

O impacto da pandemia Covid-19 na abordagem terapêutica do cancro de cabeça e pescoço: Uma análise semestral

The impact of Covid-19 pandemic in the treatment of head and neck cancer: A semi-annual analysis

Kayla Pires Pereira • Joana Monteiro • Ana Neto • Mónica Rodrigues • Tânia Serra • Leila Khouri • Sara Gonçalves • Paula Alves

RESUMO

Objetivos: Avaliar impacto da pandemia no tratamento do cancro de cabeça e pescoço (CC&P) em 2020 (A), comparativamente a 2019 (B); determinar discrepâncias entre tratamento proposto e realizado (DTPR) e aferir resposta locorregional.

Desenho de Estudo: estudo observacional, unicêntrico e retrospectivo.

Materiais e Métodos: CC&P submetidos a radioterapia (RT) ± terapêutica sistémica, que concluíram tratamento entre março-setembro 2020, comparados com período homólogo de 2019.

Resultados: 227 doentes (A=128; B=99). Análise comparativa entre A e B mostrou, respetivamente, que: não iniciaram tratamento 6.3% e 3.0% ($p=0.132$); adiaram início 15.8% e 11.5% ($p=0.516$); houve interrupções em 39.2% (27.5% por pandemia) e 60.4% ($p=0.006$); não completaram tratamento 14.2% (11.8% por coronavírus disease 2019 [COVID-19]) e

10.4%. Maior DTPR e taxa de progressão de doença (TPD) em 2020. Mais recidivas locais e óbitos em 2019.

Conclusões: Mais doentes em 2020 com doença mais avançada, maior DTPR e maior TPD pós-RT.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Radioterapia; Cancro cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Objectives: Assess impact of the pandemic in the management of head and neck cancer (H&N) in 2020 (A), by comparison with 2019 (B); identify mismatches between treatment proposed and treatment performed (MTPP) and assess locoregional response.

Study Design: Observational, unicentric and retrospective study.

Materials and Methods: H&N treated by Radiotherapy (RT) ± systemic therapy, that completed treatments between March-September 2020, compared to homologous period in 2019.

Results: 227 patients (A=128; B=99). Comparative analysis between A and B showed, respectively: 6.3% and 3.0% did not start treatment ($p=0.132$); 15.8% and 11.5% have postponed treatment ($p=0.516$); 39.2% (27.5% from pandemic-related issues) and 60.4% interrupted treatment ($p=0.006$); 14.2% (11.8% by coronavirus disease 2019 [COVID-19]) and 10.4% did not complete treatment. Greater MTPP and progression after treatment in 2020. More local recurrences and deaths recorded in 2019.

Conclusions: Patients in 2020 showed more advanced disease, greater MTPP and a higher progression after treatment.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Radiotherapy; Head and neck cancer.

INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), causada por um novo coronavírus conhecido como síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2) impõe um repto sem precedentes para a saúde pública global.¹ A COVID-19, que foi declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a 11 de março de 2020, afeta múltiplos aspetos na rede de prestação de cuidados de saúde, apresentando um impacto particularmente significativo na abordagem ao doente

Kayla Pires Pereira

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Joana Monteiro

Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Ana Neto

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Mónica Rodrigues

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Tânia Serra

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Leila Khouri

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Sara Gonçalves

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

Paula Alves

Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência

Kayla Pires Pereira

Kayla.p.pereira@gmail.com

Artigo recebido a 31 de Dezembro de 2020. Aceite para publicação a 31 de Maio de 2021.

oncológico.^{2,3} Estudos recentes sugerem que os doentes oncológicos apresentam maior risco, comparativamente à população geral, de contraírem o vírus SARS-CoV-2 e, quando infetados, de sofrerem piores desfechos clínicos da COVID-19.^{4,5,6}

