45, Epub 2012 Jul 26.

BUTLER ET AL. Smart (simultaneous modulated accelerated radioation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radiot Oncol Bio Phys, 1999; 45 : 21 e 32.

CADONI, G. ET AL. Prognostic factors in head and neck câncer: a 10-year retrospective analysis in a single institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017. Dec; 37 (6): 458-466.

DASANTIS, C., NAISHADHAM, D., JEMAL, A. Cancer statistics for African Americans 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 May; 63 (3): 151-66. Epub 2013 Feb 5.

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

FORASTIERI, A ET AL. Head and neck câncer. *N Engl J Med* 2001; 345:1890-1900

GATTA, G. et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The Eurocare population-based study. *Eur J Cancer.* 2015; 51 (15): 2130. Epub 2015 Sep 26.

GUERRERO et al. A phase I study of dose escalated chemo-radioation with accelerated intensity advanced head and neck cancer. *Radiotehr Oncol*, 2007, 85: 36 e 41.

HALL, Eric. Radiobiology for the radiologist. 6ªed.Philadelphia, 2006.

INCA. Estatísticas de câncer. Disponível em <http://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acessado em 10/02/2021.

JOINER, Michael C., KOGEL, Albert J. Basic Clinical Radiobiology. 5ª ed. Taylor and Francis Group, 2018. Disponível em https://t.me/MBS_MedicalBooksStore.

KAWAKITA, D, MATSUO, K. Alcohol and head and neck cancer, *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Sep; 36(3):425-434.

LAMBERT *et al.* Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011. Aug; 23 (8): 633-41.

LEWIN F et al. Smoking tobacco, oral snuff and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based-casereferent study in Sweden. *Cancer*. 1998; 82 (7):1367.

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

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

RIJN-DEKKER, M. ET AL. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2020. Jun; 147: 103-110.

SANGHERA, P ET AL. Feasibility of dose-escalated hypofractionated chemoradioation in Human Papiloma Virus negative or smoking associated oropharyngeal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018. Jun; 30 (6): 366-374.

SANKARANARAYANAN et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res*. 1998; 18 (6B): 4779.

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

SCUTTI, J.A. *Fundamentos da imunologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro. Editora Rideel. 2016.

SETTLE, K. et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papilomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009; 2 (9): 776. Epub 2009 Jul 29.

SIEGEL, R., MILLER, KD., JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. *CA cancer J Clin*. 2020; 7 (1):7. Epub 2020, Jan 8.

Thonson et al. Dose intensified hypofractionated intensity modulated radiotherapy with synchronous cetuximabe for intermediated stage head and neck, 2015.

WITHERS ET AL. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 131-146.

WYSS A et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. *Am J Epidemiol.* 2013;178 (5): 679. Epub 2013 Jun 30.

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

YU, Jennifer S., ABAZEED, Mohamed E. *Radiobiology self-assessment guide.* New York: Demos Medical, 2016

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

Ilma. Sra.

Dra. Márcia Guimarães Villanova

MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP

Eu, Anielle Freitas Bendo Danelichen, especialista em Radioterapia pelo Programa de Residência Médica em Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e pós graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciências das Imagens e Física Médica desta faculdade, sob orientação do Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda, venho apresentar a este Comitê de Ética em Pesquisa o projeto de pesquisa intitulado: "RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA MODERADA PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO (CCP) LOCALMENTE AVANÇADO". Trata-se de estudo retrospectivo, com a finalidade de avaliar o impacto do hipofracionamento moderado em CCP localmente avançado, tratados com ou sem quimioterapia com cisplatina. Historicamente, 2Gy por fração é a dose diária padrão no tratamento com radioterapia. No entanto, com o avanço da tecnologia, que garante melhor precisão na entrega do tratamento, tem-se a possibilidade de acelerar e reduzir o tempo total de tratamento, utilizando 2-3Gy por fração, que é o chamado hipofracionamento moderado. Até o momento, esse fracionamento não tem sido amplamente adotado em CCP devido à preocupação com as toxicidades agudas e tardias. Mas com o uso da técnica IMRT, que permite poupar tecidos ao redor do tumor, além de permitir a entrega de diferentes doses dentro do mesmo volume de tratamento, ou seja, com *boost* sincrônico. Esse fracionamento é uma opção para melhorar acelerar o tratamento em tempos de pandemia, melhorar a aderência dos pacientes ao tratamento, melhorar o controle local e sobrevida, às custas de níveis aceitáveis de toxicidades. A vantagem radiobiológica com esse esquema de radioterapia mais curto é o impacto direto na repopulação tumoral. Para isso, serão analisados dados já coletados e armazenados nos sistemas informatizados deste Hospital, através de consulta ao prontuário médico desses pacientes que foram tratados com radioterapia no período de Maio/2018 a Maio/2020.

Assim, solicitamos a este comitê que considere o fato da população em estudo ser formada por pacientes com diagnóstico das neoplasias com alta incidência neste hospital, cujos dados já se encontram coletados por demanda administrativa, e que não serão submetidos a qualquer intervenção. Desta forma, esta é uma solicitação para análise para dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido para este projeto.

