

**Alexandre Arthur Jacinto**

**RADIOTERAPIA ACELERADA HIPOFRACIONADA E QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE EM  
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO.  
UM ENSAIO CLÍNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

Co-Orientador: Prof. Dr. Luciano de Souza Viana

Barretos, SP  
2017

**Alexandre Arthur Jacinto**

**RADIOTERAPIA ACELERADA HIPOFRACIONADA E QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE EM  
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO.  
UM ENSAIO CLÍNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Oncologia.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

Co-Orientador: Prof. Dr. Luciano de Souza Viana

Barretos, SP  
2017

J12r Jacinto, Alexandre Arthur.

Radioterapia acelerada hipofracionada e quimioterapia concomitante em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado./ Alexandre Arthur Jacinto. - Barretos, SP 2017.  
89 f.: il.

Orientador: Dr. André Lopes Carvalho.  
Coorientador: Dr. Luciano de Souza Viana.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2017.

1. Radioterapia. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Quimioterapia. 4. Lesões por radiação. 5. Carcinoma. 6. Ensaio clínico I. Autor. II. Carvalho, André Lopes. III. Viana, Luciano de Souza. IV. Título.

CDD 616.994

### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570

Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Alexandre Arthur Jacinto**

**Radioterapia acelerada hipofracionada e quimioterapia concomitante em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 15/12/2017

### **Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior

Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Centro de Oncologia – USP

Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

Instituição: Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA

Prof. Dr. Sergio Vicente Serrano

Instituição: Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Prof. Dr. André Lopes Carvalho

Orientador

Prof. Dr. Vinícius de Lima Vazquez

Presidente da Banca

Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

*Dedico este trabalho:*

*A meus pais, Jaime e Maria José, pelo cuidado para que eu  
concluísse meus estudos e por apresentar-me os princípios da  
cosmovisão cristã.*

*A minha amada esposa, Renata, por sua presença e incentivo  
constantemente desde os primeiros sonhos acadêmicos até a  
realização de nossa linda família.*

*A meus filhos, Lucas, Gabriel e Juliana, por me lembrarem a  
cada instante o que realmente importa aqui nesta vida.*

## AGRADECIMENTOS

O meu maior agradecimento a Deus, pela sublime *Graça* nos oferecida.

Ao Prof. Dr. André Lopes Carvalho, inicialmente por todo seu esforço para a criação do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, por acreditar neste projeto e, finalmente, pela cuidadosa orientação e parceria em seu desenvolvimento.

Ao Dr. Luciano de Souza Viana pela coorientação neste projeto.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Eveline Gomes Vasconcelos, pelo entusiasmo com que me ensinou a importância da ciência na formação acadêmica.

Ao Hospital de Câncer de Barretos, por incentivar o desenvolvimento de estratégias de amplo acesso a tratamento oncológico àqueles que lutam contra o câncer.

À Agência Internacional de Energia Atômica, em especial ao Dr Eduardo Zubizarreta, por permitir que o Hospital de Câncer de Barretos pudesse contribuir com sua luta pelo uso seguro e amplo à radiação ionizante em todo o mundo.

A todos os amigos do departamento de Radioterapia do Hospital de Câncer de Barretos pela paixão com que se dedicam a oferecer o melhor atendimento possível aos pacientes. Especial agradecimento ao Dr Marcos Duarte de Mattos pelo cuidado em estudar e corrigir este trabalho por inúmeras vezes desde sua idealização.

Ao suporte oferecido pelo Núcleo de Apoio Ao Pesquisador (NAP) para o desenvolvimento deste projeto, em especial aos coordenadores de pesquisa Julio Cesar Souza, Rayane Carvalho, Heloisa Canton Pelisser e Leonardo Morato.

À Comissão de Pós-Graduação, em especial à Silvana Rodrigues e Brenda Honda, por todo o cuidado para o desenvolvimento desta tese de doutorado.

*“Verbum Domini Manet in Aeternum”- V.D.M.E.*

***Pedro (apóstolo)***

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
3.1	Seleção de pacientes	11
3.2	Avaliação dos pacientes	12
3.3	Registro dos procedimentos	14
3.4	Radioterapia	14
3.5	Quimioterapia concomitante	19
3.6	Eventos adversos	21
3.7	Controle de qualidade da radioterapia	21
3.8	Cirurgia	21
3.9	Outras terapias e patologia	22
3.10	Patologia	22
3.11	Seguimento dos pacientes	23
3.12	Análise de resposta tumoral	24
3.13	Indicadores de qualidade de vida	24
3.14	Análise estatística	24
3.15	Considerações éticas	26
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>47</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>53</b>
	<b>Anexo A – Escala de performance - ECOG</b>	<b>53</b>

<b>Anexo B</b> – Questionário de Elegibilidade	54
<b>Anexo C</b> – Ficha dosimétrica padrão	55
<b>Anexo D</b> – EORTC Q 30	56
<b>Anexo E</b> - EORTC HN35 1/3	57
<b>Anexo E</b> - EORTC HN35 2/3	58
<b>Anexo E</b> - EORTC HN 35 3/3	59
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 1/8	60
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 2/8	61
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 3/8	62
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 4/8	63
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 5/8	64
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 6/8	65
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 7/8	66
<b>Anexo F</b> – Parecer consubstanciado do CEP 8/8	67
<b>Anexo G</b> – Comprovante de submissão de artigo	68

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Diagrama CONSORT demonstrando o fluxo de participantes durante todas as etapas do estudo HIPO. 29
- Figura 2** - Evolução da taxa de mucosite e dermite aguda durante e até 4 meses após o tratamento no protocolo HIPO. 33
- Figura 3** - Evolução da taxa de disfagia grau 3 durante e até 4 meses após o tratamento no protocolo HIPO. 34
- Figura 4** - Evolução da taxa de dor de forte intensidade (grau 3), com necessidade de uso de opióide 35
- Figura 5** - Evolução dos indicadores de qualidade de vida pelo questionário EORTC-C30 conforme 3 momentos: 1 - antes do tratamento; 2 - fim do tratamento; 3 - 1 mês após o tratamento). 36
- Figura 6** - Evolução dos indicadores de qualidade de vida pelo questionário EORTC-H&N35 conforme 3 momentos: 1 - antes do tratamento; 2 - fim do tratamento; 3 - 1 mês após o tratamento). Figura 6 A – Domínio da função salivar; Figura 6 B – Principais domínios 37
- Figura 7** - Taxa de resposta tumoral conforme os critérios RECIST v1.1. DE- Doença estável; RP - resposta parcial; RC - resposta completa e PD - progressão. Figura 7 A: Resposta no tumor primário (T); Figura 7 B: Resposta linfonodal (N); Figura 7 C: Resposta Global em T& N. 38
- Figura 8** - Imagens tomográficas, antes e 8 semanas após a radioterapia hipofracionada e quimioterapia concomitante, de um paciente portador de carcinoma de cabeça e pescoço em estágio T1N3M0. 39

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Aplicação do modelo preditivo de toxicidade e controle para diferentes fracionamentos de radioterapia.	5
<b>Tabela 2</b> - Aplicação do modelo preditivo de toxicidade e controle para diferentes fracionamentos de radioterapia acelerada hipofracionada.	6
<b>Tabela 3</b> - Limites de toxicidade não -hematológicas aceitáveis conforme etapa recrutamento do protocolo.	26
<b>Tabela 4</b> - Características dos 20 pacientes participantes do estudo HIPO.	27
<b>Tabela 5</b> - Critérios de segurança e tolerância do protocolo HIPO. Resultados estratificados de acordo com a recomendação por tratamento e para a população.	30
<b>Tabela 6</b> - Toxicidade aguda da associação de RTHipo e quimioterapia concomitante para o tratamento de CECPLA. De acordo com os critérios do CTCAE.	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Câncer</i>
ANC	Contagem absoluta de neutrófilos
ATM	Articulação temporo-Mandibular
AUC	<i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
CECPLA	Carcinoma epidermóide de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado
cCRT	<i>Concurrent Chemoradiation</i> (Quimio-radioterapia concomitante)
CDDP	Cisplatina
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CLR	Controle locorregional
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTV	Clinical Target Volume (Volume alvo clínico)
CTVhi	CTV de alta dose
CTVint	CTV de dose intermediária
CTVlow	CTV de baixa dose
d	Dose por fração
D1	Dia 1
D2	Dia 2
DAHANCA	<i>Danish Head and Neck Cancer Study Group</i>
DBE	Dose biológica efetiva
DE	Doença Estável
Dmax	Dose máxima
DTN	Dose total normalizada
ECOG	<i>Eastern cooperative oncology group</i>
EN	<i>Enteral nutrition</i> (Nutrição enteral)
EORTC	<i>European Organization For Research and Treatment of Cancer</i>

EV	Endovenoso
FA	Fracionamento acelerado
g	Grama
dl	decilitro
G-CSF	<i>Granulocyte colony stimulator factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage stimulator factor</i>
GORTEC	<i>Groupe Oncologie Radiotherapie Tete Et Cou</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i> (Volume tumoral grosseiro)
Gy	Gray
Hb	Hemoglobina
HIPO	Hipofracionamento
HPV	Human papiloma virus
IAEA	<i>International Atomic of Energy Agency</i>
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
ICRU	Internation Commission on Radiation Unit and Measurements
IMC	Índice de massa corporal
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (Radioterapia de intensidade modulada)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
kg	Quilograma
LAHNC	<i>Locally advanced head and neck cancer</i> (Câncer de cabeça e pescoço localmente avançado)
m	Metro
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
MARCH	<i>Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head and Neck</i>
mg	Miligrama
mm	Milímetro
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
n	Número de frações

N	Metástases linfonodais
NAP	Núcleo de Apoio ao Pesquisador
NCIC	<i>National Cancer institute of Canadá</i>
NEJM	<i>New England Journal Medical</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAR	<i>Organ at risk</i> (Órgão em risco)
OS	<i>Performance Status</i>
PD	Progressão da doença
PET –CT	<i>Pósitron emission tomography / computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada por emissão de pósitron)
PRV	<i>Planning organ at risk volume</i> (Órgão em risco planejado)
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (Volume alvo planejado)
PTVhi	PTV de alta dose
PTVint	PTV de dose intermediária
PTVlow	PTV de baixa dose
PVC	Policloreto de vinila
QLQ	<i>Quality of life Questionnaire</i> (Questionário de qualidade de vida)
QT	Quimioterapia
RA	Repopulação acelerada
RC	Resposta Completa
RECIST	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i> (Critério de avaliação de resposta em tumores sólidos)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
RTFC	Radioterapia de fracionamento convencional
RThiper	Radioterapia hiperfracionada
RTHipo	Radioterapia hipofracionada
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SF 0,9%	Soro Fisiológico 0,9%

SLD	Sobrevida livre de doença
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sonda Nasoenteral
SSD	Source to skin distance )
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tempo total de tratamento
T	Tumor primário
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCU	Tribunal de Contas da União
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-piruvica
Tk	Tempo entre a primeira fração de radioterapia e o início da repopulação celular
TMO	Transplante de medula óssea
Tp	Tempo para duplicação celular após o início da repopulação acelerada
UKHAN1	<i>United Kingdon Head and Neck 1</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VO	Via Oral
$\beta$ –HCG	Beta – gonadotrofina coriônica humana-

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
α	Alpha
β	Beta

## RESUMO

Jacinto AA. *Radioterapia acelerada hipofracionada e quimioterapia concomitante em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Tese (Doutorado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2017.

**INTRODUÇÃO:** O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) é uma doença com elevada morbidade e é uma neoplasia de alta incidência no Brasil. A maioria dos pacientes têm a doença diagnosticada em estágio avançado, o que está associado à baixa sobrevida. O tratamento não cirúrgico padrão para o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançado (CECPA) é a combinação de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) concomitante. Porém, esta combinação de tratamento está associada à elevada morbidade e, em nosso meio, muitos pacientes não conseguem completar este tratamento. Adicionalmente, a atual carência de serviços de radioterapia no país dificulta o acesso dos pacientes à RT, os quais, frequentemente, aguardam longo período para tratamento. A radioterapia hipofracionada (RTHipo) reduz o tempo total de tratamento e a evolução tecnológica nas últimas décadas reintroduziu a RTHipo para vários tipos de câncer, com resultados semelhantes à RT de fracionamento convencional e com menor custo. A RTHipo vem sendo explorada há vários anos em CCPLA, em especial em países de medicina socializada. Embora a quimioterapia concomitante aumente a sobrevida dos pacientes submetidos à RT, não há publicações até o momento avaliando o papel da cisplatina (CDDP) concomitante à RTHipo.

**OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e viabilidade da RTHipo associado à cisplatina concomitante (CDDP).

**MÉTODOS:** Neste ensaio clínico foram recrutados pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em estágio III e IV, não metastáticos. Os pacientes foram submetidos à radioterapia de intensidade modulada (IMRT), que consistiu de 55 Gy em 20 frações para o volume tumoral e 44-48Gy em 20 frações para a irradiação nodal eletiva. A quimioterapia consistiu de 4 ciclos semanais de CDDP na dose de 35mg/m<sup>2</sup>. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de pacientes que completavam o tratamento em tempo adequado e avaliar a taxa de toxicidade aguda.

**RESULTADOS:** Vinte pacientes foram incluídos entre janeiro de 2015 a setembro de 2016 e

doze deles (60%) foram classificados como irressecáveis. Todos os pacientes completaram a dose total de RT, dezenove pacientes (95%) receberam pelo menos 3 dos 4 ciclos de quimioterapia. O tempo mediano de tratamento foi de 29 dias (variando entre 27-34 dias). Qualquer toxicidade de grau 4 foi observada em 2 pacientes (1 fadiga e 1 linfopenia). A taxa de dermatite e mucosite de grau 3 foi de 30% e 40%, respectivamente. A necessidade de sonda enteral foi de 75% durante o tratamento, de 20% após 2 meses do término do tratamento e 5% após 1 ano do tratamento.

**CONCLUSÃO:** O resultado deste ensaio clínico sugere que a RTHipo associada à CDDP concomitante parece ser um procedimento aceitável e tolerável para o tratamento do CCPLA. A elevada taxa de pacientes que necessitaram de intervenção nutricional durante o tratamento sugere a importância de terapia de suporte ao paciente em tratamento radical do CCPLA. Estudos prospectivos e randomizados são necessários para se comparar esta estratégia com o fracionamento convencional e quimioterapia concomitante.

**PALAVRAS-CHAVE:** Radioterapia; Neoplasias de cabeça e pescoço; Quimioterapia; Carcinoma; Ensaio clínico.

## ABSTRACT

Jacinto AA. *Accelerated hypofractionated radiation therapy and concomitant chemotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer.* Thesis (PhD). Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2017.

**BACKGROUND:** Head and neck carcinoma is a high incident cancer in Brazil and it is associated with high mortality. Most patients have advanced disease at diagnosis, which is associated with poor survival. The non-surgical standard treatment for locally advanced head and neck cancer (LAHNC) is the combination of radiotherapy (RT) and chemotherapy (QT). This combination of treatment (cCRT) is associated with high morbidity and, in our country, the treatment compliance is poor. In addition, the current lack of radiotherapy services in Brazil is a challenge for patients who face long waiting line for treatment. The hypofractionated radiotherapy (RTHipo) reduces the overall treatment time, and the technological evolve in the last decades reintroduced the RTHipo for several types of cancer, with similar outcomes and reduced treatment cost when compared with conventional fractionation. RTHipo has been explored for several years in CCPLA, especially in countries of socialized medicine. Although concomitant chemotherapy increases the survival of patients submitted to RT, there is no published paper evaluating the role of cisplatin (CDDP) concomitant with RTHipo.

**OBJECTIVES:** The objective of this study was to evaluate the safety and feasibility of concomitant cisplatin with RTHipo.

**METHODS:** In this clinical trial, patients with stage III and IV (non-metastatic) head and neck cancer were recruited. The patients were submitted to intensity modulated radiotherapy (IMRT), which consisted of 55 Gy in 20 fractions to the gross tumor and 44-48Gy in 20 fractions for elective nodal irradiation. Chemotherapy consisted of 4 weekly cycles of CDDP at the dose of 35mg/m<sup>2</sup>. The primary endpoint of the study was to assess the treatment completion rate and the acute toxicity rate.

**RESULTS:** From January 2015 to September 2016, twenty patients (20%) were accrued for this protocol and twelve of them (60%) were classified as unresectable. All patients completed the total dose of RT, nineteen patients (95%) received at least 3 of the 4 cycles of CDDP and the median treatment time was 29 days (range, 27-34 days). Grade 4 toxicity was

reported in 2 patients (1 fatigue and 1 lymphopenia). Grade 3 dermatitis and mucositis was experienced by 30 and 40% of patients, respectively. The need of enteral nutrition (EN) was 75% during treatment, 20% after 2 months after treatment and 5% after 1 year after.

**CONCLUSION:** Our data suggest that RTHipo with concomitant CDDP seems to be an acceptable and tolerable treatment option for LAHNC. The high rate of patients requiring nutritional intervention during treatment suggests the importance of supportive therapy for these patients. Prospective and randomized studies are needed to compare this strategy with conventional fractionation and concomitant chemotherapy.

**KEYWORDS:** Radiotherapy; Head and Neck Neoplasm; Chemotherapy; Carcinoma; Clinical Trial.

## 1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, em todo o mundo, a incidência anual de câncer de cabeça e pescoço seja de 600.000 casos e nos Estados Unidos da América são estimados 63.030 novos casos e 13.360 mortes para o ano de 2017<sup>1, 2</sup>. De acordo com a estimativa Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o Brasil, no ano de 2016, a incidência de câncer de cavidade oral e laringe foi 22.840 casos. Considerando que 17.500 destes casos ocorreram em homens, pode se considerar que o câncer de cabeça e pescoço, excluindo o câncer de pele não-melanoma, é o segundo em incidência entre homens no país, sendo superado apenas pelo câncer de próstata<sup>3</sup>.

A doença é fortemente associada com o tabagismo e consumo de bebida alcoólica, ocorrendo efeito sinérgico entre estes dois fatores na gênese do câncer de cabeça e pescoço<sup>4, 5</sup>. Recentemente, tem havido crescimento de casos de câncer de orofaringe relacionadas à infecções por vírus, em especial o HPV (do Inglês, *human papillomavirus*), embora esta associação seja mais frequente em países desenvolvidos<sup>6</sup>.

O estadiamento da doença é baseado na classificação *American Joint Committee on Cancer*(AJCC – 7ª edição)<sup>7</sup>. Paciente com tumores avançados localmente (T3 e T4) e/ou com acometimento linfonodal pela doença (N1/N2/N3) são classificados como portadores de CECPLA e apresentam prognóstico ruim. Na maioria das vezes, em nosso meio, a doença é diagnosticada em estágio avançado, quando a estimativa de sobrevida em 5 anos é de apenas 30 a 35%<sup>8, 9, 11</sup>.

A base terapêutica do CECPLA é trimodal, ou seja, é baseada em cirurgia, quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A RT pode ser usada com intenção radical para casos de doença irresssecável ou quando se tenta evitar cirurgia mutiladora<sup>10</sup>. A RT é realizada com a aplicação de radiação ionizante direcionada especificamente para o tumor, linfonodos comprometidos e regiões cervicais em risco de acometimento (irradiação nodal eletiva). O paciente é geralmente submetido à RT em um equipamento denominado Acelerador Linear, contudo também podem ser tratados em outros equipamentos emissores de radiação ionizante, como aparelhos de telecobaltoterapia, tomoterapia ou cíclotrons (próton-terapia e íon-terapia), por exemplo. Com a finalidade de se garantir que o tratamento seja o mesmo em cada uma das frações de RT, os pacientes são posicionados em decúbito dorsal e utilizam

uma máscara termoplástica que molda a região da cabeça, pescoço e ombro. Esta máscara é confeccionada antes de se realizar o planejamento do tratamento, em um processo denominado simulação de RT. Após a confecção da máscara, customizada para cada paciente, realiza-se uma imagem de tomografia que permitirá ao médico rádio-oncologista definir com precisão os locais que devem ser irradiados e os órgãos onde a dose deve ser evitada ou minimizada. Atualmente, no país, a RT é geralmente realizada com fracionamento convencional (RTFC), ou seja, realiza-se 35 frações de 2,0Gy (Gray, onde 1Gy equivale a 1 Joule/Kg), 5 vezes por semana, sendo aplicada apenas 1 fração ao dia. Para entregar está dose total de 70Gy, o tempo total de tratamento é, conseqüentemente, de 7 semanas.