A abordagem terapêutica dos doentes com cancro de cabeça e pescoço (C&P) constitui um desafio único, envolvendo a intervenção de equipas multidisciplinares e a necessidade de importantes recursos técnicos e humanos, potencialmente escassos na sequência da atual pandemia.⁴ Atendendo ao seu elevado índice proliferativo⁷, o C&P requer tratamento célere por cirurgia, radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT). Atrasos no diagnóstico e/ou no tratamento, condicionados pela pandemia COVID-19, poderão resultar num aumento da carga tumoral e/ou potencial upstaging da doença.⁸ A abordagem terapêutica não-cirúrgica, e de intuito curativo, deste grupo de doentes requer, habitualmente, a realização de esquemas prolongados de RT (com ou sem a adição de QT concomitante), assim como, importantes medidas de cuidados de suporte.⁴

O tratamento dos doentes de C&P por RT durante a era COVID-19 apresenta as seguintes particularidades que devem ser tidas em conta: (1) os tratamentos não devem ser adiados; (2) o aumento do tempo total do tratamento afeta negativamente a sobrevida dos doentes sob tratamento de intuito curativo; (3) esquemas de RT com intuito curativo implicam múltiplas deslocações hospitalares, o que poderá aumentar o risco de contágio nestes doentes; (4) os doentes apresentam importantes comorbilidades; (5) os doentes portadores de traqueostoma constituem um risco acrescido para disseminação viral; (6) a frequente necessidade de retirar a máscara cirúrgica do doente durante o tratamento (por exemplo, para colocação de máscara de imobilização), favorece a disseminação de gotículas respiratórias; (7) a abundância de secreções respiratórias associadas a tosse secundária à lesão tumoral e/ou aos tratamentos realizados pode ser propícia para infeção cruzada; (8) o elevado risco para pneumonia de aspiração por compromisso da deglutição pode tornar estes doentes mais susceptíveis a síndromes de dificuldade respiratória; e (9) o efeito combinado da RT e da QT concomitantes pode resultar em mielossupressão, favorecendo o risco de infeção.⁹ Recentemente foi publicado o consenso da *American Society of Radiation Oncology* (ASTRO) e da *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) para otimização da abordagem por RT dos doentes de C&P durante a atual pandemia,^{9,10,11,12,13} contudo, pouco se sabe sobre o verdadeiro impacto desta na realização dos tratamentos de RT neste grupo particular de doentes.

OBJETIVOS

Aferir o impacto da pandemia COVID-19 em termos de adiamento, interrupção e/ou suspensão dos

tratamentos não-cirúrgicos nos doentes de C&P submetidos a RT ± terapêutica sistémica (TS) em 2020, comparativamente aos doentes tratados em período homólogo de 2019; determinar discrepâncias entre o tratamento proposto em Reunião Multidisciplinar de Decisão Terapêutica (RDT) e o tratamento realizado; e avaliar a resposta locorregional à terapêutica efetuada.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo, amostra de doentes e tratamento: estudo de coorte observacional, unicêntrico e retrospectivo, que incluiu um total de 299 doentes portadores de carcinoma espinhocelular de C&P submetidos a RT ± TS, que completaram tratamento entre março e setembro de 2020 e em período homólogo de 2019, no Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E (IPOCFG-EPE). Foram, ainda, incluídos os doentes submetidos a irradiação por recidiva/persistência local e/ou recidiva ganglionar cervical. Constituíram critérios de exclusão o diagnóstico de carcinoma das fossas nasais, seios perinasais, glândulas salivares, glândula tiroideia e primário oculto, assim como, o tratamento de lesões metastáticas à distância de tumores primários de C&P. Assim, foram excluídos um total de 72 doentes, permanecendo uma amostra final de 227 doentes para análise.