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

ANEXOS

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

HPV – Papiloma vírus humano

EEN – Extravasamento extranodal

PI – profundidade de invasão

1. Estadiamento TNM de cavidade oral

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor \leq 2 cm e profundidade de invasão \leq 5 mm

T2 – Tumor \leq 2 cm e PI $>$ 5 e $<$ 10 mm ou tumor $>$ 2 e \leq cm e PI \leq 10 mm

T3 – Tumor $>$ 4 cm ou PI $>$ 10 mm

T4a – invasão de estruturas adjacentes, incluindo, nos casos dos lábios, invasão da cortical óssea, nervo inferior alveolar, base da língua e pele da face (mento ou nariz); nos casos de cavidade oral, incluem-se invasão da cortical óssea (mandíbula ou maxila), camada muscular profunda da língua, seio maxilar e pele da face.

T4b – invasão do espaço mastigatório, lâminas pterigoideas, base do crânio ou envolvimento da carótida interna. Erosão superficial isolada do dente/osso por um tumor primário de gengiva não caracteriza doença T4.

2. Estadiamento TNM de orofaringe HPV positivo

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor ≤ 2 cm

T2 – tumor > 2 e ≤ 4 cm

T3 – tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote

T4 – tumor com invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula ou além dessas estruturas

3. Estadiamento TNM de orofaringe – HPV negativo

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor ≤ 2 cm

T2 – tumor > 2 e ≤ 4 cm

T3 – tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote

T4a – invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula

T4b – invasão do músculo pterigoideo lateral, lâminas pterigoideas, nasofaringe lateral, base do crânio ou envolvimento de artéria carótida.

4. Estadiamento TNM de laringe supraglótica

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma a in situ

T1 – tumor confinado ao local de origem com mobilidade normal da prega vocal

T2 – invasão de estruturas adjacentes supraglóticas, sem fixação da laringe

T3 – fixação de prega vocal ou extensão para algumas das seguintes estruturas: área pós cricoide, espaço paraglótico, tecidos pré epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireóidea

T4a – invasão da laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo; invasão através da cartilagem tireóidea ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)

5. Estadiamento TNM de laringe glótica

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1a – tumor confiando a uma prega vocal, preservando a mobilidade

T1b – tumor confinado a ambas pregas vocais, preservando a mobilidade

T2 – extensão supraglótica ou subglótica ou alteração da mobilidade de prega vocal

T3 – tumor confinado à laringe, com fixação de prega vocal ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima de cartilagem tireóidea

T4a – invasão através da cartilagem tireóidea ou tecidos, além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)

T4b – invasão de espaço paravertebral

6. Estadiamento TNM de laringe subglótica

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor confinado à região subglótica com mobilidade normal de prega vocal

T2 – extensão para a prega vocal com mobilidade normal ou diminuída

T3 – tumor confinado à laringe com fixação de prega vocal

T4a – invasão através da cartilagem tireóidea ou cricoide ou tecidos, além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)

T4b – invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida

7. Estadiamento TNM de laringe hipofaringe

Tx – tumor não pode ser avaliado

Tis – carcinoma in situ

T1 – tumor confinado a uma área de hipofaringe e/ou ≤ 2 cm

T2 – tumor confinado a duas ou mais áreas da hipofaringe ou extensão a local adjacente ou > 2 e ≤ 4 cm, sem fixação de hemilaringe

T3 – tumor > 4 cm ou com fixação de hemilaringe ou com extensão ao esôfago

T4a – invasão de cartilagem cricoidea ou tireóidea, osso hioide, glândula tireóidea, esôfago ou tecidos moles do compartimento central (incluem-se os músculos pré laríngeos e gordura subcutânea)

T4b – invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida

8. Estadiamento nodal clínico

N0 – ausência de comprometimento linfonodal

N1 – linfonodo único ipsilateral ≤ 3 cm, sem EEN

N2a – linfonodo único ipsilateral ou contralateral > 3 e ≤ 6 cm, sem EEN

N2b – múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm, sem EEN

N2c – múltiplos linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm

N3a – linfonodos > 6 cm, sem EEN

N3b – linfonodos ipsi, contra ou bilaterais com EEN

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

N0 – ausência de comprometimento linfonodal

N1 – linfonodo único ipsilateral ≤ 3 cm, sem EEN

N2a – linfonodo único ipsilateral ou contralateral > 3 e ≤ 6 cm, sem EEN

N2b – múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm, sem EEN

N2c – múltiplos linfonodos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm

N3a – linfonodos > 6 cm, sem EEN

N3b – linfonodos ipsi, contra ou bilaterais com EEN

10. Estadiamento nodal clínico para tumores de orofaringe HPV positivo

N0 – ausência de comprometimento linfonodal

N1 – linfonodos ipsilaterais acometidos, todos < 6 cm

N2 – linfonodos contralaterais ou bilaterais acometidos, todos < 6 cm

N3 – linfonodos > 6 cm

11. Estadiamento nodal patológico para tumores de orofaringe HPV positivo

N0 – ausência de comprometimento linfonodal

N1 – metástases em 4 ou menos linfonodos

N2 – metástases em mais do que quatro linfonodos

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

M0 – ausência de metástases à distância

M1 – metástases à distância

ANEXO B - *Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (CTCAE)*

Efeitos adversos que podem ocorrer em tratamento de cabeça e pescoço:

- **Afonia** – impossibilidade de falar.
- **Anorexia: G1:** perda de apetite, mas sem interferir nos hábitos alimentares; **G2:** ingestão de alimentos prejudicada, mas sem perda significativa de peso, com indicação de suplementação oral; **G3:** associada à significativa perda de peso, com indicação de uso de sonda nasoenteral ou gastrostomia; **G4:** ameaça à vida, com indicação de intervenção de urgência.
- **Dor de ouvido – G1:** dor suave; **G2:** dor moderada; **G3:** dor severa, limitando as atividades de auto cuidado diárias.
- **Disfagia – G1:** sintomático, mas ainda capaz de alimentar com dieta normal; **G2:** sintomático e com alteração da deglutição; **G3:** deglutição severamente comprometida, com necessidade de sonda nasoenteral, gastrostomia ou indicação de hospitalização; **G4:** necessidade de intervenção de urgência; **G5:** morte.
- **Dor esofágica – G1:** dor suave; **G2:** dor moderada, com comprometimento da qualidade de vida; **G3:** dor severa, limitante para a vida diária.
- **Dor em lábios – G1:** dor suave; **G2:** dor moderada, com comprometimento da qualidade de vida; **G3:** dor severa, com limitação à vida diária.

- **Dor oral** – **G1:** dor suave; **G2:** dor moderada, com comprometimento da qualidade de vida; **G3:** dor severa, limitante à vida.
- **Disgeusia** – **G1:** alteração do sabor, mas sem alterar a dieta; **G2:** alteração do sabor com comprometimento da dieta.
- **Edema de laringe** – **G1:** assintomático, com indicação de observação clínica; **G2:** sintomático com necessidade de uso de dexametasona, epinefrina e anti-histamínico; **G3:** presença de estridor respiratório, com indicação de internação hospitalar.
- **Estenose esofágica** – **G1:** assintomático; sem necessidade de intervenção, apenas observação clínica; **G2:** sintomático, com alteração gastrointestinal; **G3:** alteração severa da função gastrointestinal; indicação de sonda nasoenteral e hospitalização; intervenção operatória indicada; **G4:** ameaça à vida; necessidade de intervenção operatória de urgência; **G5:** morte.
- **Fadiga** – **G1:** aliviada com repouso; **G2:** não aliviada com repouso, com comprometimento à qualidade de vida; **G3:** não aliviada com repouso, limitante às atividades de vida diária.
- **Infecção de mucosa** – **G1:** localizada, com indicação de intervenção local; **G2:** indicação de intervenção (antibiótico, antifúngico ou antiviral); **G3:** indicação de intervenção invasiva (antibiótico, antifúngico ou antiviral endovenoso); **G4:** ameaça à vida, com indicação de intervenção de urgência.
- **Infecção de pele** – **G1:** localizada, com indicação de intervenção local; **G2:** indicação de intervenção oral (antibiótico, antifúngico ou antiviral); **G3:** indicação de intervenção invasiva (antibiótico, antifúngico ou antiviral endovenoso); **G4:** ameaça à vida, com indicação de intervenção de urgência.
- **Mucosite oral** – **G1:** assintomático ou sintomas suaves, sem necessidade de intervenção; **G2:** dor moderada ou presença de lesões que não interferem na ingestão oral, com indicação de alteração na dieta; **G3:** dor severa, interferindo na ingestão oral; **G4:** ameaça à vida, com indicação de intervenção de urgência; **G5:** morte.
- **Osteorradiocrose** – **G1:** assintomático, com indicação de observação clínica; **G2:** sintomático, com indicação de intervenção (analgésicos ou bifosfonados), com comprometimento à qualidade de vida; **G3:** sintomas severos, com

limitação à vida, com indicação de cirurgia eletiva; **G4:** ameaça à vida, com indicação de intervenção de urgência; **G5:** morte.

- **Perda de peso** - **G1:** perda de 5-10% do peso basal, sem indicação de intervenção; **G2:** perda de 10-20% do peso basal, com indicação de suporte nutricional; **G3:** > 20% de perda do peso basal, com indicação de sonda nasoenteral ou gastrostomia.
- **Radiodermite** – **G1:** vermelhidão leve, descamação seca; **G2:** vermelhidão e edema com descamação úmida em pequenas áreas de dobras de pele; **G3:** descamação úmida em áreas mais extensas, além das dobras de pele.
- **Trismo** - **G1:** diminui amplitude de abertura oral, sem prejudicar alimentação; **G2:** alimentação prejudicada, necessitando de mordidas pequenas e comidas de consistência macia; **G3:** impossibilidade de se alimentar ou ingerir líquido.