### **Radioterapia com fracionamento alterado: A experiência clínica**

Diferentes alternativas de fracionamento de RT vêm sendo estudadas em CECPLA o que têm contribuído para que se conheça melhor a radiobiologia e o impacto do fracionamento alterado para estes pacientes<sup>11-20</sup>.

O estudo prospectivo e randomizado 22791 do EORTC (*European Organization For Research and Treatment of Cancer*) avaliou, em 356 pacientes portadores de carcinoma de orofaringe com estágio T2-T3, N0-N1, se a RT hiperfracionada (RTHiper), que foi realizada com duas frações diárias de 1,15Gy até 80,5Gy era superior à RTFC. Neste estudo a RTHiper proporcionou aumento estatisticamente significativo no controle locorregional (CLR) e na sobrevida livre de doença (SLD)<sup>17</sup>.

O RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) 9003 foi um estudo prospectivo de fase 3 que randomizou 1113 pacientes portadores de CECPLA localmente avançado para receber 4 tipos diferentes de fracionamentos de RT, como descrito a seguir:

Braço 1- RTFC: 70Gy em 35 frações em 7 semanas;

Braço 2- *RTHiper*: 81,6Gy com 1,2 Gy por fração, 2 vezes ao dia, em 7 semanas;

Braço 3- Fracionamento Acelerado (FA) com "split course": 67,2 Gy com 1,6Gy por fração, duas vezes ao dia. Após 38,4 Gy era sempre realizada pausa por 2 semanas.

Braço 4 - Fracionamento acelerado com "boost" concomitante: 72Gy com 1,8 Gy por fração, 1 vez ao dia. Nas últimas 12 semanas, após cada fração de 1,8 Gy, aplicou-se uma dose extra de 1,5 Gy no tumor macroscópico, sempre respeitando um intervalo mínimo de 6

horas entre as frações.

Este estudo (RTOG 9003) demonstrou que o hiperfracionamento (braço 2) e o “boost” concomitante (braço 4) resultaram em melhor CLR que RTFC. Efeitos adversos agudos foram mais comuns nos casos de fracionamento alterado, mas os índices de efeitos adversos tardios não foram diferentes e, na análise final, a toxicidade aos tratamentos foi considerada aceitável<sup>16</sup>.

Os estudo multicêntrico DAHANCA 6&7 (*Danish Head and Neck Cancer Study Group*) randomizou 1485 pacientes para receber RTFC ou então uma modalidade de aceleração da radioterapia (FA) na qual foram aplicadas 6 frações por semana, ao invés das 5 frações do braço da RTFC. O CLR aumentou de 60% para 70% com o FA ( $p=0,005$ ) e a SLD também foi significativamente superior com o FA (73% x 66%,  $p=0,01$ ). A toxicidade aguda também foi superior para os pacientes do braço acelerado (FA), embora em níveis considerados aceitáveis<sup>18</sup>.

A Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA, do inglês: *International Atomic of Energy Agency*) decidiu testar novamente o protocolo DAHANCA-6&7 no ensaio clínico IAEA-ACC e novamente comparou a RTFC com 2Gy/dia, em 5 frações por semana, com o braço estudo do DAHANCA 6&7 (FA com 2 Gy/dia, 6 vezes por semana, com dose total até 70 Gy). Novamente o esquema acelerado (FA) foi superior ao regime de fracionamento convencional, com ganho de 13% no CLR, confirmando os resultados do DAHANCA-6&7. Com base nesse estudo, atualmente a AIEA considera o FA com 6 frações de 2Gy por semana um padrão para RT CECCP<sup>19</sup>.

A recente atualização da metanálise, MARCH (*Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head and Neck*), que incluiu 11.433 pacientes de 33 estudos, demonstrou que há benefício absoluto de sobrevida de até 8% em 5 anos favorecendo regimes de fracionamento alterado<sup>8, 9, 21</sup>.

### **Radioterapia com fracionamento alterado: A radiobiologia**

A evolução do conhecimento em radiobiologia tem permitido maior compreensão do impacto de diferentes fracionamentos de RT no tratamento de CECPLA. Sabe-se atualmente que após o início da RT ocorre aumento da taxa de repopulação celular. Este estímulo é

denominado repopulação acelerada (RA). A ocorrência de RA após o início da RT é real, no entanto há uma variação de acordo com o tipo de tecido ou tumor irradiado. Sabe-se que há vantagens teóricas em regimes de radioterapia que se completa antes que a RA influencie o crescimento tumoral. Withers e cols demonstraram forte relação linear entre controle tumoral e tempo total de tratamento, pelo menos após 3 ou 4 semanas do início da RT<sup>22</sup>. Alguns estudos confirmam controle tumoral reduzido quando uma mesma dose final de RT é oferecida em tempo total maior<sup>23, 24</sup>. Assim, regimes de RT com duração total próxima a 4 semanas devem estar próximos do ideal em termos da relação de controle tumoral e o tempo.

Fowler e col. desenvolveram um modelo preditivo para estimar níveis toleráveis de efeito adverso, agudo e tardio, na mucosa da cavidade oral e da faringe conforme o fracionamento e a dose final empregada. Esta ferramenta tem como base o Modelo Linear Quadrático e permite calcular a Dose Biológica Efetiva (DBE) entre diferentes fracionamentos. Abaixo, em destaque, descreve-se a fórmula da relação da DBE (ou BED, do inglês) com as seguintes variáveis:  $n$  = número de frações,  $d$  = dose por fração;  $T$  = tempo total de tratamento;  $T_k$  tempo decorrido entre a primeira fração de radioterapia e o início da repopulação celular;  $T_p$  = tempo para duplicação celular após o início da repopulação acelerada;  $\alpha/\beta$  = razão de sensibilidade intrínseca à radioterapia e capacidade de reparação após o dano.

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd \left[ 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right] - \frac{\log_e 2}{\alpha T_p} (T - T_k)$$

Para carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, Fowler e col. adotaram  $\alpha$  de 0,35 Gy<sup>-1</sup>,  $\alpha/\beta$  de 10 para mucosite humana,  $T_k$  de 21 dias e  $T_p$  de 2,5 dias. Para fins de comparação entre os diferentes esquemas de fracionamento em RT utiliza-se também o conceito de dose total normalizada (DTN), a qual é obtida pela razão : DTN = DBE/ (1+d/  $\alpha/\beta$ ).

Comparando a DBE e DTN de tecido tumoral e de mucosa de vários esquemas de fracionamento (TABELA 1), Fowler e col. encontraram um nível de DBE a partir do qual a probabilidade de efeito adverso inaceitável é maior. Esta região foi denominada “zona

cinzenta" (DBE entre 59 a 61 Gy<sub>10</sub>). Para os estudos nos quais os tipos de fracionamento alterado mostraram-se efetivos e com toxicidade aceitável, como por exemplo o RTOG 9003, EORTC 22791 e o DAHANCA 6&7, os valores de DBE apresentaram boa relação com este modelo preditivo descrito por Fowley. Similarmente, para os ensaios clínicos cujo esquema de fracionamento alterado foi classificado como "muito tóxicos", a DBE calculada pelo modelo ultrapassava os limites da "zona cinzenta" (Tabela 1). Deste modo, teoricamente, um modelo ideal de fracionamento alterado deve permitir melhor resposta e controle tumoral, sem, no entanto, ultrapassar os níveis da chamada "zona cinzenta", ou seja, a DBE deve ser menor ou no máximo igual a 59 -61Gy<sub>10</sub><sup>14, 15, 25</sup>.

**Tabela 1** - Aplicação do modelo preditivo de toxicidade e controle para diferentes fracionamentos de radioterapia.

Fracionamento	Dose Total (Gy)	Duração (dias)	Efeito Tumoral		Efeito Agudo		Efeito Tardio	
			DBE ** (Gy <sub>10</sub> )	DTN <sup>f</sup>	DBE** (Gy <sub>10</sub> )	DTN <sup>f</sup>	DBE**(Gy <sub>3</sub> )	DTN <sub>f</sub>
<b>Faixa de risco</b>	-	-	-	-	59-61Gy	49-52	>117	>70
<b>RTFC*(fracionamento convencional)</b>	<b>70</b>	<b>46</b>	<b>67,5</b>	<b>56,3</b>	<b>53,1</b>	<b>44,3</b>	<b>116,7</b>	<b>70</b>
<b>EORTC 22791</b> 1,15Gy/2x dia	80,5	46	73,3	61	58,9	49,1	111,4	66,8
<b>RTOG 9003</b> 1,2 Gy/ 2 x dia Tóxico agudamente	81,6	45	75	62	60,5	50	111	66,6
<b>DAHANCA 6&amp;7</b> 2 Gy / 33 fx 6 x por semana	66	38	68	56	55	46	110	66
<b>EORTC 22851</b> 1,6 Gy 3 x dia Muito Tóxico	72	35	74,3	61,9	61,3	51,12	110,4	66,2

\* RTFC –Radioterapia de fracionamento convencional com 70Gy em 35 frações 5 vezes por semana. \*\* DBE = Dose Biológica Equivalente. <sup>f</sup> DTN = Dose Total Normalizada.

Uma importante estratégia de fracionamento acelerado de radioterapia é chamada de Radioterapia Hipofracionada (RTHipo), na qual a dose por fração diária é maior que 2,2Gy<sup>26, 27</sup>. No entanto a RTHipo sempre foi considerada com muita cautela no contexto de tratamento com intenção curativa devido à preocupação com o maior risco de efeito adverso

severo. Com o recente desenvolvimento tecnológico da RT, permitindo maior precisão nos tratamentos, e com a ampliação do conhecimento radiobiológico, a RTHipo têm se tornado uma estratégia segura e efetiva para o tratamento com intenção curativa de vários tipos de neoplasia maligna, como o câncer de mama, de reto, de pulmão e próstata<sup>28-31</sup>. Especificamente para CECPLA, o hipofracionamento já vem sendo utilizado com intenção radical há muitos anos no Canadá e no Reino Unido<sup>32, 33</sup>. A Tabela 2 descreve a DBE e a DTN, com base no modelo de Fowler, para resposta aguda tumoral, mucosa e resposta tardia para os principais esquemas de hipofracionamento utilizados em CECPLA nestes países<sup>14, 15, 25</sup>.

**Tabela 2** -Aplicação do modelo preditivo de toxicidade e controle para diferentes fracionamentos de radioterapia acelerada hipofracionada.

Fracionamento	Dose Total (Gy)	Duração (dias)	Efeito Tumoral		Efeito Agudo		Efeito Tardio	
			DBE ** (Gy <sub>10</sub> )	DTN <sup>f</sup>	DBE** (Gy <sub>10</sub> )	DTN <sup>f</sup>	DBE**(Gy <sub>3</sub> )	DTN <sup>f</sup>
<b>Faixa de risco</b>	-	-	-	-	59-61Gy	49-52	>117	>70
<b>RTFC (fracionamento convencional)</b>	<b>70</b>	<b>46</b>	<b>67,5</b>	<b>56,3</b>	<b>53,1</b>	<b>44,3</b>	<b>116,7</b>	<b>70</b>
<b>Fracionamento Acelerado</b>								
<b>Manchester - 16 x 3,28 Gy</b>	52,5	22	66	55	54	45	110	66
<b>Edimburg/ England - 20 x 2,75 Gy</b>	55	26	67	56	55	46	105	63
<b>PMH<sup>#</sup> - 25 x 2,50 Gy</b>	62,5	32	70	58	57	48	115	69

\* RTFC –Radioterapia de fracionamento convencional com 70Gy em 35 frações 5 vezes por semana. \*\* DBE = Dose Biológica Equivalente. f DTN = Dose Total Normalizada.

### **Radioterapia com fracionamento alterado: A associação com quimioterapia:**

A associação com quimioterapia (QT) faz com que os efeitos da RTFC sejam potencializados e está associada a aumento nas taxas de preservação de órgãos, de controle locorregional, podendo impactar positivamente na sobrevida global dos pacientes. Pode se realizar QT

antes da RT (neoadjuvante) ou durante a RT (concomitante). Embora os estudos iniciais com agente quimioterápicos como os taxanos tenham demonstrado resultados iniciais animadores na neoadjuvância, o tratamento padrão de CECPLA é baseado na RT concomitante à QT<sup>9, 34-36</sup>. O tratamento concomitante, em geral, baseia-se em terapia com droga única, sendo a cisplatina (CDDP) o agente de escolha. Quando associado à RTFC recomenda-se que a quimioterapia concomitante seja feita com dose plena, ou seja, com 3 ciclos de 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias. Dados recentes sugerem que o esquema de cisplatina semanal é inferior em comparação à CDDP em dose plena<sup>37</sup>. O regime concomitante com 30-40mg/m<sup>2</sup> semanal de CDDP, embora controverso, costumava ser considerado em caso de função renal limítrofe ou, em especial, em caso de associação com FA<sup>8, 9, 38</sup>. O benefício da associação de QT com a RT de fracionamento acelerado não está bem estabelecido, contudo, como descrito a seguir, inúmeros protocolos têm avaliado diferentes esquemas de QT concomitante neste contexto<sup>38-41</sup>.

Um estudo prospectivo do Queen Elizabeth Hospital, em Birmingham, avaliou escalonamento de dose de carboplatina concomitante à RT acelerada para o tratamento do CECPLA. A RT foi realizada com 20 frações de 2,75Gy, 1 vez ao dia, 5 vezes por semana, por 4 semanas. A toxicidade foi aceitável com carboplatina 4,5 AUC e não foram observados casos de mucosite grau 4<sup>42</sup>.

Shanghera e col., em análise retrospectiva, demonstraram que RTHipo com 55Gy em 20 frações concomitante à QT (carboplatina) foi procedimento seguro e resultou em alta taxa de CL (75,4%) e SLD (68,6%) em 2 anos para pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço em estágio II, III e IV. O benefício de controle local manteve-se elevado (72% em 2 anos) mesmo após excluir da análise os pacientes com doença em estágio II. Mucosite Aguda de grau 3 foi evidenciada em 68% dos pacientes. Após 1 ano, 7 pacientes (11%) necessitavam dieta por sonda enteral, porém 49 pacientes (60%) já utilizava o cateter enteral antes do tratamento<sup>20</sup>.

Em 2001, Gupta e col. publicaram os resultados de longo prazo do Christie Hospital, Manchester, Reino Unido, que randomizou 313 pacientes com CECPLA para receber RTHipo com ou sem QT concomitante. A quimioterapia empregada neste estudo foi o metrotexate. A RTHipo foi realizada com 50Gy em 15 frações para aproximadamente 90% da população. Com seguimento mínimo de 5 anos, a taxa de recorrência local foi menor no grupo que

recebeu QT concomitante (47% x 35%)<sup>40</sup>.

Em 2009 foram publicados os resultados de longo prazo de um grande ensaio clínico randomizado, multicêntrico realizado no Reino Unido, o UKHAN1 (*United Kingdom Head and Neck*). Foram randomizados 966 pacientes portadores de CECPLA para receber RT exclusiva ou RT associada à QT (não baseada em cisplatina). Aproximadamente 50% dos pacientes deste estudo receberam RTHipo. Com seguimento mediano de 10 anos, o tratamento com QT concomitante aumentou a sobrevida livre de eventos ( $p=0,004$ ) e permitiu evitar 10 mortes para cada 100 pacientes em 10 anos<sup>41</sup>.

Apesar dos estudos acima apresentados sugerirem que a associação de quimioterapia com a RTHipo pode ser uma opção de tratamento com benefício clínico, não há até o momento nenhum estudo publicado avaliando o papel da cisplatina concomitante com a RTHipo. Atualmente, 2 ensaios clínicos randomizados, o HYPNO Trial –IAEA (NCT02765503) e o CompARE Trial (UKCRN 18621), estão recrutando pacientes para avaliar o papel da cisplatina neste contexto.

### **Radioterapia com fracionamento alterado: Contexto social e econômico**

Fatores sociais são de grande importância quando se considera regimes de radioterapia acelerada. O tratamento com irradiação é complexo, de alto custo e não é adequadamente disponível em muitas regiões do país. Recentemente o TCU (Tribunal de Contas da União) realizou detalhada auditoria no programa de assistência oncológica em vigência no Brasil<sup>43</sup>. De acordo com o relatório o país tem déficit na capacidade instalada de radioterapia de, no mínimo, 135 unidades de atendimento ou equipamento. Há ainda estados no país que não contam com nenhum serviço de radioterapia e muitos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) comumente aguardam em lista de espera para receberem radioterapia.

Além da necessidade de se ampliar investimentos na área oncológica, é de fundamental importância o uso otimizado dos poucos recursos disponíveis. Neste sentido, a RTHipo poderia contribuir para um melhor aproveitamento destes recursos, uma vez que o tempo de tratamento de cada paciente poderá ser reduzido em até 43% quando comparado ao protocolo que se realiza atualmente no Brasil.

Adicionalmente, regimes de radioterapia acelerados estão associados a maior comodidade

aos pacientes que vivem longe dos centros de tratamento o que pode impactar positivamente a aderência aos tratamentos<sup>44</sup>.

Com base no contexto exposto, propusemos avaliar a viabilidade e segurança da QT concomitante (cisplatina) semanal associada à RTHipo (Protocolo HIPO) para casos de CECPLA localmente avançado atendidos no departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos.

## 2 OBJETIVOS

- a) **Objetivo geral:** Determinar a viabilidade, segurança e a toxicidade da associação de cisplatina semanal concomitante à RTHipo para CECPLA.
  
- b) **Objetivos primários do estudo**
  - i) Determinar a taxa de pacientes que completam, em tempo adequado, a dose programada de RTHipo e QT concomitante.
  - ii) Determinar a taxa de toxicidade aguda da associação de QT concomitante com RTHipo.
  
- c) **Objetivos secundários do estudo**
  - i) Estudar a taxa de resposta ao tratamento.
  - ii) Avaliação dos índices de qualidade de vida durante o tratamento.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Seleção de pacientes

Foram selecionados pacientes portadores de CECPLA que, previamente a participar do estudo, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Descreve-se a seguir os critérios de inclusão e exclusão para participação no estudo:

##### **Critério de inclusão:**

- 1) Diagnóstico histológico confirmado de CECPLA com epicentro localizado na cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe.
- 2) Doença em estágio III ou IV, ressecável ou irresssecável,
- 3) Com indicação de RT e QT concomitante, definido por equipe multidisciplinar de Cabeça e Pescoço;
- 4) Não ter sido submetido à cirurgia para a neoplasia, exceto biópsia;
- 5) Presença de doença mensurável de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1<sup>45</sup>;
- 6) ECOG *performance status* de 0-2(ANEXO A);
- 7) Idade superior a 18 anos;
- 8) Reserva medular adequada indicada por:
  - a) Contagem absoluta de neutrófilos (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$
  - b) Hemoglobina  $\geq 9 \text{ g/dl}$
- 9) Função renal e hepática adequadas:
  - a) Bilirrubina sérica  $\leq 1,5$  vezes o limite superior do normal
  - b) TGO e TGP  $\leq 3$  limite normal,
  - c) Creatinina sérica  $\leq 1,5\text{mg/dl}$
  - d) *Clearance* de creatinina  $\geq 60 \text{ ml/min}$  calculado por Cockcroft-Gault.
- 10) Dosagem do cálcio iônico em nível normal

##### **Critérios de exclusão**

- 1) Radioterapia e/ou quimioterapia recebida previamente a este estudo;

- 2) História prévia de neoplasia, exceto carcinoma *in situ* de colo de útero, carcinoma de pele não-melanoma;
- 3) Gravidez confirmada
- 4) Esclerodermia ou colagenose;
- 5) Doença metastática à distância;
- 6) Uso profilático de G-CSF ou GM-CSF duas semanas prévias ao estudo;
- 7) Doença cardíaca clinicamente significativa:
  - a) Angina instável ou infarto do miocárdio 6 meses prévios à entrada no estudo
  - b) Arritmia ventricular sintomática, ICC classificada como NYHA  $\geq$  II
- 8) Hipercalcemia não controlada;
- 9) Neuropatia periférica > grau 2;
- 10) Paciente com diagnóstico de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.
- 11) Infecção não controlada ou co-morbidade que ao julgamento do investigador seja inapropriada para o estudo;
- 12) História de convulsão não controlada ou desordem de SNC ou psiquiátrica julgada pelo investigador como clinicamente relevante antes da assinatura do consentimento informado;
- 13) História de TMO ou terapia com célula-tronco;

O Questionário de elegibilidade utilizado para a avaliação inicial dos potenciais candidatos ao protocolo HIPO encontra-se descrito no (ANEXO B).