Todos os doentes selecionados foram propostos para realização de tratamento de RT a título intensivo ou adjuvante (com adição ou não de TS) ou a título paliativo; foram, ainda, incluídos os doentes propostos para esquemas de re-irradiação (Re-RT). No que diz respeito à TS, foram incluídos os esquemas de QT com cisplatina (dose de 100mg/m² a administrar nos dias 1, 22 e 43) e de cetuximab concomitantes (dose inicial de 400mg/m², seguido de administrações semanais de 250mg/m²). A recolha dos dados foi realizada através do levantamento dos registos médicos, em processo físico e/ou digital, dos doentes previamente selecionados. As variáveis estudadas incluíram a idade, género, diagnóstico, estadiamento clínico e/ou patológico, data da cirurgia, data da RDT, tratamento proposto na RDT, tratamento proposto na consulta de RT, dose prescrita e dose realizada, volumes de tratamento, técnica de RT utilizada, datas de início e término de RT, nº de ciclos de TS realizados (nos casos de tratamento concomitante), motivos para atraso, suspensão ou não realização dos tratamentos propostos, período de atraso e/ou suspensão dos tratamentos, data de realização da tomografia computadorizada (TC) de controlo para avaliação de resposta aos tratamentos, resposta locorregional aos tratamentos realizados, orientação clínica pós-TC controlo, data de recidiva local, data de metastização à distância e data de óbito. Na amostra de doentes tratados em 2020 foram ainda incluídas as seguintes variáveis: nº de testes de rastreio para SARS-CoV-2 realizados, nº de testes negativos, positivos e inconclusivos.

Análise estatística: a avaliação estatística deste estudo incluiu estatística descritiva de toda a amostra e dos dois grupos de doentes; teste *t-student* para amostras emparelhadas, teste Chi-square, teste de Kruskal-Wallis e análise de variância (ANOVA) ou teste de Mann-Whitney, quando apropriado, para aferição de diferenças estatísticas entre variáveis nominais, ordinais e contínuas, respetivamente. Um valor $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi realizada análise multivariada através de regressão logística. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. A análise estatística foi realizada através do software “IBM SPSS Statistics®” versão 24.

Considerações éticas: este estudo foi detalhadamente avaliado e posteriormente aprovado pela Comissão de Ética do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil.

RESULTADOS

Foram avaliados um total de 227 doentes (198 do género masculino e 29 do feminino; razão homem/mulher = 6.8:1) com uma idade média de 62.5 ± 11.9 anos (idade mínima 28 e máxima 99 anos), dos quais 128 realizaram tratamento em 2020 (grupo A) e 99 em 2019 (grupo B). As localizações tumorais (lesão primária) mais frequentes foram orofaringe e cavidade oral, no grupo A; e laringe e orofaringe no grupo B. A

TABELA 1

Características demográficas, tumorais e do tratamento

	Grupo A - 2020	Grupo B - 2019
Casos, N (%)	128 (56,4)	99 (43,6)
Idade (anos), média (range)	61.2 (28-88)	64.1 (44-99)
Género, N (%)		
Feminino	17 (13.3)	12 (12.1)
Masculino	111 (86.7)	87 (87.9)
Grupo de Patologia, N(%)		
Orofaringe	42 (32.8)	30 (30.3)
Hipofaringe	18 (14.1)	14 (14.1)
Laringe	23 (18.0)	31 (31.3)
Nasofaringe	5 (3.9)	5 (5.1)
Cavidade oral	40 (31.3)	19 (19.2)
Estádio clínico (8ª ed. AJCC), N (%)		
0	-	1 (1.0)
I	5 (3.9)	12 (12.1)
III	11 (8.6)	15 (15.2)
IVA	68 (53.1)	42 (42.4)
IVB	27 (21.1)	14 (14.1)
IVC	4 (3.1)	2 (2.0)
Desconhecido	5 (3.9)	1 (1.0)
Cirurgia, N (%)	40 (31.3)	26 (26.3)
Tratamento proposto em consulta, N (%)		
Intuito Intensivo	65 (50,8)	57 (57.6)
Intuito Adjuvante	35 (27.3)	25 (25.3)
Intuito Paliativo	28 (21.9)	17 (17.2)
Técnica proposta RT, N (%)		
3DCRT	32 (25.0)	27 (27.3)
hIMRT	89 (69.5)	67 (67.7)
ssIMRT	7 (5.5)	5 (5.1)
TS, N (%)	52 (40.6)	37 (37.4)
Diferenças entre RDT e consulta, N (%)	10 (7.8)	4 (4.0)