### **3.2 Avaliação dos pacientes**

Os pacientes elegíveis somente foram registrados no estudo após a garantia de que os seguintes requisitos foram estritamente respeitados:

- a) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtida antes de qualquer procedimento específico do estudo ser realizado.
- b) A fase de rastreamento até o início da radioterapia durou no máximo 21 dias (entre a assinatura do TCLE e o início da RT).
- c) História e os seguintes dados do exame físico foram registrados:

- 1) Índice de desempenho: “*Performance status*” ECOG (ANEXO A)
- 2) Sinais vitais
- 3) Idade
- 4) Determinação do epicentro tumoral (sítio primário)
- 5) Determinação do estágio inicial de acordo com o sistema de estadiamento AJCC 7ª edição.
- 6) Descrição de tratamentos já realizados
- 7) Mensuração de todos os tumores diretamente e radiologicamente
- 8) Descrição de todos os sintomas e sinais relacionados à doença de base ou comorbidades, incluindo avaliação da dor
- 9) Confirmação por biópsia do tumor primário nodal
- 10) Solicitação dos seguintes exames laboratoriais:
  - Hemograma e plaquetas;
  - Função hepática e renal;
  - Sódio, Potássio, glicose, cálcio, cálcio iônico, magnésio, creatinina, *clearance* de creatinina, uréia, albumina e proteínas totais;
  - B-HCG para mulheres em idade fértil
  - Coleta de material biológico (sangue, soro, saliva e raspado da mucosa oral)
  - Proteína C Reativa
  - VHS
- 11) Solicitação dos exames radiológicos
  - Tomografia Computadorizada do sítio primário e do pescoço
  - Radiografia de tórax.
  - Tomografia Computadorizada de abdômen em caso de exames de função hepática alterados
- 12) Solicitação de exames endoscópicos
  - Videolaringoscopia
  - Endoscopia Digestiva Alta, conforme disponibilidade.
- 13) Avaliação e liberação odontológica antes da radioterapia
- 14) Avaliação fonoaudiológica;
  - Exame de deglutograma realizado em todos os pacientes

### 15) Avaliação Nutricional

#### (1) Análise de medidas antropométricas:

- (a) Peso (Kg),
- (b) Altura (m),
- (c) Peso habitual (Kg),
- (d) Porcentagem de perda de peso
- (e) IMC (Índice de Massa Corporal)

#### (2) Indicação de terapia nutricional:

- (a)  $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ,
- (b) Perda de peso  $\geq 10\%$  nos últimos 6 meses;
- (c) Aceitação via oral  $< 60\%$  das recomendações nutricionais;
- (d) Tumor inicialmente irressecável
- (e) Relatório Alimentar Das últimas 24 horas. Se ingestão calórica abaixo de 50% de suas necessidades, indicação de via artificial de alimentação.

### 3.3 Registro dos procedimentos

- 1) Após a assinatura do TCLE por cada participante o Núcleo de Apoio ao Pesquisador (NAP) do Hospital de Câncer de Barretos foi imediatamente comunicado para registro oficial de participante no estudo.
- 2) Todos os formulários foram identificados com o número do registro hospitalar do paciente e um número específico de registro no estudo para minimizar riscos de quebra de confidencialidade dos dados do participante do estudo.

### 3.4 Radioterapia

- 1) **Prazo para início da radioterapia:** A RT iniciou-se, no máximo, em até 21 dias após a assinatura do TCLE.
- 2) **Aspectos Técnicos da Radioterapia**
  - a) Os pacientes foram submetidos à RT radioterapia tridimensional, com técnica de

intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) e reforço integrado simultâneo (SIB, do inglês, *Simultaneous Integrated Boost*)

b) Imobilização e Simulação: Descreve-se a seguir os acessórios e as rotinas de simulação de radioterapia para CECCP para os participantes deste protocolo.

i) Máscara termoplástica de 5 pontos para fixação de cabeça e ombro. O tempo de secagem mínimo aceitável foi de 20 minutos.

(1) Extensor de mesa em fibra de carbono para IMRT foi utilizado para todos os casos e “*bolus*” customizado de cera odontológica sobre a máscara, quando necessário, foi usado para garantir cobertura de dose superficial quando o tumor acometia a pele anterior e lateral da cabeça e/ou pescoço do paciente.

c) Pré-simulação:

i) Os pacientes foram posicionados em decúbito ventral no tomógrafo simulador Hi-speed (General Electric<sup>®</sup>), exclusivamente dedicado à RT.

ii) Marcações:

(1) O laser sagital foi alinhado na linha mediana do paciente de modo a passar pelo septo nasal, fúrcula esternal, processo xifóide e cicatriz umbilical. A posição do laser sagital foi marcada na máscara (crânio, nasal e região do mento) e pintada no tórax anterior do paciente, sem tatuagem definitiva.

(2) A posição do laser lateral (altura) foi pintada na máscara (região têmporo-parietal) e lateralmente no tronco, sempre que possível, para minimizar rotação do tronco.

(3) Isocentro de simulação:

(a) Anteriormente: limite superior da cartilagem tireóide ou 1 cm acima da traqueostomia. Obs.: Cânula de traqueostomia metálica foi sempre substituída por cânula Biesalski PVC para minimizar artefatos de imagem e garantia de homogeneidade de dose.

(b) Laterais:  $\frac{1}{2}$  do DAP cervical

OBS: à critério médico o isocentro de simulação foi ligeiramente modificado para pequenos ajustes relacionados à particularidades anatômicas de cada participante.

d) Simulação:

- i) Tomografia computadorizada (TC).
  - (1) 1 tomografia para planejamento inicial do paciente.
  - (2) Tomografias de planejamento adicionais foram realizadas para garantia de adequada cobertura de dose de radiação prescrita sempre que houvesse perda de peso > 10% do peso inicial (antes da RT) ou sempre que qualquer dos SSD (do inglês, *Source to Skin Distance*) modificasse mais que 10mm.
  - (3) Foram realizados, preferencialmente, 2 séries de tomografia:
    - (a) 1ª Sem contraste: para cálculo de dose.
    - (b) 2ª com contraste endovenoso, para delineamento.
    - (c) O escaneamento foi realizado do topo do crânio até 5 cm abaixo das articulações esterno-claviculares.
    - (d) Os cortes tomográficos foram de 3 em 3mm.
    - (e) Fusão de imagem com RNM ou PET-CT foi recomendada, sempre que disponível.
  
- e) Volumes de tratamento: Foram utilizadas as recomendações do ICRU para nomenclatura de volumes alvos<sup>46</sup>:
  - i) *Gross Tumor Volume (GTV)*: Volume da região de tumor primário e linfonodos comprometidos (com doença macroscópica).
    - (1) Os volumes foram definidos com base no exame clínico, endoscópico, imagens (TC, Ressonância Nuclear Magnética (RNM) ou PET-CT.
    - (2) TC/RNM: Linfonodo com mais de 1,0 cm (> 1,0cm) no menor diâmetro ou com centro necrótico foram considerados como GTV
  - ii) *Clinical Target Volume (CTV)*: Incluiu o GTV e todas as áreas com risco em de conter doença microscópica.
    - (1) CTV de alta dose (*CTV<sub>hi</sub>*) - realizou-se uma expansão de 0,5 cm ao redor do GTV<sup>47, 48</sup>.
    - (2) CTV intermediário (*CTV<sub>int</sub>*) - opcional a critério do médico assistente: CTV de dose representado pelo o GTV mais margem expandida de 1,0 cm.
    - (3) CTV de baixa dose (*CTV<sub>low</sub>*) - representa o GTV mais uma margem de 1,0 cm e a região nodal região nodal com risco de conter doença subclínica. Para o

delineamento foi considerado como área nodal eletiva toda área com risco > 5% de conter doença subclínica

- (4) O delineamento da região nodal foi baseado no Atlas do consenso DAHANCA/EORTC/GORTEC/NCIC/RTOG<sup>49</sup>.

iii) *Planning Target Volume (PTV)*:

- (1) Todos os PTVs (*PTV<sub>hi</sub>*, *PTV<sub>int</sub>* e *PTV<sub>low</sub>*) representam uma expansão de 0,5 cm para cada respectivo CTV (*CTV<sub>hi</sub>*, *CTV<sub>int</sub>* e *CTV<sub>low</sub>*) para compensar possível variabilidade randômica do posicionamento do paciente durante o tratamento.
- (2) Edição do *PTV*: Para normalização de dose foram criadas cópias de cada *PTV* para avaliação de dose. Estes novos PTVs foram agrupados como *PTV<sub>evaluation</sub>* e foram individualmente identificados com a respectiva dose de prescrição (*PTV<sub>55Gy</sub>*, *PTV<sub>48Gy</sub>* e *PTV<sub>44Gy</sub>*). Sempre que o médico assistente julgou necessário o *PTV<sub>evaluation</sub>* foi editado. No entanto para fins de dose reportada sempre se utilizou o original, denominado *PTV<sub>report</sub>* (*PTV<sub>hi</sub>*, *PTV<sub>int</sub>* e *PTV<sub>low</sub>*).
- (3) Exceto em caso de infiltração inequívoca da pele, foi realizada subtração de margem interna da pele (*skin crop*) com 0,2 a 0,5cm.

- f) Prescrição de dose - Os seguintes critérios de normalização e prescrição de dose foram seguidos (VIDE ANEXO C):

i) Normalização para cada *PTV*:

- (1)  $V_{95\%} = 100\%$  da dose prescrita.
- (2)  $V_{99\%} \geq 93\%$  da dose prescrita
- (3)  $V_{110} \leq 10-20\%$  do volume do PTV
- (4) Dose máxima ( $D_{m\acute{a}x}$ ) = 115%
- (5)  $D_{m\acute{a}x}$  fora do PTV  $\leq 110\%$

ii) Dose de Prescrição

- (1) *PTV<sub>hi</sub>*: 20 frações de 2,75Gy até dose total de 55Gy

(2) *PTVint*: 20 frações de 2,40Gy até dose total de 48Gy (opcional)

(3) *PTVlow*: 20 frações de 2,20Gy até dose total de 44Gy

- g) Órgão de Risco (*OAR- do inglês, organ at risk*) – Os planejamentos foram otimizados conforme prioridades de dose em OAR definidos pelo médico assistente<sup>46</sup>. As restrições de dose recomendadas estão descritas na ficha dosimétrica utilizada para o planejamento de cada caso (ANEXO C).
- h) Os seguintes órgãos de risco foram delineados em todos os casos, exceto nos casos em que, a critério médico, a estrutura foi intencionalmente omitida.
- i) Medula espinhal:
    - ii) PRV Medula: Medula espinhal + margem de 0,5cm.
      - (1) Durante o processo de otimização do planejamento do IMRT, a medula e a medula PRV sempre tiveram a maior prioridade.
    - iii) Tronco Cerebral:
      - (1) Para PRV: Tronco cerebral mais margem de 0,1cm até 0,3 cm
      - (2) Tronco sempre foi considerado como o segundo na ordem de prioridades durante normalização do plano de IMRT.
    - iv) Quiasma óptico e Nervos ópticos:
      - (1) Para PRV: adicionado margem de 0,3 cm.
    - v) Cócleas:
    - vi) Retinas:
    - vii) Cristalinos:
    - viii) Cérebro:
    - ix) Lábios:
    - x) Cavidade Oral: (2/3 anterior da Língua oral e assoalho da boca, Mucosa da boca e palato).
    - xi) Glândulas Parótidas:
    - xii) Esôfago Cervical: Estrutura tubular do topo da faringe até o início da cavidade torácica.
    - xiii) Laringe glótica e supraglótica: volume triangular que inicia imediatamente abaixo do hióide até a cartilagem cricóide. Sempre incluído a comissura anterior e

aritenóides.

xiv) Mandíbula: Delinear toda a mandíbula até a ATM

(1) Sempre que possível, os pontos quentes no interior da mandíbula foram evitados, exceto em caso de sobreposição com o volume alvo.

xv) Faringe não comprometida: Parede posterior da faringe não envolvida e músculos constritores adjacentes (da borda inferior da placa pterigóidea até a cricofarínge).

(1) Dose reduzida ao máximo possível. As restrições de dose recomendadas na ficha dosimétrica (ANEXO C) serviram como referência para orientação e não como exigência absoluta.

(2) Outros “*Avoidance*”: Todo o volume não incluído no volume alvo e nos OAR.

- i) Planejamento de Radioterapia – *IMRT* - A seqüência de prioridades para normalização durante o planejamento do *IMRT* foi: OAR –Estruturas críticas (1 - Medula espinhal, 2 - Tronco cerebral, 3 - Estruturas ópticas, 4 –Cócleas); Alvos (PTVs) e, em seguida, os outros OARs (Glândula parótida, Laringe/Faringe, Esôfago, Lábios, Cavidade Oral, Mandíbula, Tecidos não especificados fora dos alvos). Todos os PTVs foram editados (*CROP*) A 2mm da pele quando o tumor infiltrava a pele e a 5mm para tumores que não invadiam a pele.

### 3.5 Quimioterapia concomitante

1) Prescrição padrão de quimioterapia: Cisplatina (35mg/m<sup>2</sup>), EV, em uma aplicação semanal, por até 4 ciclos, concomitantes a radioterapia, conforme a tolerância do paciente.

2) Cuidados pré QT:

a. Foi coletada amostra de sangue para realização de hemograma e dosagem de creatinina antes de cada sessão quimioterápica (a janela máxima permitida para a coleta foi de 24h). Antes da infusão de cada sessão de cisplatina, o (a) paciente foi avaliado pela equipe de Oncologia Clínica do Departamento de Cabeça e Pescoço para registro de quaisquer eventos adversos, exame físico,

mensuração da escala de performance status (ECOG 1), avaliação dos resultados dos exames laboratoriais pré-quimioterapia, registro dos dados vitais e registro do peso;

- 3) Dosagens e administração: A cisplatina foi prescrita com a dose de 35 mg/m<sup>2</sup> D1 (EV em 2 horas na bomba de infusão, diluído em solução de 250 ml de SF 0,9% acrescido de 250 ml de manitol 10%), semanalmente, por 4 semanas, administrada concomitante a radioterapia. A hidratação pré-cisplatina foi realizada com 1.000 ml de SF 0,9% infundidos em 1 hora e após o término da cisplatina foi infundido mais 500 ml de SF 0,9%. O intervalo entre cada ciclo foi de no mínimo 7 dias.
- 4) Prevenção da êmese aguda: Todos os pacientes foram medicados com 16 mg de ondansetrona associados a 20 mg de dexametasona, diluídos em 100 ml de SF 0,9% e infundidos em 15 minutos antes da quimioterapia. Prevenção da êmese tardia: Foi prescrito dexametasona 4 mg VO, 2 vezes ao dia (D2-4), associado com ondansetrona com a dose de 8 mg, 3 vezes ao dia (D2-4).
- 5) Omissão/Adiamento da dose semanal de cisplatina.
  - a. Se toxicidade hematológica - A sessão de quimioterapia somente foi administrada após hemograma recente evidenciar reserva medular adequada (exame coletado há menos de 24 horas com plaquetas > 100.000 /mm<sup>3</sup>; neutrófilos > 1.500 / mm<sup>3</sup>; e Hb > 9 g/dl). Em caso de citopenias a sessão foi adiada em 7 (sete) dias, quando novo hemograma foi realizado para se checar possibilidade de se realizar mais um ciclo de QT. Não foi permitido escalonamento ou redução da dose da cisplatina ou substituição por outra medicação devido à toxicidade hematológica.
  - b. Se toxicidade não-hematológica:
    - i. Sempre que mucosite ou dermite de grau 3 foi conformada com base nos critérios do CTCAE v 3.0<sup>50</sup>, a QT foi suspensa por 1 semana ou até a resolução do quadro.
    - ii. A radioterapia e quimioterapia somente foram interrompidas (ambas) nos casos de mucosite ou dermite de grau 4.
    - iii. A quimioterapia também foi suspensa nos casos de neuropatia periférica grau >2, alteração da função renal (*clearance* de creatinina <

50ml/min), qualquer evento adverso grau  $\geq 3$  persistente por mais de 14 dias, episódio de neutropenia febril ou na presença de qualquer evento adverso grau 4 relacionado ao tratamento.

### **3.6 Eventos adversos**

A avaliação de toxicidade aguda e tardia neste estudo foi realizada com base nos critérios de toxicidade *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, nas versões 3 (para mucosite) e 4 para os demais efeitos adversos<sup>50, 51</sup>. Foi optado por utilizar a versão CTCAE 3.0 para avaliação de mucosite pois a versão 4.0 não descreve classificação específica para ser usada também para mucosite induzida por radiação, como ocorre com dermatite.

### **3.7 Controle de qualidade da radioterapia**

- 1) Todos os planos de radioterapia (fichas técnicas e casos clínicos) foram revistos por um outro médico rádio-oncologista até a 5ª fração de radioterapia.
- 2) Todos os planos físicos, cálculos e fichas foram revistos pelo departamento de física médica antes do início do tratamento (dupla checagem)
- 3) Todos os equipamentos de imagem e radioterapia (tomógrafos, aceleradores lineares e colimadores de lâminas) foram regularmente avaliados e calibrados conforme recomendações de controle de qualidade estabelecidas por órgãos reguladores internacionais e nacionais.
- 4) Radiografia de posicionamento (portais) foram realizados diariamente nas primeiras 5 aplicações para investigação de possíveis erros sistemáticos de posicionamento e, subsequentemente, semanalmente.

### **3.8 Cirurgia**

- 1) Esvaziamento cervical de resgate foi considerado para todos os casos com suspeita de doença persistente ou em progressão durante o seguimento clínico e radiológico.
- 2) Todos os casos nos quais foi evidenciado persistência de doença clínica ou radiológica, a

cirurgia de resgate foi considerada em reunião multidisciplinar envolvendo ao menos 2 cirurgiões, rádio oncologistas e oncologistas clínicos.

### **3.9 Outras terapias e patologia**

#### **1) Terapias de suporte clínico ou quimioterapia paliativa**

- a) Pacientes com progressão de doença e sem indicação de cirurgia de resgate foram avaliados para possível tratamento sistêmico.
- b) Hemotransfusões foram recomendadas sempre que necessário (Hemoglobina <9g/dl).
- c) Suporte nutricional com sonda enteral foi realizado em caso de perda ponderal >10% do peso pré tratamento, disfagia de grau 3 ou conforme indicação da equipe de nutricionistas.

### **3.10 Patologia**

- 1) Todos os pacientes foram submetidos à biopsia para confirmação diagnóstica. Os pacientes que já possuíam biopsia realizada em outro serviço tiveram revisados os blocos de parafina e as lâminas para confirmação diagnóstica
- 2) As biópsias de câncer de orofaringe foram também avaliadas para a presença do HPV, por meio da expressão do p16 (CINtec 16 Histology, Ventana) por imuno-histoquímica. A imuno-histoquímica para a expressão da marcação de p16 foi analisada através do sistema automatizado Ventana Benchmark ULTRA/CLASSIC. Resumidamente, lâminas contendo cortes de 4µm foram submetidas a desparafinização (estufa 70°C por 10 minutos). A seguir, a lâmina foi aquecida até 72°C, foi efetuada a recuperação antigênica em tampão Cell conditioning 1 (CC1) à 95°C por 20 minutos. Para detecção da reação imune foram utilizados os sistemas de amplificação por polímero UltraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems) de acordo com as especificações do fabricante. Ao final das reações imunoistoquímicas, foi realizada contra coloração com hematoxilina de Harris (Hematoxilin II, Ventana), durante 4 minutos seguidos da incubação com o reagente Bluing (Ventana) durante 4 minutos, resultando em uma coloração nuclear azulada. Como controle positivo foi utilizado tecido de

adenocarcinoma de colo uterino com marcação para p16. Na sequência, os tecidos receberam uma lavagem com solução de água e detergente para remoção do óleo que será dispensado na superfície das lâminas para evitar dessecação do material. Ao final das reações imunistoquímicas, as lâminas foram retiradas da plataforma e submetidas à desidratação em banhos de etanol 70%, 85% e 100% durante 2 minutos e após a secagem, foi realizada a montagem das lâminas com uma gota de resina sintética Entelan (Merck Millipore, Damstat, Alemanha) e cobertura dos cortes com lamínula de 22x22 mm.

### **3.11 Seguimento dos pacientes**

Descreve-se abaixo os critérios para seguimento dos pacientes após o tratamento:

- 1) Avaliação clínica:
  - a) Semanalmente durante a radioterapia e até 4 semanas após a radioterapia.
  - b) Mensalmente até o 4º mês após radioterapia.
  
- 2) Aplicação do questionário de qualidade de vida:
  - a) Pré-tratamento
  - b) No dia da última fração de radioterapia
  - c) 30 dias após a última fração de radioterapia
  
- 3) Tomografia de pescoço:
  - a) 2º mês após a radioterapia
  - b) 4º mês após a radioterapia
  
- 4) Videolaringoscopia:
  - a) 2º mês após a radioterapia
  - b) 4º mês após a radioterapia
  
- 5) Videofluoroscopia (Deglutograma)
  - a) Pré-tratamento
  - b) 2º mês após a última fração de radioterapia
  
- 6) Avaliação médica adicional:
  - a) A depender de queixas intercorrentes (por exemplo, dor ou sangramento).
  - b) Exames específicos e direcionados foram realizados conforme avaliação médica e

critério clínico.

### **3.12 Análise de resposta tumoral**

A análise da resposta tumoral foi baseada nos critérios do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), versão 1.1<sup>45</sup>. Sempre que disponível, o exame de PET-CT foi considerado para esclarecimento de dúvidas quanto a presença de doença residual. Avaliou-se resposta ao tratamento para o tumor primário (T), para metástases linfonodais (N) quando presentes e chamou-se resposta global à resposta clínica obtida agrupadamente tanto no sítio primário da doença (T) como na metástase nodal (N).

### **3.13 Indicadores de qualidade de vida**

Como objetivo secundário deste estudo todos os pacientes incluídos nos estudos foram submetidos à avaliação dos índices de qualidade de vida relacionadas aos efeitos agudos do tratamento de acordo com os questionários do EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) QLQ – Q30 (ANEXO D) e o QLQ H&N35 do EORTC (ANEXO E). Os questionários foram aplicados antes de o tratamento iniciar, no dia da última fração de radioterapia e 1 mês após a última fração de radioterapia.

### **3.14 Análise estatística**

Este foi um ensaio clínico prospectivo, não-randomizado (*feasibility trial*) que foi projetado para avaliar se a RTHipo concomitante com cisplatina pode ser seguramente realizada aos pacientes portadores de CECCP localmente avançado.

No estudo RTOG 9111, 90 % dos pacientes receberam 2/3 ou mais da quimioterapia proposta e aproximadamente 90% dos pacientes receberam ao menos 95% da dose programada de radioterapia<sup>10</sup>. No estudo RTOG 0522, aproximadamente 20% da população que realizou fracionamento acelerado de radioterapia receberam no máximo 95% da dose radioterapia<sup>52</sup>. Para o desenvolvimento do presente estudo de viabilidade consideramos que o tratamento proposto somente seria considerado completo se todos os 3 requisitos a seguir

fossem respeitados:

- a) O paciente deveria realizar ao menos 3 dos 4 ciclos de quimioterapia;
- b) O paciente deveria receber  $\geq 90\%$  da dose proposta de radioterapia;
- c) O tempo total de tratamento não poderia ser maior do que 35 dias.

Na experiência institucional com QT de indução (CDDP + Taxol) seguido por RTFC e CDDP concomitante à RT, aproximadamente 85% dos pacientes completaram o tratamento concomitante<sup>53</sup>. Deste modo, o protocolo HIPO somente seria considerado viável e seguro se, ao menos,  $\geq 75\%$  dos pacientes completassem o tratamento respeitando os 3 requisitos acima descritos. O tamanho amostral proposto para este estudo foi de 20 pacientes.

Para garantir a segurança dos pacientes do protocolo, o estudo foi subdividido em 3 etapas de recrutamento e ao final de cada uma delas foi realizado análise interina para avaliar se os critérios de segurança haviam sido respeitados até aquele momento. Somente após análise dos resultados obtidos em cada etapa o estudo poderia prosseguir para a etapa subsequente:

**1)Etapa 1:** Foram recrutados inicialmente 5 participantes com doença classificada como irresssecável por equipe multidisciplinar composta por cirurgiões, rádio-oncologistas e oncologistas clínicos. Após a inclusão destes 5 participantes realizou-se a primeira análise de segurança do tratamento. O estudo somente prosseguiria para a próxima etapa se ao menos 3 dos 5 pacientes (60%) recrutados tivessem completado o tratamento (vide Tabela 5).

**2)Etapa 2:** Foram recrutados mais 5 pacientes adicionais. A partir desta etapa não houve restrição quanto ao critério de ressecabilidade da doença, sendo, portanto, permitido a inclusão de casos com intenção de preservação de órgão. Após recrutamento dos 5 pacientes desta etapa, realizou se nova análise interina em conjunto com os 5 pacientes incluídos na etapa 1. Até esta etapa o protocolo HIPO seria considerado aceitável se ao menos 7 dos 10 pacientes incluídos tivessem completado o tratamento (vide Tabela 5).

**3)Etapa 3:** Após confirmação da segurança do protocolo com a inclusão dos 10 primeiros casos, iniciou-se a inclusão do restante da amostra (10 novos casos). Para que o protocolo HIPO fosse considerado seguro, seria esperado que ao menos 15 dos 20 pacientes incluídos completassem o tratamento em tempo adequado, conforme proposto (vide tabela 5).

Adicionalmente, como critério de segurança complementar, o estudo foi monitorado quanto às taxas de toxicidade severa aguda, em especial toxicidade não-hematológica graus 4 e 5 (morte decorrente do tratamento). No estudo RTOG 0522 a taxa de toxicidade aguda grau 4 e 5 foi de 9 % e 0,8% respectivamente <sup>52</sup>. No estudo RTOG 9501 a taxa de toxicidade grau 4 para o grupo que recebeu quimioterapia concomitante à radioterapia foi de 13%<sup>54</sup>. Para o presente estudo foi estimado que até 15% dos pacientes pudessem apresentar dermite ou mucosite de grau 4. Deste modo definiu-se que a taxa de toxicidade mucosa e cutânea de grau 4 seria considerada inaceitável se ocorresse em > 25% da população do estudo (5/20 pacientes). Para monitoramento desta variável foram propostas 3 análises interinas adicionais durante o seguimento do paciente (Tabela 3). Se em algum momento do protocolo os seguintes limites fossem superados, o estudo deveria ser temporariamente interrompido e os dados deveriam ser discutidos em equipe multidisciplinar, entre cirurgiões, oncologistas clínicos e rádio-oncologistas, para decisão de se prosseguir ou não para a etapa seguinte:

**Tabela 3** - Limites de toxicidade não -hematológicas aceitáveis conforme etapa recrutamento do protocolo.

	<b>Número de eventos Grau 4 aceitáveis</b>	<b>Total de pacientes incluídos (%)</b>
<b>ETAPA 1</b>	<b>≤2</b>	<b>5 (≤40%)</b>
<b>ETAPA02</b>	<b>≤3</b>	<b>10 (≤30%)</b>
<b>ETAPAS 3</b>	<b>≤5</b>	<b>20(≤25%)</b>

A toxicidade e segurança foram classificadas em duas categorias (ocorrência/ não ocorrência). Para cada uma foram associadas as características clínicas e demográficas através do teste de Qui-quadrado (ou Teste Exato de Fisher).

### **3.15 Considerações éticas**

A condução deste protocolo respeitou todos os princípios da declaração de Helsinki da boa prática clínica. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da fundação Pio XII (CAAE32147014.4.0000.5437) (ANEXO F). Todos os pacientes assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo.

## 4 RESULTADOS

### 1) Características dos pacientes

Entre janeiro de 2015 até setembro de 2016 foram recrutados 20 participantes elegíveis para o protocolo HIPO. Dois pacientes inicialmente elegíveis para o tratamento foram excluídos devido à quebra de equipamento (acelerador linear) e o tratamento precisou ser completado com a técnica conformada tridimensional (3D) para a segurança dos pacientes. O fluxo de pacientes no protocolo está apresentado no gráfico CONSORT. Com idade mediana de 53 anos (variando de 42 a 69 anos), a maioria dos pacientes era do sexo masculino (80%), possuíam doença em estágio IV (75%), apresentavam *performance status* ECOG 1 (70%) e tiveram a doença classificada como irresssecável (60%). Apenas 01 paciente não apresentava alguma história de tabagismo. Câncer de orofaringe foi o sítio de doença mais frequente (50%) seguido por laringe (30%) e hipofaringe (20%). Nenhum paciente possuía imunopositividade de p16 no teste de imunohistoquímica, portanto não houve nenhum caso de CECCP induzido pelo HPV. As características dos pacientes estão descritas na Tabela 4.

**Tabela 4** - Características dos 20 pacientes participantes do estudo HIPO.

Idade Mediana		53 anos (42-69 anos)
		Número de pacientes (%)
<b>Sexo</b>		
	<b>Masculino</b>	16 (80)
	<b>Feminino</b>	4 (20)
<b>Localização</b>		
	<b>Orofaringe</b>	10 (50)
	<b>Laringe</b>	6 (30)
	<b>Hipofaringe</b>	4 (20)
<b>Performance Status (ECOG)</b>		
	<b>0</b>	4 (20)
	<b>1</b>	14 (70)
	<b>2</b>	2 (10)

continua na próxima página...

**Tabela 4 (continuação)** - Características dos 20 pacientes participantes do estudo HIPO.

<b>Estádio</b>		
	III	5 (25)
	IV	15 (75)
<b>Tumor (T)</b>		
	T1	1 (05)
	T2	3 (15)
<b>Idade Mediana</b>		53 anos (42-69 anos)
		<b>Número de pacientes (%)</b>
	T3	8 (40)
	T4	8 (40)
<b>Linfonodo (N)</b>		
	N0	5 (25)
	N1	0 (00)
	N2	11 (55)
	N3	4 (20)
<b>Ressecabilidade</b>		
	Ressecável	8 (40)
	Irressecável	12 (60)
<b>Tabagismo</b>		
	Tabagista	11
	Ex tabagista	8
	Nunca fumou	1

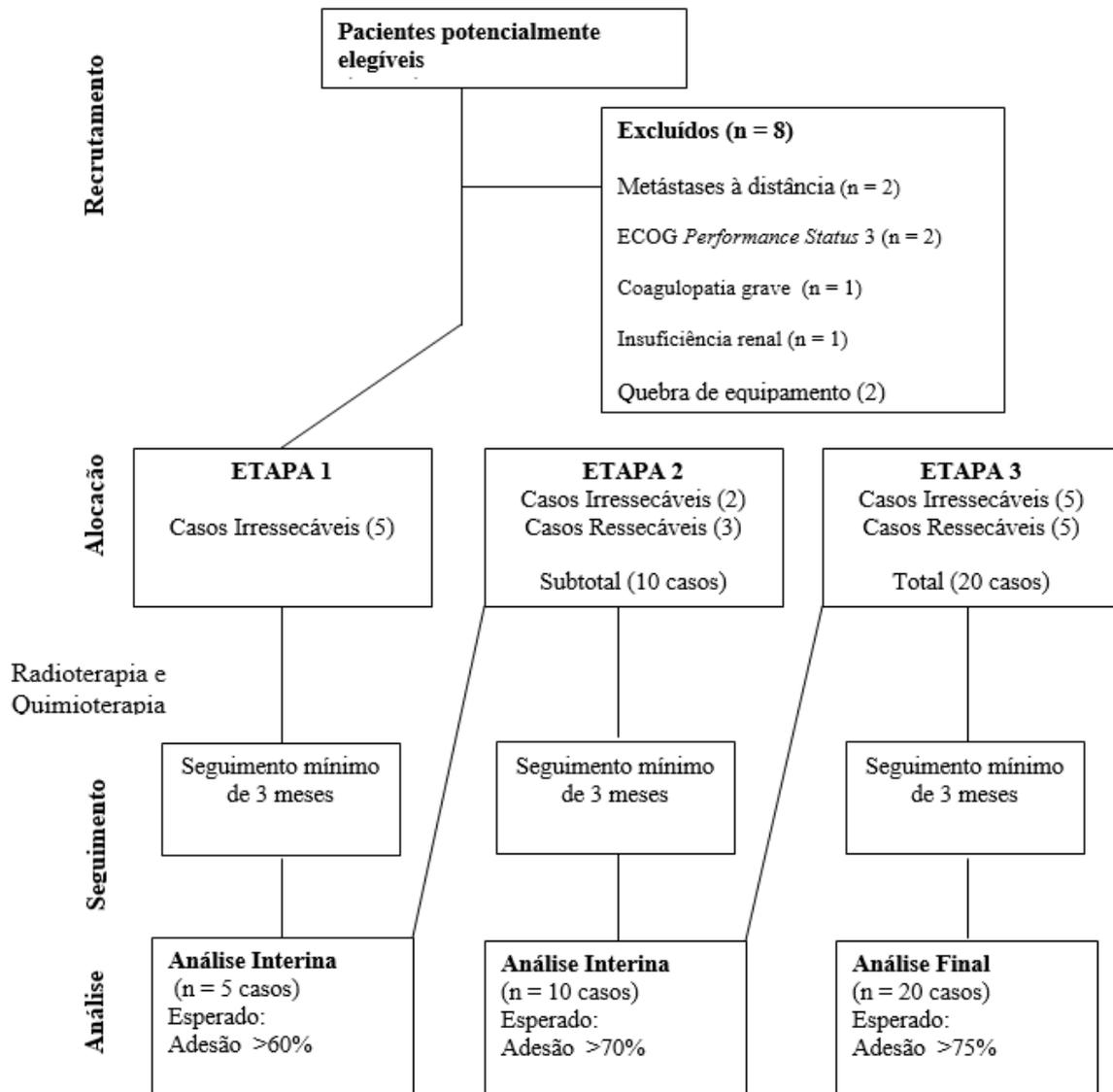


Figura 1 - Diagrama CONSORT demonstrando o fluxo de participantes durante todas as etapas do estudo HIPO.

## 2) Segurança e Viabilidade

Conforme previamente estabelecido no protocolo (seção 15), o recrutamento dos participantes do estudo ocorreu em 3 etapas, como descrito a seguir:

Na etapa 1 selecionou-se 5 participantes iniciais cuja doença havia sido classificada, por equipe multidisciplinar, como irressecável. O estudo somente prosseguiria para a etapa 2 se ao menos 3 participantes, entre os 5 recrutados, completassem o tratamento conforme critérios de segurança previamente estabelecidos pelo estudo (Tabela 5). Somente após 30 dias do término do tratamento dos 5 primeiros realizou-se a primeira análise de segurança

(análise interina). O resultado da etapa 1 está descrito na tabela 5. Em resumo, todos os pacientes receberam a dose aceitável de QT (3 de 4 ciclo ) o tratamento foi feito em tempo adequado. Adicionalmente, não houve nenhuma toxicidade cutânea e mucosa de grau 4.

O estudo prosseguiu à etapa 2 com o recrutamento de mais 5 pacientes. A partir desta etapa não houve mais restrição quanto à ressecabilidade da doença. Após a inclusão do último paciente desta etapa procedeu-se a 2ª análise de segurança e toxicidade, que incluiu todos os 10 pacientes tratados até aquele momento. Ao final da etapa 2 evidenciou-se que todos os pacientes receberam a dose total da RT, 9 pacientes dos 10 estudados haviam recebido  $\frac{3}{4}$  de ciclos de CDDP e o tratamento havia sido completado sem atrasos. Nenhum paciente apresentou mucosite ou dermite grau 4.

Na etapa 3 foram recrutados os últimos 10 pacientes, até um total de 20 participantes do estudo. Com seguimento mínimo de até 4 meses para após o fim do tratamento, o protocolo de tratamento foi considerado seguro e viável para a população estudada. A tabela 5 detalha o resultado obtido em cada critério de viabilidade e segurança estabelecido. Dezenove pacientes (95%) receberam o tratamento conforme proposto. A duração mediana do tratamento foi de 29 dias (variando de 27 a 34 dias) e nenhum caso de mucosite ou dermite de grau 4 foi evidenciada. Os resultados obtidos, superiores ao projetado ( $\geq 75\%$ ), confirmaram a segurança e a viabilidade do protocolo HIPO para a população estudada.

**Tabela 5** - Critérios de segurança e tolerância do protocolo HIPO. Resultados estratificados de acordo com a recomendação por tratamento e para a população.

ETAPA 01 (05 casos irressecáveis)	Por tratamento		Para a população	
	Recomendado	Obtido - Mediana (variação)	Aceitável (%)	Obtido (%)
Dose de Radioterapia - IMRT 55Gy (>90% da dose)	50-55Gy	55 Gy (55)		
Dose de Quimioterapia - CDDP ( $\geq 105\text{mg}/\text{m}^2$ )	105-140mg/m <sup>2</sup>	140 (105-140)	> 60%	100%
Duração da radioterapia ( $\leq 35$ dias)	$\leq 35$ dias	29 (29-32)		

continua na próxima página...

**Tabela 5 (continuação)** - Critérios de segurança e tolerância do protocolo HIPO. Resultados estratificados de acordo com a recomendação por tratamento e para a população

ETAPA 02 (+ 5 casos até total de 10 casos)	Recomendado	Obtido - Mediana (variação)	Aceitável (%)	Obtido (%)
Radioterapia - IMRT 55Gy (>90% da dose)	50-55Gy	55 (55)		
Quimioterapia - CDDP ( $\geq 105\text{mg/m}^2$ )	105-140mg/m <sup>2</sup>	140 (70-140)	> 70%	90%
Duração da radioterapia ( $\leq 35$ dias)	$\leq 35$ dias	29 (27 - 34)		
		<b>Por tratamento</b>	<b>Para a população</b>	
ETAPAS 03 (+ 10 casos até total de 20 casos)	Recomendado	Obtido - Mediana (variação)	Aceitável (%)	Obtido (%)
Radioterapia - IMRT 55Gy (>90% da dose)	50-55Gy	55 (55)		
Quimioterapia - CDDP ( $\geq 105\text{mg/m}^2$ )	105-140mg/m <sup>2</sup>	122 (70 -140)	> 75%	95%
Duração da radioterapia ( $\leq 35$ dias)	$\leq 35$ dias	29 (27-34)		

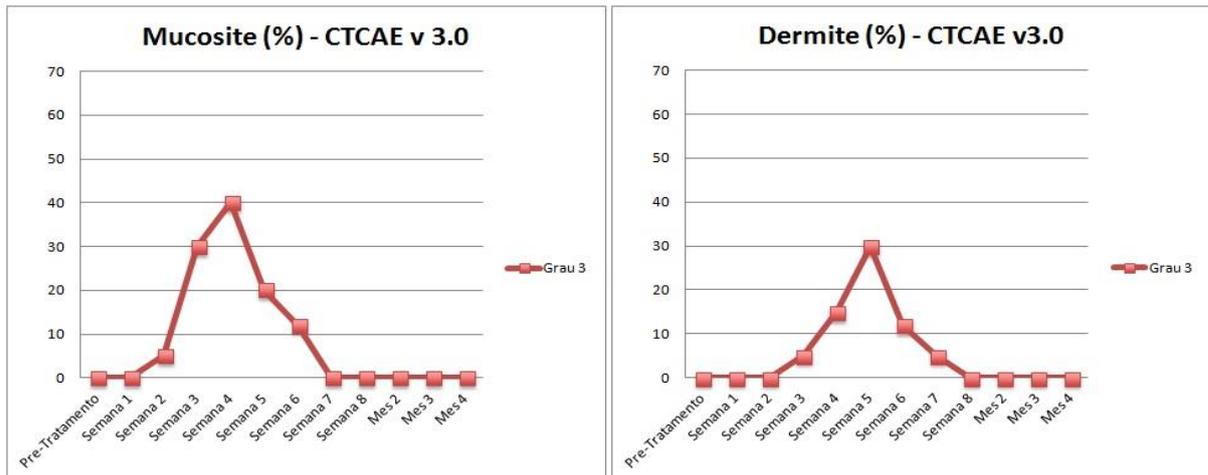
### 3) Toxicidade

Durante a execução do estudo os pacientes foram avaliados semanalmente durante o tratamento e até o primeiro mês após, quando as avaliações médicas começaram a ser mensais. Apenas 1 paciente apresentou toxicidade não hematológica de grau 4 (fadiga) e 1 paciente apresentou toxicidade hematológica de grau 4 (linfopenia). A tabela 6 descreve as principais toxidades agudas apresentadas pelos pacientes durante o estudo. Não houve nenhuma morte relacionada ao tratamento.

**Tabela 6** – Toxicidade aguda da associação de RTHipo e quimioterapia concomitante para o tratamento de CECPLA. De acordo com os critérios do CTCAE.

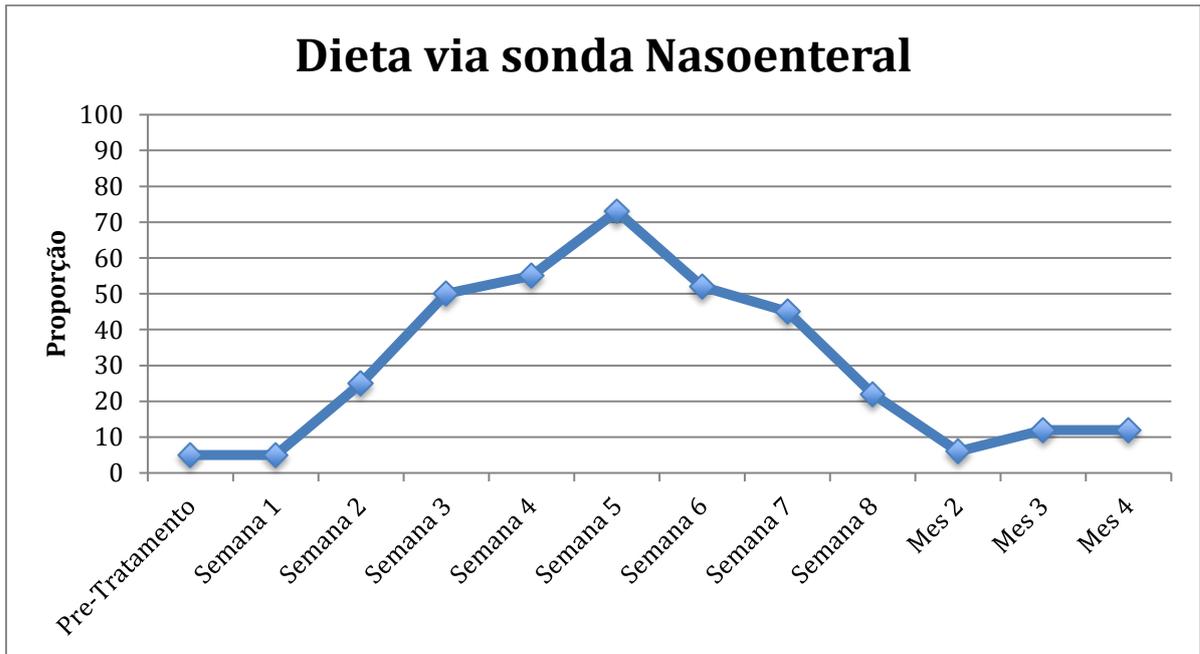
<b>Evento Adverso Agudo</b>	<b>Grau 1/2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Hematológico</b>			
Anemia	7 (35)	0	0
Linfopenia	7 (35)	3 (15)	1 (5)
Plaquetopenia	1 (5)	0	0
<b>Evento Adverso Agudo</b>			
	<b>Grau 1/2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
Neutropenia	5 (25)	1 (5)	0
Neutropenia Febril	0	1(5)	0
<b>Não-Hematológico</b>			
Dermite	19 (95)	6 (30)	0
Mucosite	15 (75)	8 (40)	0
Elevação da creatinina	1 (5)	0	0

Devido a freqüência de consultas médicas durante e após o tratamento, foi possível monitorar cuidadosamente a evolução da toxicidade aguda e descrever detalhadamente o perfil temporal de aparecimento, intensidade e sua duração. Mucosite aguda de grau 3 foi evidenciada em 40% dos casos e foi mais incidente na última semana de tratamento, com resolução espontânea e completa em até 1 mês após o tratamento (Figura 2). Dermite grau 3 ocorreu em 30% dos pacientes e a maior incidência se deu após o tratamento já ter terminado (semana 5), com resolução completa até a 8ª semana (Figura 2).



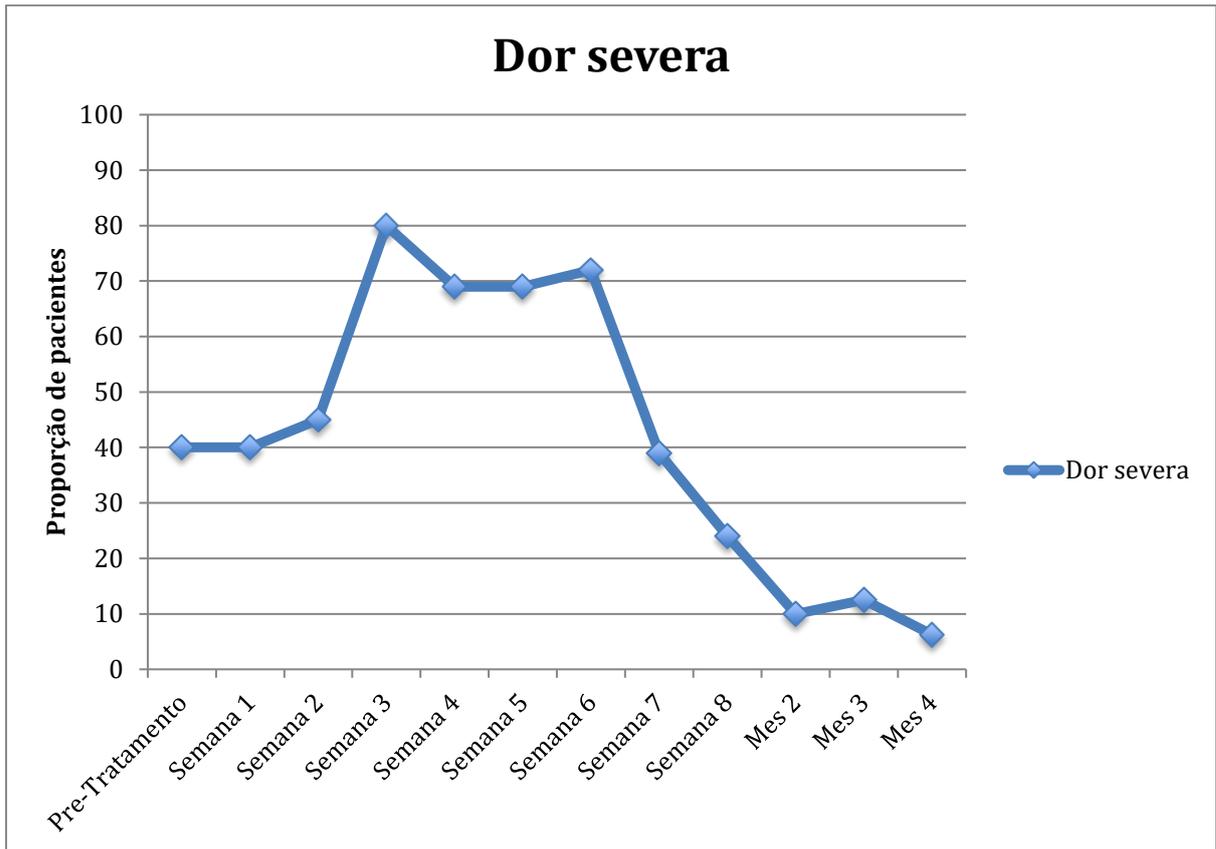
**Figura 2** - Evolução da taxa de mucosite e dermite aguda durante e até 4 meses após o tratamento no protocolo HIPO.

Após o início do tratamento, além da avaliação médica, os pacientes foram também acompanhados pelas equipes de fonoaudiologia, odontologia e de nutrição. O monitoramento cuidadoso do estado nutricional, da capacidade de deglutição, do grau de mucosite e dor (odinofagia) permitiram, quando necessária, a rápida recomendação de suplementação dietética via sonda enteral. Preventivamente, antes de o tratamento iniciar, todos os pacientes com dieta por via oral haviam sido advertidos sobre a potencial necessidade de suplementação dietética por sonda enteral. A utilização de sonda nasoenteral (SNE) foi recomendada para todos os pacientes que evoluíram com disfagia grau 3 (CTCAE v.4.0) ou quando houve redução ponderal maior que 10%. Nenhum paciente recusou a introdução de dieta via SNE quando recomendado pela equipe multidisciplinar de cabeça & pescoço. A maioria dos pacientes (75%) necessitou utilizar SNE ao longo do tratamento. A taxa de disfagia grau 3 começou a aumentar após a segunda semana de tratamento e atingiu o pico de ocorrência 1 semana após o tratamento ter terminado. Após 1 mês do término do tratamento, apenas 4 pacientes necessitavam de SNE e ao final de 4 meses apenas 2, entre 16 pacientes (12,5%) pacientes continuavam a usar a sonda enteral por disfagia (Figura 3).



**Figura 3** - Evolução da taxa de disfagia grau 3 durante e até 4 meses após o tratamento no protocolo HIPO.

Antes de o tratamento iniciar, 8 pacientes (40%) apresentavam dor severa (grau 3), em uso de opióides, (Figura 4). Ao longo do tratamento a taxa de pacientes com dor severa apresentou aumento importante. Na semana 3 a maioria dos pacientes (80%) apresentavam dor de grau 3, no entanto esta taxa começou então a reduzir expressivamente até que, após 4 meses do fim do tratamento, apenas 1 paciente necessitava de analgésicos para controle de dor.



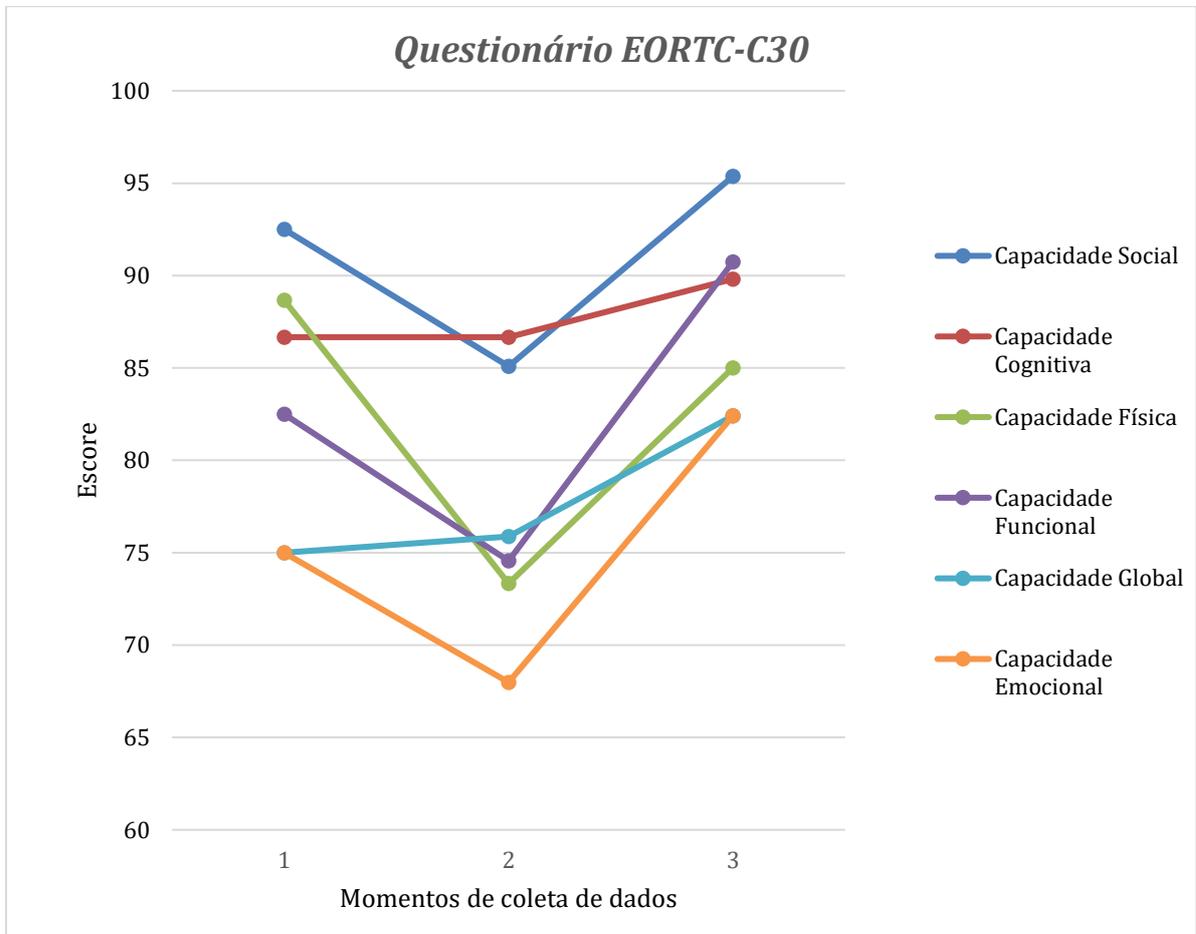
**Figura 4** - Evolução da taxa de dor de forte intensidade (grau 3), com necessidade de uso de opióide

#### 4) Qualidade de Vida

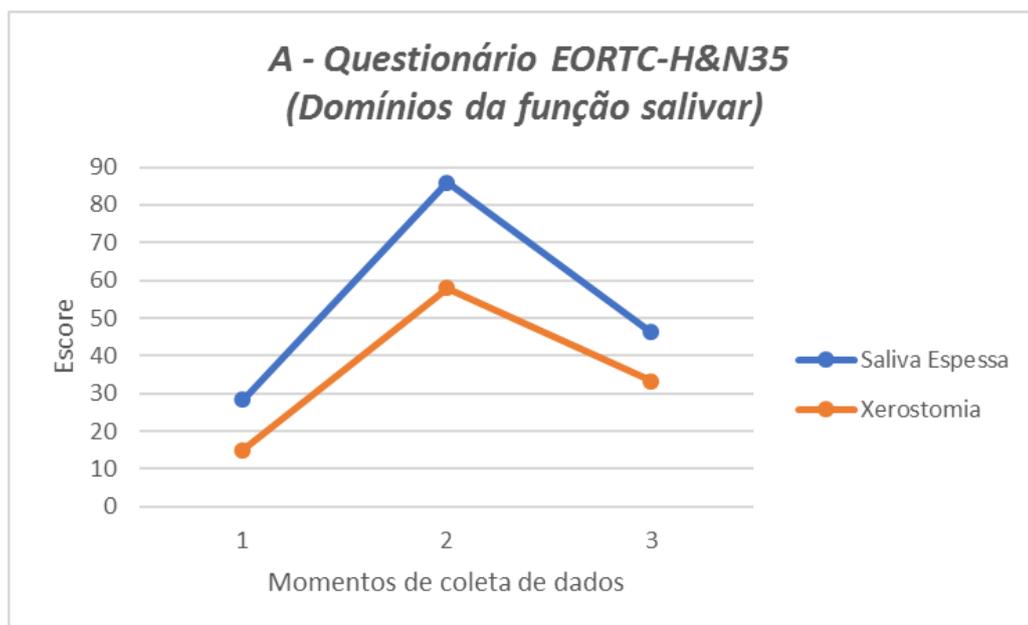
Como objetivo de se estudar o impacto do protocolo Hipo na qualidade de vida dos pacientes, foram aplicados os questionários de qualidade de vida EORTC C30 e EORTC H&N35 em 3 momentos distintos para cada paciente: antes do tratamento, ao término do tratamento e 1 mês após o tratamento terminar. No questionário EORTC - C30 quanto maior o valor do domínio melhor será avaliada a qualidade de vida para aquele domínio. Diferentemente, no questionário específico de sintomas (H&N 35), quanto maior o valor encontrado, pior é avaliada a qualidade de vida para aquele domínio específico. A figura 5 descreve a evolução dos principais domínios de qualidade de vida do questionário EORTC C30. Como esperado, houve um declínio dos principais domínios de qualidade de vida ao término do tratamento, com subsequente recuperação, clinicamente significativa, ao fim do 1º mês após o tratamento.

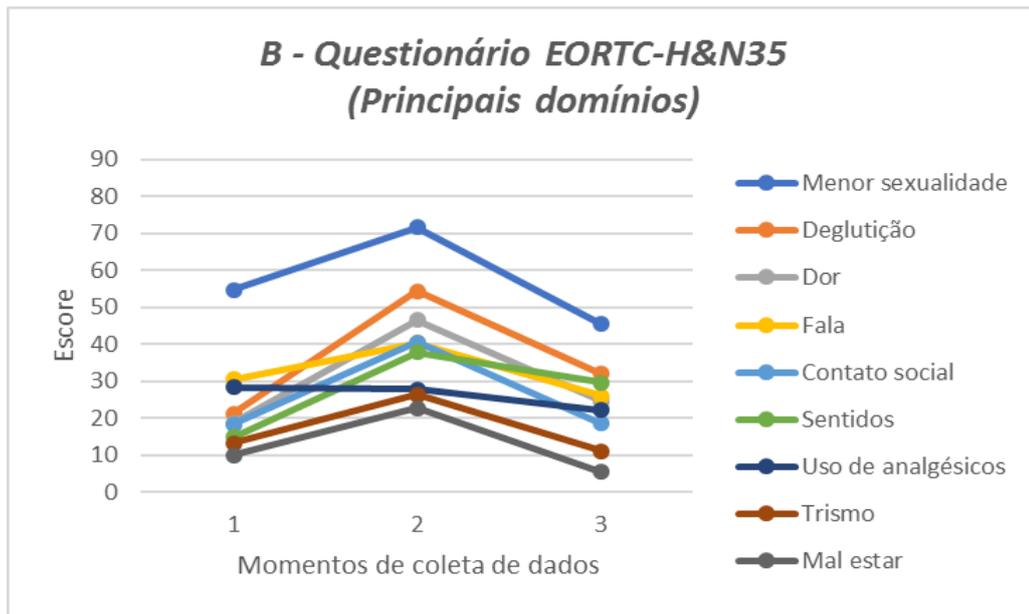
O questionário EORTC H&N 35 foi aplicado juntamente com o Questionário C30. Conforme apresentado na figura 6, ao fim do tratamento os domínios apresentaram aumento

cl clinicamente significativo (piora dos sintomas). No entanto, com exceção do sintoma de xerostomia e de saliva espessa (Figura 6 a), houve recuperação também clinicamente significativa dos principais domínios, incluindo da função sexual (Figura 6 b)



**Figura 5** - Evolução dos indicadores de qualidade de vida pelo questionário EORTC-C30 conforme 3 momentos: 1 - antes do tratamento; 2 - fim do tratamento; 3 - 1 mês após o tratamento).





**Figura 6** - Evolução dos indicadores de qualidade de vida pelo questionário EORTC-H&N35 conforme 3 momentos: 1 - antes do tratamento; 2 - fim do tratamento; 3 - 1 mês após o tratamento). **Figura 6 A** – Domínio da função salivar; **Figura 6 B** – Principais domínios

## 5) Resposta ao tratamento e sobrevivência

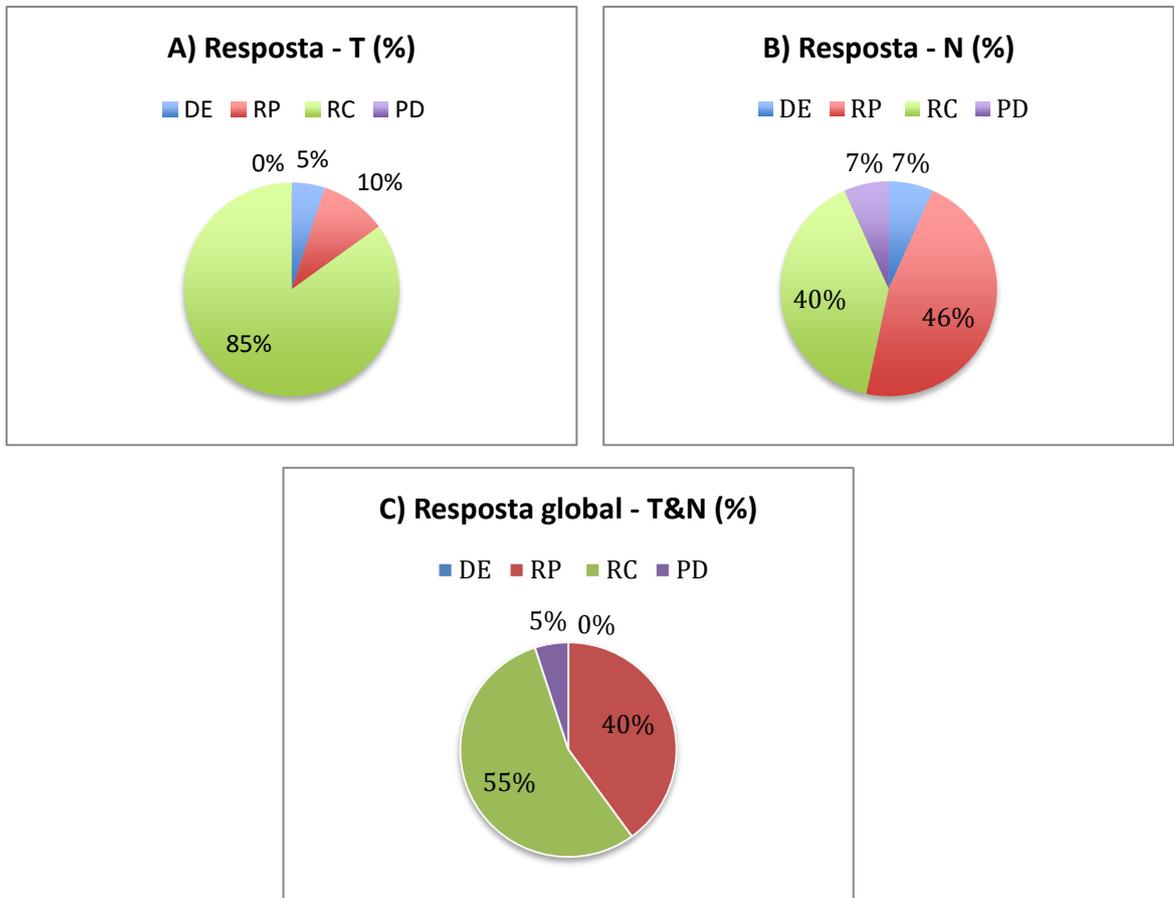
A resposta ao tratamento foi avaliada com base nos critérios do RECIST v1.1<sup>45</sup>. Conforme descrito na seção 14 deste documento, a resposta ao tratamento foi classificada como resposta no tumor primário (T), linfonodos (N) e resposta global agrupada (T&N). Optou-se por realizar avaliação de resposta ao tratamento após 8 e após 16 semanas após o tratamento. A decisão de se realizar exames em 2 momentos foi tomada por não se conhecer ao certo se 8 semanas seriam suficientes para análise de resposta no contexto de RTHipo. A taxa final de resposta, após 16 semanas, é apresentada na figura 7.

Após 8 semanas, 19 pacientes (95%) haviam obtido alguma resposta ao tratamento em sítio do tumor primário (T) e este índice se manteve após 16 semanas. No entanto, na 8ª semana 55% apresentavam resposta completa (RC) em T e, na 16ª semana, a taxa de RC foi de 85% (Figura 7A). Entre os 15 pacientes que possuíam comprometimento linfonodal ao estadiamento, evidenciou-se que 13 pacientes (87%) apresentaram alguma resposta na 8ª semana, sendo 2 casos de RC (13%). Após 16 semanas, contudo, a taxa de resposta completa nodal foi de 40% (Figura 7B).

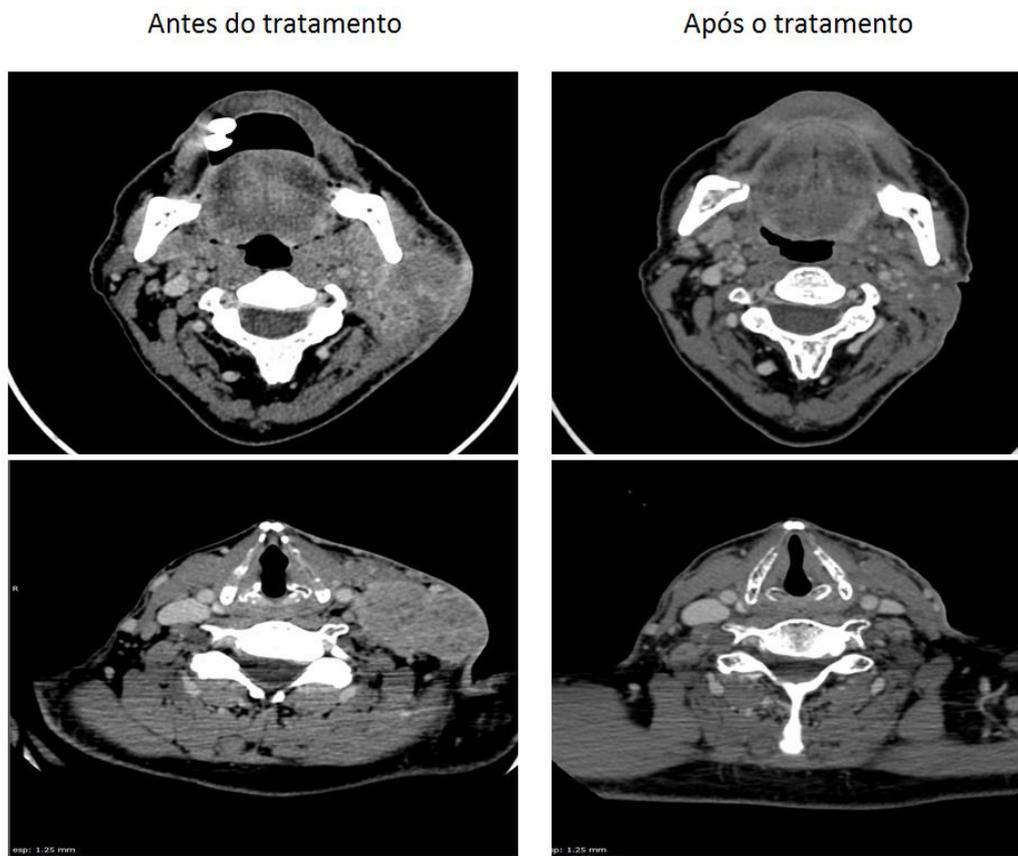
A taxa global de resposta completa global (T&N) foi de 55% (Figura 7C). Na avaliação até 4

meses a taxa de resposta completa global (T&N) foi de 87% para os pacientes com doença ressecável e de 38% para os pacientes com doença irressecável ao diagnóstico.

A figura 8 apresenta as imagens tomográficas antes e 8 semanas após o tratamento de um paciente do presente estudo. Trata-se de um caso de câncer de orofaringe em estágio T1N3M0.



**Figura 7** - Taxa de resposta tumoral conforme os critérios RECIST v1.1. DE- Doença estável; RP - resposta parcial; RC - resposta completa e PD - progressão. **Figura 7 A**: Resposta no tumor primário (T); **Figura 7 B**: Resposta linfonodal (N); **Figura 7 C**: Resposta Global em T& N.



**Figura 8** -Imagens tomográficas, antes e 8 semanas após a radioterapia hipofracionada e quimioterapia concomitante, de um paciente portador de carcinoma de cabeça e pescoço em estágio T1N3M0.

## 5 DISCUSSÃO

O câncer de cabeça e pescoço é uma doença altamente incidente em nosso meio, representando a segunda neoplasia em ordem de frequência nos homens brasileiros<sup>3</sup>. Em geral o CECPLA tem comportamento muito agressivo, afetando significativamente a vida dos pacientes e também influenciando significativamente na vida de familiares próximos. Estima-se que a sobrevida global em 5anos seja de 30 a 35%. As opções de tratamento disponíveis para o CECPLA também são, em geral, agressivas. A cirurgia é a principal opção de tratamento curativo, em especial para câncer de cavidade oral, no entanto nem sempre pode ser realizada devido a impossibilidade de ressecção do tumor ou por incapacidade do paciente tolerar cirurgias de grande porte, por vezes mutiladoras. Os pacientes submetidos a cirurgia também necessitarão de RT adjuvante<sup>54</sup>. A RTFC, preferencialmente com QT concomitante, é o tratamento recomendado quando a cirurgia não é indicada ou recusada pelo paciente. Exceto para câncer de cavidade oral quando a cirurgia é sempre a primeira opção, o tratamento com RT e QT concomitante é estabelecido como opção de tratamento conservador, ou seja, quando se têm a intenção de preservação de órgãos<sup>10</sup>. Ressalta-se que a tentativa de preservação de órgãos somente deve ser considerada no contexto multidisciplinar, quando uma equipe de cirurgia de cabeça e pescoço experiente está acessível para realizar cirurgia de resgate, se necessário.

Apesar de todo desenvolvimento científico e tecnológico da RT nas últimas décadas, muitos pacientes apresentarão falha local e regional após o tratamento<sup>8, 9</sup>. Explorando o conhecimento radiobiológico dos tumores e dos tecidos normais, várias alternativas de fracionamento alterado de RT vêm sendo estudadas, em especial para o tratamento do CECPLA. Entende-se por fracionamento alterado de RT todo o tratamento que não se limita a 5 aplicações de RT (fração) nos 5 dias úteis da semana e com uma única fração diária de 1,8 a 2,0Gy. Inúmeros ensaios clínicos estudaram o impacto do fracionamento alterado de RT em relação à RTFC e demonstraram benefício de controle local, regional e de sobrevida global, em especial para a radioterapia hiperfracionada (quando se realiza mais de 1 fração por dia) e para a técnica de “boost” concomitante (quando somente na fase de reforço de dose é realizada mais de uma fração por dia). Entretanto, ao se explorar o conhecimento radiobiológico, evidencia-se que a repopulação acelerada tumoral é um dos fatores mais

importantes para o controle da doença com RT. EM CECPLA estima-se que a repopulação acelerada inicia-se ao redor de 20 dias em CECPLA. Neste sentido, sugere-se que o esquema de RT que se inicia e se conclui em até 4 semanas seja ideal para manter a taxa de crescimento tumoral no menor nível possível durante o tratamento<sup>22</sup>. Três esquemas de fracionamento bem descritos que possuem tempo de tratamento mais curto são apresentados na tabela 2. Nota-se que estes regimes hipofracionados de RT são também classificados como RT acelerada<sup>14, 32, 33</sup>. Acelerada porque a RT é concluída mais rapidamente que as 7 semanas da RTFC e hipofracionada pois a dose por fração é maior que 2,2 Gy. Embora estes três regimes tenham sido bem explorados no Canadá e países do Reino Unido, não existe até o momento estudos publicados comparando estes esquemas de RTHipo com a RTFC para o tratamento de CECPLA. Adicionalmente, sempre houve grande preocupação em não se utilizar o hipofracionamento como opção curativa de tratamento devido ao receio de maiores índices de efeitos adversos severos, em especial quando se utilizava técnicas de RT mais simples (RT convencional). No entanto, os avanços tecnológicos e a melhor experiência clínica têm mudado este paradigma. Atualmente existem inúmeros ensaios clínicos que demonstraram a equivalência ou até a superioridade da RTHipo para o tratamento curativo de vários tipos de câncer<sup>28, 29, 31</sup>. O esquema de RTHipo de Edimburgo (tabela 2) já é utilizado há mais de 40 anos no Reino Unido, e com base em modelos radiobiológicos parece respeitar as principais características de um fracionamento ideal para o tratamento de CECCP<sup>14, 15, 25</sup>.

Muitos ensaios clínicos randomizados de fase 3 demonstraram que a associação de QT à RT aumenta o controle de doença, e como demonstrado na metanálise de Pignon e col., impacta significativamente na sobrevida global, em especial quando a associação de cisplatina é realizada concomitante à RT<sup>8, 9</sup>. No entanto, o papel da QT no contexto de fracionamento alterado, em especial a RTHipo, não está totalmente estabelecido<sup>6, 41</sup>. Embora existam alguns estudos que utilizaram diferentes esquemas de QT com a RTHipo, não há descrição na literatura da associação de RTHipo, conforme esquema de Edimburgo, e cisplatina.

Adicionalmente, ressalta-se que dose recomendada de cisplatina concomitante à RTFC é de 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias por 3 ciclos. Em nosso meio, contudo, a associação de RT e CDDP em dose plena parece não ser uma alternativa aceitável para pacientes com doença irressecável<sup>55</sup>. Embora seja controverso, doses alternativas de CDDP concomitante à RT são

consideradas, em especial no contexto de fracionamento acelerado<sup>56-58</sup>.

O protocolo HIPO foi desenvolvido, então, com o objetivo de se avaliar a viabilidade e a segurança da associação de RTHipo (55Gy em 20 frações de 2.75Gy) com 4 ciclos semanais de CDDP concomitante. Os pacientes foram selecionados prospectivamente entre janeiro de 2015 a setembro de 2016 para participar de 3 etapas consecutivas de recrutamento. Os requisitos mínimos e critérios para se concluir que cada tratamento foi completado com dose e tempo adequados estão descritos na tabela 5. As três etapas foram elaboradas para que fossem realizadas análises interinas de segurança ao longo do processo de inclusão de pacientes. A taxa de aderência aos protocolos de tratamento (*compliance*) é fator essencial para que se discuta a sua implementação na rotina assistencial de CECPLA, uma vez que, mesmo resultados de estudos controlados de RT e QT concomitante podem não ser facilmente reproduzidos para pacientes de regiões menos desenvolvidas economicamente<sup>10, 52, 53, 55</sup>. Como demonstrado na tabela 5, dezenove dos 20 participantes (95%) do protocolo HIPO completaram o tratamento com dose de RT e QT prescritas em tempo adequado. Com base na nossa experiência institucional em tratamento combinado radical, esperava-se que entre 75-85% dos pacientes completassem o tratamento como proposto<sup>53</sup>. Descrevendo individualmente cada critério, todos os pacientes receberam a dose integral de RT e apenas 1 paciente recebeu menos de 3 ciclos de QT. Nenhum paciente teve atraso significativo para concluir o tratamento e o tempo mediano para completar a radioterapia foi de 29 dias. Os resultados sugerem fortemente a segurança do protocolo HIPO conforme os critérios estabelecidos (Tabela 5). Ressalta-se que a maioria dos pacientes possuíam doença avançada, em estágio IV (75%) e irrissecável (60%) e somente 01 paciente apresentava *performance status* ECOG 0 e todos casos eram de doença de alto risco, ou seja, doença não relacionada ao HPV

Embora a associação de RT e QT seja considerada um padrão de tratamento para CECCP localmente avançado, o efeito sensibilizante da QT sobre o tecido irradiado está associado à intensificação dos efeitos adversos, em especial a mucosite, odinofagia, disfagia e dermite<sup>10</sup>. A RT acelerada, isoladamente, também está associada à piora dos efeitos adversos em relação à RTFC<sup>16-19</sup>. Os estudos que testaram a associação de fracionamento alterado de RT com QT concomitante também demonstraram que a combinação de tratamentos intensifica também os efeitos adversos na mucosa normal<sup>6, 52</sup>. Deste modo esperava-se que o protocolo

HIPO pudesse apresentar elevados índices de toxicidade aguda, deste modo, se a taxa de mucosite e dermite de grau 4 fosse > que 15% o protocolo seria considerado como muito tóxico. O estudo, entretanto, revelou taxas aceitáveis de efeitos adversos agudos para a amostra estudada e nenhum paciente experimentou toxicidade cutânea e mucosa de grau 4. Mucosite e dermite grau 3 ocorreram em 40% e 30% dos pacientes, respectivamente (Tabela 6).

Em 2 protocolos do RTOG (9003 e 0129) com fracionamento alterado de RT, a taxa de dependência de SNE enteral para alimentação variou de 12% até 14% em 1 ano<sup>6, 16</sup>. Em uma série retrospectiva descreveu-se os resultados tardios de 2315 pacientes submetidos à RT com IMRT. Neste estudo o uso de sonda enteral foi necessário em 63% dos pacientes durante o tratamento e aproximadamente 10% dos pacientes com doença avançada mantiveram dependência tardia à nutrição enteral (gastrostomia). No presente estudo, 15 pacientes (75%) necessitaram de SNE durante o tratamento e a maior taxa de uso ocorreu após o tratamento já haver terminado (5 semanas), conforme apresentado na figura 3. Após 4 meses, no entanto, a maioria dos pacientes já se alimentavam por via oral exclusiva. Embora até o momento os dados não sejam diferentes do que é evidenciado na literatura, a disfagia pode ser uma sequela tardia e será necessário, conseqüentemente, maior seguimento desta população para se conhecer, nesta amostra, a necessidade de sonda enteral tardiamente.

Tendo em vista o estadiamento avançado da maioria dos pacientes do estudo (75% em estágio IV), muitos pacientes (40%) já necessitavam usar opióides para controle de dor tumoral antes do tratamento iniciar. Embora a necessidade de opióides tenha sido maior durante o tratamento, denotando a intensidade do protocolo, a maioria dos pacientes apresentaram controle algico após 1 mês do tratamento (Figura 4).

Apesar da crescente preocupação da comunidade científica com a qualidade de vida do paciente portador de CECCP, ainda existe uma carência de resultados publicados provenientes de ensaios clínicos de fase 3 investigando o tema. Sabe-se, contudo, que os índices de qualidade de vida dos pacientes submetidos à RT deterioraram significativamente durante o tratamento e podem levar até um ano para retornar ao patamar inicial ou, eventualmente melhorarem. Após 1 ano, em geral, não ocorrem mais alterações significativas nos índices de qualidade de vida<sup>59-61</sup>. Como esperado, com base nos questionários do *EORTC C-30* e *H&N-35*, nossos dados demonstram uma deterioração

significativa dos principais domínios de qualidade de vida após o tratamento, no entanto houve rápida recuperação dos escores após o tratamento (1º mês). Em especial destaca-se a rápida recuperação, e até melhora, nas capacidades social e funcional, em rápido intervalo de tempo após o tratamento (vide figura 5).

Uma importante preocupação após o tratamento conservador de CECPLA é a adequada avaliação de resposta ao tratamento. Embora a taxa de resposta tumoral não seja o *endpoint* principal para os principais estudos, é fundamental a avaliação adequada da resposta para se propor, se necessário, tratamento de resgate o mais breve possível. Embora o exame de PET-CT seja o método mais sensível para detecção de doença residual após o tratamento conservador, o alto custo e a baixa disponibilidade do mesmo impossibilitam a utilização como rotina em nosso meio. Deste modo a TC, associada ao exame físico e endoscópico, ainda são os métodos mais utilizados para estudo da resposta tumoral ao tratamento. A primeira análise em geral é realizada após 8 a 12 semanas do tratamento<sup>62</sup>. No presente estudo optou-se pela realização de TC de pescoço e videolaringoscopia após 8 semanas e também após 16 semanas. A maioria dos pacientes apresentaram resposta em T e em N (85%), sendo 85% e 40% de RC em T e N, respectivamente. Em nossa experiência inicial com RTHipo, a taxa de RC foi maior na 16ª semana do que na 8ª semana, sugerindo que, embora o tratamento seja realizado com tempo reduzido (4 semanas), talvez a resposta ocorra mais tardiamente que com RTFC. Estes dados precisam ser melhor avaliados em estudos comparativos e com maior número de pacientes. A taxa de RC, em especial para câncer ressecável, foi compatível com os principais resultados disponíveis na literatura.

Acredita-se que pacientes que participam de estudos clínicos possuem maior sobrevida que os pacientes tratados na rotina dos serviços oncológicos<sup>63</sup>, o que pode ser explicado pelo maior rigor nos procedimentos e melhor estruturação dos processos e dos fluxos de atendimento de pacientes envolvidos em protocolos clínicos. Para a realização do presente protocolo foi necessário otimizar os processos dos setores envolvidos para a garantia de tratamento adequado e em tempo correto. Como exemplo pode-se citar o ajuste da comunicação entre os departamentos de oncologia clínica e de RT, a rápida identificação de quebra de equipamentos de RT para a criação de planejamentos de “backup” em outras máquinas, a disponibilização adequada de exames diagnósticos e, em especial a forte interação multidisciplinar de suporte que foi estruturada para o acompanhamento do

paciente. Neste último aspecto, merecem destaque: a) a participação da equipe de odontologia no preparo e cuidado antes, durante (laserterapia) e depois do tratamento; b) a condução da equipe de nutrição com avaliações frequentes e dinâmicas, a prescrição e disponibilização de suplementos alimentares e a rápida identificação de potenciais candidatos ao uso de sonda enteral; c) a participação da equipe de fonoaudiologia desde o começo para o diagnóstico adequado da deglutição e fala, mas principalmente na interação precoce para os processos de reabilitação de deglutição. Como consequência do protocolo, e talvez como um dos principais benefícios com realização do mesmo, muitos procedimentos da rotina da instituição, que foram aprimorados para o desenvolvimento desta pesquisa, acabaram por ser incorporados à prática assistencial e, portanto, beneficiou também outros pacientes da instituição. Como exemplos, cita-se a implementação do programa de IMRT para o tratamento de CECCP, criação de um plano de contingência para quebra de equipamentos, o melhor acesso à tecnologias e acessórios de planejamentos e a melhor sincronia da RT com a central de infusão de QT.

O número pequeno de pacientes e o seguimento curto são, possivelmente, as principais limitações deste estudo, no entanto, o principal objetivo do protocolo foi atingido, ou seja, o desenho do estudo (*feasibility trial*) permitiu confirmar a viabilidade e segurança da RTHipo com cisplatina concomitante para o tratamento de CECPLA em nosso meio. Atualmente 2 ensaios clínicos randomizados de fase 3, o HYPNO Trial –IAEA (NCT02765503) e o CompARE Trial (UKCRN 18621), estão em andamento comparando a RTHipo e CDDP, conforme utilizada neste protocolo, com a RTFC concomitante com CDDP. O Hospital de Câncer de Barretos é a uma das instituições participante do protocolo multicêntrico internacional conduzido pela IAEA. Os resultados destes 2 estudos poderão trazer modificar a estratégia de RT, em especial para países com baixa disponibilidade de equipamentos de RT e de tecnologia, como o Brasil.

## 6 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou a viabilidade e segurança da RTHipo com CDDP concomitante para o tratamento do CECPLA. A dose de RT foi completada por todos os pacientes e 95% dos pacientes receberam ao menos 3 dos 4 ciclos de CDDP prescritos. Todos os pacientes completaram o tratamento dentro do tempo previsto e nenhum paciente apresentou mucosite ou dermite de grau 4.

Houve piora significativa clinicamente significativa dos índices de qualidade de vida ao término do tratamento e rápida recuperação destes índices após 1 mês do tratamento. A taxa de resposta ao tratamento foi compatível com os melhores resultados disponíveis na literatura e com a experiência institucional no tratamento do CECPLA.

Nossos resultados sugerem que esta pode ser uma opção factível para os pacientes em tratamento pelo Sistema Único de Saúde, no país. Entretanto estes dados precisam ser validados por outros estudos comparativos e com número maior de pacientes para que esta estratégia de tratamento possa ser considerada como opção de tratamento ao paciente portador de CECPLA.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. **CA Cancer J Clin**. 2017;67(1):7-30.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. **CA Cancer J Clin**. 2015;65(2):87-108.
3. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. [Internet] Rio de Janeiro: INCA; 2015 [cited 05 mai]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
4. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. **J Natl Cancer Inst**. 2007;99(10):777-89.
5. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2009;18(2):541-50.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. **N Engl J Med**. 2010;363(1):24-35.
7. H SL, Fleming ID. *TMN: Classification of Malignant Tumours*. 7th ed ed. **Oxford: Wiley-Blackwell**; 2009.
8. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. **Lancet**. 2000;355(9208):949-55.
9. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. **Radiother Oncol**. 2009;92(1):4-14.
10. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. **N Engl J Med**. 2003;349(22):2091-8.
11. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. *Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 89(1):13-20.

12. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. **Lancet**. 2006;368(9538):843-54.
13. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. *A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer*. **Radiother Oncol**. 1997;44(2):123-36.
14. Fowler JF. *Is there an optimum overall time for head and neck radiotherapy? A review, with new modelling*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2007;19(1):8-22.
15. Fowler JF. *Optimum overall times II: Extended modelling for head and neck radiotherapy*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2008;20(2):113-26.
16. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2000;48(1):7-16.
17. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy*. **Radiother Oncol**. 1992;25(4):231-41.
18. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial*. **Lancet**. 2003;362(9388):933-40.
19. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, Ali R, Agarwal JP, Kuddu M, et al. *Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): a randomised, multicentre trial*. **Lancet Oncol**. 2010;11(6):553-60.
20. Sanghera P, McConkey C, Ho KF, Glaholm J, Hartley A. *Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2007;67(5):1342-51.
21. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. *Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis*. **The Lancet Oncology**. 2017;18(9):1221-37.
22. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. *The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy*. **Acta Oncol**. 1988;27(2):131-46.
23. Bernier J, Bentzen SM. *Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology*. **Eur J Cancer**. 2003;39(5):560-71.

24. Nguyen LN, Ang KK. *Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens*. **Lancet Oncol**. 2002;3(11):693-701.
25. Fowler JF, Harari PM, Leborgne F, Leborgne JH. *Acute radiation reactions in oral and pharyngeal mucosa: tolerable levels in altered fractionation schedules*. **Radiother Oncol**. 2003;69(2):161-8.
26. Dorr W, Hendry JH. *Consequential late effects in normal tissues*. **Radiother Oncol**. 2001;61(3):223-31.
27. Kaanders JH, van der Kogel AJ, Ang KK. *Altered fractionation: limited by mucosal reactions?* **Radiother Oncol**. 1999;50(3):247-60.
28. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial*. **Lancet Oncol**. 2008;9(4):331-41.
29. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial*. **Lancet**. 2008;371(9618):1098-107.
30. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, Bidmead M, Bloomfield D, Clark C, et al. *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial*. **Lancet Oncol**. 13(1):43-54.
31. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. *Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer*. **Br J Surg**. 97(4):580-7.
32. James ND, Robertson G, Squire CJ, Forbes H, Jones K, Cottier B. *A national audit of radiotherapy in head and neck cancer*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2003;15(2):41-6.
33. James ND, Williams MV, Summers ET, Jones K, Cottier B. *The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of national guidelines*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2008;20(8):599-605.
34. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. *Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial*. **Lancet Oncol**. 12(2):153-9.
35. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, et al. *Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 81(5):e813-8.

36. van Herpen CM, Mauer ME, Mesia R, Degardin M, Jelic S, Coens C, et al. *Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323)*. **Br J Cancer**.103(8):1173-81.
37. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Laskar SG, Budrukkar AN, et al. *Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer*. **American Society of Clinical Oncology**; 2017.
38. Kjems J, Gothelf AB, Hakansson K, Specht L, Kristensen CA, Friborg J. *Elective Nodal Irradiation and Patterns of Failure in Head and Neck Cancer After Primary Radiation Therapy*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2016;94(4):775-82.
39. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G, et al. *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. **Lancet Oncol**.13(2):145-53.
40. Gupta NK, Swindell R. *Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2001;13(5):339-44.
41. Tobias JS, Monson K, Gupta N, Macdougall H, Glaholm J, Hutchison I, et al. *Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial*. **Lancet Oncol**. 2009;11(1):66-74.
42. Madhava K, Hartley A, Wake M, Watkinson JC, Glaholm J. *Carboplatin and hypofractionated accelerated radiotherapy: a dose escalation study of an outpatient chemoradiation schedule for squamous cell carcinoma of the head and neck*. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2006;18(1):77-81.
43. da União TdC. *Acordão nº 2843/2011. Processo TC 031.944/2010-8. Sessão 25/10/2011.[acessado em 22 de junho de 2012]. Disponível em: [http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/imprensa/noticias/detalhes\\_noticias](http://portal2.tcu.gov.br/portal/page/portal/TCU/imprensa/noticias/detalhes_noticias)*.
44. Ohri N, Rapkin BD, Guha D, Haynes-Lewis H, Guha C, Kalnicki S, et al. *Predictors of radiation therapy noncompliance in an urban academic cancer center*. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**. 2015;91(1):232-8.
45. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. **Eur J Cancer**. 2009;45(2):228-47.
46. ICRU. *Definition of volumes*. **J ICRU**. 2010;10(1):41-53.

47. Caudell JJ, Meredith RF, Spencer SA, Keene KS, Dobelbower MC, Bonner JA. *Margin on gross tumor volume and risk of local recurrence in head-and-neck cancer.* **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 76(1):164-8.
48. Monaghan MT, Bonner JA, Schaner PE, Caudell JJ. *Dosimetric impact of target definitions on normal structures in head and neck cancer.* **Head Neck Oncol.** 3:34.
49. Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. *Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines.* **Radiother Oncol.** 2013.
50. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. *CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.* **Semin Radiat Oncol.** 2003;13(3):176-81.
51. Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. *Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.* **Oral Oncol.** 48(6):554-9.
52. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. *Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522.* **J Clin Oncol.** 2014;32(27):2940-50.
53. de Souza Viana L, de Aguiar Silva FC, Andrade Dos Anjos Jacome A, Calheiros Campelo Maia D, Duarte de Mattos M, Arthur Jacinto A, et al. *Efficacy and safety of a cisplatin and paclitaxel induction regimen followed by chemoradiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.* **Head Neck.** 2016;38 Suppl 1:E970-80.
54. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.* **N Engl J Med.** 2004;350(19):1937-44.
55. de Castro G, Snitcovsky IML, Gebrim EMMS, Leitão GM, Nadalin W, Ferraz AR, et al. *High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma.* **European archives of oto-rhino-laryngology.** 2007;264(12):1475.
56. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. *Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial.* **Radiother Oncol.** 1997;43(1):29-37.
57. Newlin HE, Amdur RJ, Riggs CE, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. *Concomitant weekly cisplatin and altered fractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer.* **Cancer.** 2010;116(19):4533-40.

58. Winqvist E, Agbassi C. *Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review*. 2017;46(1):29.
59. Goldstein DP, Hynds Karnell L, Christensen AJ, Funk GF. *Health-related quality of life profiles based on survivorship status for head and neck cancer patients*. **Head Neck**. 2007;29(3):221-9.
60. Klug C, Neuburg J, Glaser C, Schwarz B, Kermer C, Millesi W. *Quality of life 2-10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer*. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 2002;31(6):664-9.
61. List MA, Bilir SP. *Functional outcomes in head and neck cancer*. **Semin Radiat Oncol**. 2004;14(2):178-89.
62. Hoffmann TK, Schuler PJ, Laban S, Grasslin R, Beer M, Beer AJ, et al. *Response Evaluation in Head and Neck Oncology: Definition and Prediction*. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**. 2017;79(1-2):14-23.
63. Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, Zhu Y, Vickers SM, Rothenberger DA, et al. *Does enrollment in cancer trials improve survival?* **J Am Coll Surg**. 2013;216(4):774-80; discussion 80-1.

## ANEXOS

### Anexo A – Escala de performance - ECOG

- 0- Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
  
- 1- Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
  
- 2- Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
  
- 3- Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
  
- 4- Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

## Anexo B – Questionário de Elegibilidade

Paciente tem idade superior a 18 anos.

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Câncer de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe.

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Histologia de carcinoma epidermóide

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Estádio III ou IV (TxN2-3 ou T3-4Nx)

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Metástase a distância confirmada ou fortemente suspeita

Sim ( ) Inelegível Não ( )

ECOG *Performance Status (PS)* 0-2

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

História de outra neoplasia maligna (exceto câncer de pele não melanoma e carcinoma “*in situ*” de colo uterino)

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Radioterapia prévia em região de cabeça e pescoço

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Recebeu Quimioterapia Prévia

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Hemograma com Hemoglobina > 10g/dl

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Gravidez excluída (BHCG sérico negativo)

Sim ( ) Não ( ) (Inelegível)

Doença Infecciosa Não-Controlada

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ou outra doença infecciosa crônica não controlada

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Colagenoses (Esclerodermia ou outra patologia reumatológica avançada que não permita realizar adequadamente o estudo)

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Epilepsia não controlada

Sim ( ) Inelegível Não ( )

Distúrbio psiquiátrico que impeça o paciente de assinar o termo de consentimento?

Sim ( ) Inelegível Não ( )

## Anexo C – Ficha dosimetrica padrão



## DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Ficha de planejamento – Cabeça & Pescoço  
(Hipofracionamento)

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

RGH: \_\_\_\_\_ Técnica (3D/IMRT): \_\_\_\_\_

## Prescrição de dose

	PTV ____ ( FASE ____ )	PTV ____ ( FASE ____ )	PTV ____ ( FASE ____ )
Fracionamento de dose	x cGy = Gy	x cGy = Gy	x cGy = Gy
Curva de prescrição			
No Campos/dia			
PTV	$D_{95\%} \geq 100_{(95)\%}$ : ____ $D_{99\%} \geq 93_{(90)\%}$ : ____ $D_{\max} \leq 112_{(115)\%}$ : ____ $V_{110\%} \leq 10_{(20)\%}$ : ____	$D_{95\%} \geq 100_{(95)\%}$ : ____ $D_{99\%} \geq 93_{(90)\%}$ : ____ $D_{\max} \leq 112_{(115)\%}$ : ____ $V_{110\%} \leq 10_{(20)\%}$ : ____	$D_{95\%} \geq 100_{(95)\%}$ : ____ $D_{99\%} \geq 93_{(90)\%}$ : ____ $D_{\max} \leq 112_{(115)\%}$ : ____ $V_{110\%} \leq 10_{(20)\%}$ : ____

## Hipofracionamento

	ESTRUTURA	CRITÉRIOS	OBSERVAÇÃO	PRIORIDADE
<input type="checkbox"/>	Cavidade Oral	$D_{\text{média}} \leq 27\text{Gy}$ : ____ $D_{\max} \leq 43\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Cérebro	$D_{\max} \leq 45\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Cócleas	Dir: $D_{\text{média}} \leq 36\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\text{média}} \leq 36\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Constritor da faringe	$D_{\text{média}} \leq 38\text{Gy}$ : ____ $D_{33\%} \leq 43\text{Gy}$ : ____ $D_{15\%} \leq 51\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Cristalinos	Dir: $D_{\max} \leq 8\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\max} \leq 8\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Esôfago cervical	$D_{\text{média}} \leq 30_{(43)}\text{Gy}$ : ____ $D_{33\%} \leq 40_{(43)}\text{Gy}$ : ____ $D_{15\%} \leq 50\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Lábio	$D_{\text{média}} \leq 18\text{Gy}$ : ____ $D_{\max} \leq 27\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Laringe	$D_{\text{média}} \leq 35\text{Gy}$ : ____ $D_{\max} \leq 40\text{Gy}$ : ____ $D_{100\%} \leq 45\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Mandíbula	$D_{\max} \leq 105\%$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Medula	$D_{\max} \leq 40\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Medula PRV	$D_{\max} \leq 42\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Nervos ópticos	Dir: $D_{\max} \leq 42\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\max} \leq 42\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Nervos ópticos PRV	Dir: $D_{\max} \leq 43\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\max} \leq 43\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Parótidas	Dir: $D_{\text{média}} \leq 23\text{Gy}$ : ____ $D_{50\%} \leq 27\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\text{média}} \leq 23\text{Gy}$ : ____ $D_{50\%} \leq 27\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Plexo Braquial	$D_{\max} \leq 48\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Quiasma	$D_{\max} \leq 42\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Quiasma PRV	$D_{\max} \leq 43\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Retinas	Dir: $D_{\max} \leq 36\text{Gy}$ : ____ Esq: $D_{\max} \leq 36\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Tronco cerebral	$D_{\max} \leq 42\text{Gy}$ : ____		
<input type="checkbox"/>	Tronco cerebral PRV	$D_{\max} \leq 44\text{Gy}$ : ____		

Médico: \_\_\_\_\_

Físico: \_\_\_\_\_

## Anexo D – EORTC Q 30

BRAZILIAN

**EORTC QLQ-C30** (version 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

**Durante a última semana:**

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

## Anexo E - EORTC HN35 1/3



### EORTC QLQ – H&N35

Às vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, indique em que medida você sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderado</b>	<b>Muito</b>
31. Você teve dores na sua boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex. purê de batatas)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex. arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40. É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido sua boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Em relação a sua aparência, você tem se preocupado com a sua condição física?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

## Anexo E - EORTC HN35 2/3

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Modera- damente</b>	<b>Muito</b>
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

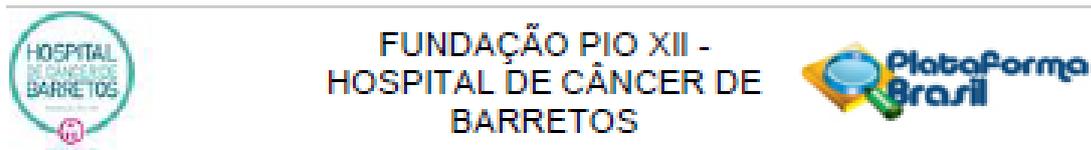
Ótima

**Anexo E - EORTC HN 35 3/3**

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderado</b>	<b>Muito</b>
49. Você teve dificuldade em se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade em se alimentar à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade em se alimentar à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Você teve dificuldade em ter prazer em suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldades no convívio com sua família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldades no convívio com seu amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em estar presente em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade em ter contato pessoal com sua família ou amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
61. Você tomou algum medicamento para as dores?	1	2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?	1	2
63. Alimentou-se através de sonda?	1	2
64. Você perdeu peso?	1	2
65. Você ganhou peso?	1	2

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 1/8



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RADIOTERAPIA ACELERADA HIPOFRACIONADA E QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO.

**Pesquisador:** Alexandre Arthur Jacinto

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 32147014.4.0000.5437

**Instituição Proponente:** Fundação Pio XII

**Patrocinador Principal:** Fundação Pio XII

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 758.583

**Data da Relatoria:** 08/08/2014

**Apresentação do Projeto:**

A incidência anual de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP) e de aproximadamente 48.000 pessoas nos EUA e estima-se que em todo o mundo aproximadamente 600.000 pessoas sejam acometidas anualmente com a doença. Muitos pacientes tem diagnósticos já em estado avançado da doença e a estimativa de sobrevivência em 5 anos é de 30 a 35%. A base do tratamento é a cirurgia ou radioterapia (RT). A radioterapia (RT) pode ser usada com intenção radical para casos de doença não ressecável ou ainda pode ser indicada com finalidade de preservação de órgão. A radioterapia de fracionamento convencional (RTFC) é aquela realizada com 35 frações de 2,0 Gy, 5 vezes por semana, sendo apenas 1 fração ao dia. Diferentes alternativas de fracionamento de radioterapia vem sendo estudadas em CECCP o que tem contribuído para que se conheça melhor o impacto do fracionamento alterado para estes pacientes. Uma metanálise, MARCH ( Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of the Head and Neck) a 6515 pacientes e demonstrou que há um benefício absoluto de sobrevivência em 5 anos favorecendo regimes de fracionamento alterado, chegando a até 8% de ganho absoluto de sobrevivência com a RTHiper. Após o início da RT ocorre aumento da taxa de repopulação celular. Este estímulo é denominado repopulação acelerada (RA). A taxa de RA a RT varia de acordo com o tipo de tecido ou tumor e, especialmente em CECCP, tem implicações importantes. Alguns

Endereço: Rua Antenor Duarte Viela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

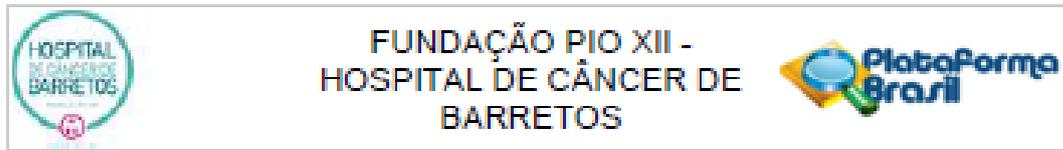
Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-8800

E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 2/8



Continuação do Parecer: 758.583

estudos confirmam controle tumoral reduzido quando uma mesma dose final de RT é oferecida em tempo total maior, e regimes de RT com duração total próximo a 4 semanas devem estar próximos do ideal em termos da relação de controle tumoral e o tempo. A radioterapia hipofracionada (RThipo) vem sendo utilizada com intenção radical há muitos anos no Canadá no Reino Unido. Com objetivo de melhorar a taxa de preservação de órgãos e aumentar o controle locoregional, observou-se uma maior inclusão dos quimioterápicos (exemplo: quimioterapia neoadjuvante/indução ou quimioterapia concomitante a RT). A conduta considerada padrão para vários especialistas dedicados ao tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço é uma abordagem multidisciplinar com quimioterapia concomitante a RT com fracionamento convencional. O tratamento concomitante pode variar conforme a escolha do agente quimioterápico ou terapia alvo, assim como o tipo de radioterapia a ser utilizado (dose, frações, técnicas). Em geral, utiliza-se terapia com droga única, sendo a cisplatina o agente de escolha com ciclos de 21 em 21 dias (100mg/m<sup>2</sup>) quando associado a fracionamento padrão de radioterapia. Ainda é incerto o papel da quimioterapia no contexto de fracionamento alterado. O estudo multicêntrico e randomizado UKHAN1 (United Kingdom Head and Neck) que recrutou 966 pacientes portadores de CECCP localmente avançado de 34 centros no Reino Unido foi recentemente publicado com seguimento mediano de 10 anos. Neste estudo os pacientes foram submetidos a RT associada a QT (não baseada em cisplatina). A QT concomitante aumentou a sobrevida livre de eventos ( $p=0,004$ ) e permitiu evitar 10 mortes para cada 100 pacientes em 10 anos. O objetivo era estudar o papel da quimioterapia independente do fracionamento de radioterapia, e o regime hipofracionado foi usada em 50% dos casos. Embora a QT associada a RTFC seja amplamente utilizada no Hospital de Câncer de Barretos, reconhecemos que as características sociais e demográficas podem interferir nos resultados do tratamento do CECCP. Sendo assim, propomos o presente estudo para avaliar a viabilidade e segurança da QT concomitante (cisplatina) semanal associada a RThipo para casos de CECCP localmente avançado atendidos no departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos.

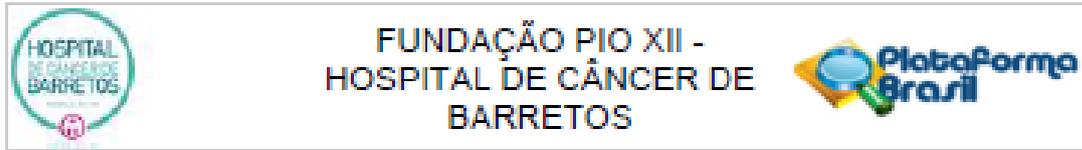
### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVOS

- a) Objetivo geral: Determinar a segurança e a toxicidade da associação de cisplatina semanal concomitante a radioterapia acelerada hipofracionada para CECCP

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	
Bairro: Dr. Paulo Prata	CEP: 14.784-400
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-6347	Fax: (17)3321-8800 E-mail: cep@hancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 3/8



Continuação do Parecer: 758.503

### b) Objetivos primários do estudo

- I) Determinar a taxa de pacientes que completam a dose programada de radioterapia e quimioterapia.
- II) Determinar a taxa de toxicidade aguda da associação de quimioterapia e radioterapia hipofracionada.

### c) Objetivos secundários do estudo

- I) Estudar a taxa de resposta ao tratamento e sua correlação com a sobrevida.
- II) Avaliar índices de controle de doença e sobrevida
- III) Avaliar a incidência e prevalência dos efeitos tardios
- IV) Avaliação dos índices de qualidade de vida durante o tratamento e após 2 e 4 meses do término da RT

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Riscos:

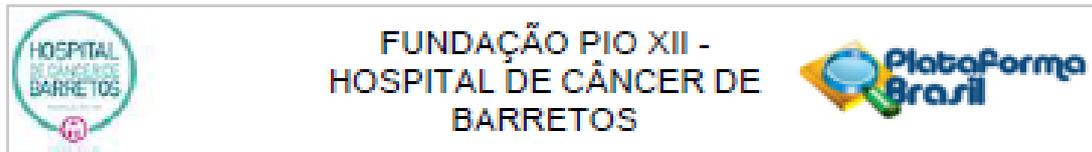
Radioterapia e quimioterapia para o câncer de cabeça e pescoço tem, frequentemente, efeitos colaterais e complicações, sendo alguns potencialmente fatais. O paciente em tratamento fica exposto a riscos de complicações sérias que podem levar a necessidade de outros procedimentos, incluindo cirurgia, a serem determinados pelo pesquisador responsável, para cada caso. Os riscos do tratamento proposto no estudo são também os riscos de todo paciente submetido a radioterapia com as doses convencionais. Acredita-se que os efeitos adversos sejam aceitáveis, ou seja, não sejam piores que os efeitos adversos da radioterapia e quimioterapia com doses convencionais. Embora não se possa afirmar até a conclusão deste estudo.

#### Benefícios:

Benefícios diretos: menor tempo para completar o tratamento, possível um melhor controle da doença. Benefícios indiretos: As informações originadas deste estudo poderão ajudar outras pessoas com a mesma doença, além de que os tratamentos mais curtos podem contribuir para maior acesso da população aos recursos de radioterapia.

Endereço: Rua Antenor Duarte Viêla, 1331	
Bairro: Dr. Paulo Presta	CEP: 14.784-400
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-8800 E-mail: cep@hancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 4/8



Continuação do Parecer: 758.580

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este parecer se refere a análise de resposta a pendências apontadas em parecer anterior.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos necessários e solicitados pelo CEP foram apresentados corretamente na submissão anterior.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) Para o cálculo tamanho amostral, o pesquisador utiliza significância de 20%, no entanto na metodologia estatística, descreve que o estudo adotará significância de 5%. Normalmente, para cálculo do tamanho da amostra utiliza-se significância até 10%. Adequar ou explicar a utilização de significância de 20% para o cálculo do tamanho da amostra.

Resposta: Após revisão com equipe de estatística do NAP( Núcleo de Apoio ao Pesquisador) da fundação PIO XII, realizou-se as seguintes correções no texto:

- I. Alpha 0,1 e Beta de 0,2. Descrito que 85% é a taxa de segurança de referência e que será considerado seguro de 75% dos pacientes completarem o tratamento. O tamanho amostral foi calculado novamente e confirmou-se que serão necessários 68 pacientes
- II. Nível de significância (0,1 ou 10%)

Avaliação do CEP: Pendência atendida

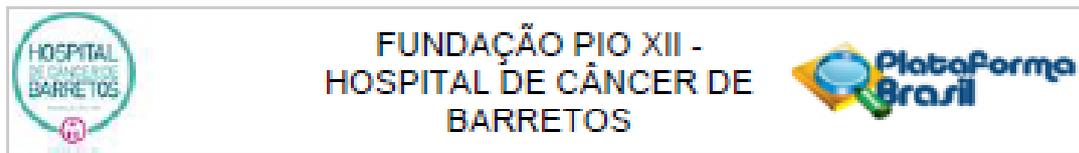
2) Na metodologia estatística, o pesquisador descreve: Análises comparativas entre os grupos serão realizadas utilizando metodologias apropriadas para análise de tabelas de contingência, análise de variância e metodologia não-paramétrica. Tal metodologia é generalista, não deixando claro quais serão os testes utilizados. Descrever os métodos.

Resposta: Texto corrigido sob orientação de equipe de estatística do NAP, conforme segue:

- I. A toxicidade e segurança serão classificadas em duas categorias (ocorrência/ não ocorrência). Para cada uma, serão associadas as características clínicas e demográficas através do teste de Qui-quadrado (ou Teste Exato de Fisher). Posteriormente, para verificar a relação conjunta das características em relação aos desfechos será realizada a Regressão Logística Múltipla. Para isso selecionaremos apenas as variáveis que obtiveram p-valor menor que 0,2 na análise anterior.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
 UF: SP Município: BARRETOS  
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-8600 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 5/8



Continuação do Parecer: 758.503

**Avaliação do CEP: Pendência atendida**

3) Menciona, entre outros, termos utilizados no texto do TCLE que deverão ser substituídos por palavras de mais fácil entendimento por parte do participante. Abaixo seguem os termos: controle loco-regional (CLR) da doença; Controle da doença; radioterapia hipofracionada ou tratamento hipofracionado; esquema hipofracionado de radioterapia; procedimento de SIMULAÇÃO de radioterapia; planejamento da radioterapia tridimensional (3D); equipamento chamado acelerador linear; Indícios de toxicidade persistente; uso de antieméticos; Ototoxicidade; leucócitos (leucopenia), e de plaquetas (trombocitopenia); microangiopatia trombótica e arterite cerebral; hipotensão; doença local e regional; metástases à distância, ou uma segunda neoplasia.

Resposta - O TCLE foi revisto e os termos mencionados e também outros termos foram substituídos conforme proposto. Ressalto, no entanto, que alguns termos não podem ser substituídos, como por exemplo "Acelerador Linear" ou "Simulação" de radioterapia, por exemplo, pois são nomes de equipamentos ou então são procedimentos de rotina para um paciente que é submetido à radioterapia. Nestes casos, ao invés de adaptar o termo foi necessário descrever de maneira mais simples e clara o significado de cada um deles.

**Avaliação do CEP: Pendência atendida**

4) Eliminar o espaço em branco entre a 1ª. e a 2ª. página do TCLE.

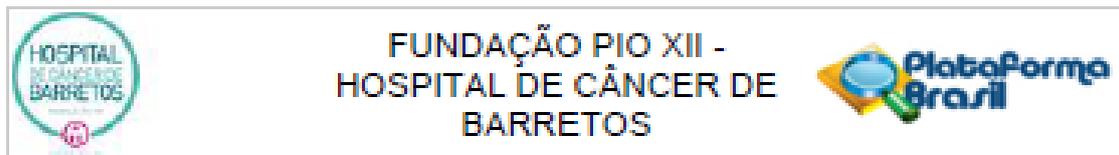
Resposta - Realizado como proposto

**Avaliação do CEP: Pendência atendida**

5) Incluir no Item Acompanhamento: 2 - Após o tratamento de radioterapia e DE QUIMIOTERAPIA. \*\* Justifica-se porque a quimioterapia é parte integrante do tratamento proposto.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331			
Bairro: Dr. Paulo Prata		CEP: 14.784-400	
UF: SP	Município: BARRETOS		
Telefone: (17)3321-2347	Fax: (17)3321-8800	E-mail: cep@hancerbarretos.com.br	

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 6/8



Continuação do Parecer: 750.503

Resposta - Modificado para "Após o Tratamento", retirado radioterapia.

Avaliação do CEP: Pendência atendida

6) No item PROCEDIMENTOS OU TRATAMENTOS ALTERNATIVOS informa que existem procedimentos ou tratamentos alternativos, contudo NÃO FICA CLARO em que situação eles seriam utilizados. Seria para o participante durante o período do estudo? Seria para o participante Inicial que não continue no estudo? No texto está mencionado que o "seu acompanhamento será mantido também após essas terapias"?

Resposta - Modificado o texto como segue:

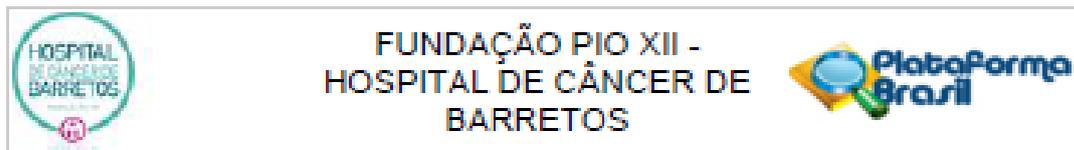
1. "Existe outro tipo de tratamento diferente do que está sendo proposto neste estudo para o seu caso. Caso você decida não participar deste estudo você poderá realizar normalmente seu tratamento com a radioterapia que é padrão no Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII. Este tratamento é realizado com 35 aplicações de radioterapia, cinco vezes por semanas durante 7 semanas e geralmente também é associado à quimioterapia (antes e/ou durante a radioterapia). Caso a doença não seja controlada com o tratamento ou caso surja outro câncer, você poderá receber, a critério do pesquisador, terapias apropriadas de resgate. Estas terapias podem ser cirurgia, quimioterapia ou mesmo radioterapia novamente. Caso você opte por participar deste estudo o seu acompanhamento será mantido, mesmo se sua doença vier progredir ou ainda se você necessitar de tratamentos de resgate para essa possível progressão da doença."

Avaliação do CEP: Pendência atendida

7) No item INTERRUPÇÃO DO ESTUDO prevê o encerramento precoce, se a taxa de inclusão de pessoas no estudo for insatisfatória. Entendo que será encerrado a inclusão de novos participantes, entretanto neste caso deve deixar claro a situação daqueles participantes que já estiverem sendo submetidos aos procedimentos do estudo. Este pacientes devem continuar e finalizar o tratamento dentro dos critérios propostos e a estes deve ser realizado o acompanhamento proposto no protocolo.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
 UF: SP Município: BARRETOS  
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-6800 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 7/8



Continuação do Parecer: 756.503

Resposta: Modificado conforme proposto e reproduzido a seguir: "No caso de encerramento do estudo, caso você já tenha iniciado o tratamento, você completará o tratamento mais adequado para o seu caso. Caso o seu tratamento já tiver encerrado, você continuará sendo acompanhado e continuará recebendo assistência oferecida pelo Hospital de Câncer de Barretos conforme estabelecido neste estudo."

Avaliação do CEP: Pendência atendida

8) Em relação a coleta de amostras, deve deixar claro e explícito que no caso do material de parafina, este não será totalmente utilizado, restando material disponível no departamento de patologia.

Resposta: Corrigido o texto como segue: "...Porém, ele pertence a você e a qualquer momento, durante ou após este estudo, você poderá retirar este material do hospital ou pedir que seja destruído. Isto não tirará de você nenhum direito ao tratamento neste hospital. Se houver necessidade de fazer novas análises e/ou outras pesquisas com seu o material que ficou armazenado no departamento de patologia, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP-HCB) avaliará esse novo uso. Sem a aprovação deste comitê, novas pesquisas com estes materiais, que possam estar disponíveis no departamento de patologia, não poderão ser realizadas.

Avaliação do CEP: Pendência atendida

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

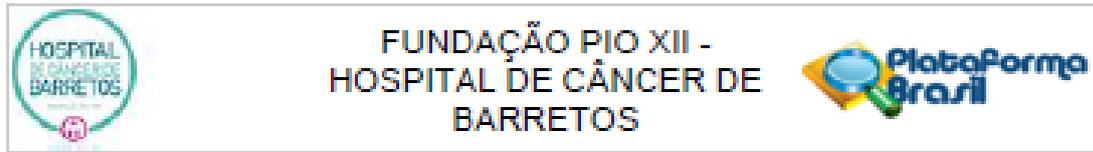
Não

### Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400  
 UF: SP Município: BARRETOS  
 Telefone: (17)3321-0347 Fax: (17)3321-8600 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

## Anexo F – Parecer consubstanciado do CEP 8/8



Continuação do Parecer: 758.503

-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 20/02/2015.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 818/2014.

BARRETOS, 27 de Agosto de 2014

---

Assinado por:  
Sergio Vicente Serrano  
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331		CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Preto	Município: BARRETOS	
UF: SP		
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-8800	E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

## Anexo G – Comprovante de submissão de artigo

From: Radiation Oncology Editorial Office <[em@editorialmanager.com](mailto:em@editorialmanager.com)>  
Date: 2017-10-18 12:29 GMT-02:00  
Subject: Confirmation of your submission to Radiation Oncology - RAON-D-17-00563  
To: Alexandre Arthur Jacinto <[jacintoaa@gmail.com](mailto:jacintoaa@gmail.com)>

RAON-D-17-00563

Feasibility of concomitant cisplatin with hypofractionated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.  
Alexandre Arthur Jacinto, MD; Eronides Salustiano Batalha Filho, MD; Luciano de Souza Viana, MD,PhD; Pedro De Marchi, MD, MSc; Renato Castro Capuzzo, MD, MSc; Ricardo Ribeiro Gama, MD,PhD; Domingos Bodrine Junior, MD,MSc; Carlos Roberto Santos, MD; Gustavo Dix Junqueira Pinto, MSc; Josiane Mourão Dias, MD; Heloisa Pelisser Canton, BScN; Raiany Carvalho, BScN; Lucas Augusto Radicchi, MSc; Marcos Duarte de Mattos, MSc; Diogo Dias Do Prado, MD; Jose Giroldo Junior, DMD; Ana Carolina Queiróz; Soren M Bentzen, PhD, DMSc; Eduardo Zubizarreta, MD; Andre Lopes Carvalho, MD,PhD  
Radiation Oncology

Dear Dr Jacinto,

Thank you for submitting your manuscript 'Feasibility of concomitant cisplatin with hypofractionated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.' to Radiation Oncology.

The submission id is: RAON-D-17-00563  
Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://raon.edmgr.com/>

Your username is: Alexandre

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <http://raon.edmgr.com/>.

If you have any comments regarding the Declarations and Clinical Trial questions you have answered on the 'Additional Information' page, we welcome the feedback. Please pass along brief comments by replying to this email.

Best wishes,

Editorial Office  
Radiation Oncology  
<https://ro-journal.biomedcentral.com/>