Legenda: 3DCRT, Radioterapia conformacional 3D; hIMRT, Radioterapia de intensidade modulada helicoidal; ssIMRT, Radioterapia de intensidade modulada step and shoot; RDT: Reunião multidisciplinar de decisão terapêutica; RT, Radioterapia; TS, Terapêutica sistémica.

maioria dos doentes apresentava doença localmente avançada (78.1%; A=82.8%; B=71.7%), sendo o estágio clínico IVA o mais frequente em toda a amostra e em ambos os grupos.

O tratamento mais prescrito em consulta de Radioncologia, por patologia, foi com intuito intensivo. Destes doentes 82 realizaram esquema concomitante com TS, 27 realizaram esquema de RT exclusiva e 13 doentes foram submetidos a Re-RT. A TS mais frequentemente realizada foi a cisplatina. Cerca de 12.8% dos doentes inicialmente propostos para realização de tratamento concomitante foram considerados sem condições para TS.

Foi observada uma maior discrepância entre a proposta de tratamento da RDT e o tratamento efetuado em 2020 (A=7.8%; B=4.0%; p=0.368).

As características demográficas, tumorais e relativas aos tratamentos encontram-se discriminados na tabela 1.

De todos os doentes avaliados em consulta de RT, 11 (4.8%) não iniciaram tratamento (A=8; B=3; p=0.132, sem diferenças estatisticamente significativas), a

maioria por agravamento do estado geral ou por falecimento. Dos doentes que realizaram tratamento, 30 doentes (13.9%) adiaram o início (média 5.4 dias), maioritariamente por não tolerar o posicionamento (26.7%). Em 2020, foram adiados 15.8% dos tratamentos (média 3.6 dias; 21.1% por questões relativas à pandemia) e em 2019, 11.5%, a maioria por avaria/manutenção do aparelho (p=0.516; sem diferenças estatisticamente significativas). No que diz respeito às interrupções do tratamento, em 2020 foram registadas 39.2% (média 4.9 frações; 6.4% por questões relativas à pandemia) e em 2019, 60.4%, a maioria por avaria do aparelho (p=0.006, com diferenças estatisticamente significativas). De toda a amostra de doentes, 12.5% não completaram os tratamentos previstos (59.3% por agravamento do estado geral e 7.4% por SARS-CoV-2; A=14.2%; B=10.4%). Discriminação detalhada relativa aos adiamentos, interrupções e suspensões dos tratamentos na tabela 2. Análise comparativa entre grupo A e B discriminada na tabela 3.

Após conclusão dos tratamentos, 158 doentes

TABELA 2

Caracterização das intercorrências registadas durante os tratamentos propostos.

	Grupo A - 2020	Grupo B - 2019
Casos, N (%)	128 (56,4)	99 (43,6)
Não iniciaram tratamento, N (%)	8 (6.3)	3 (3.0)
Tratamentos adiados, N (%)	19 (15.8)	11 (11.5)
Dias de atraso, média	3.6	8.6
Não tolerou posicionamento, N (%)	5 (26.3)	3 (27.3)
Para coincidir com QT, N (%)	5 (26.3)	
Aguarda teste COVID-19, N (%)	4 (21.1)	
Avaria/manutenção aparelho, N (%)		3 (27.3)
Outros	5	5
Tratamentos interrompidos, N (%)	47 (39.2)	58 (60.4)
Frações interrompidas, média	4.9	5.1
Avaria/manutenção aparelho, N (%)	23 (48.9)	48 (82.8)
Agravamento estado geral, N (%)	5 (10.6)	4 (6.9)
Não tolerou posicionamento, N (%)	6 (12.8)	2 (3.4)
Necessidade de Replaneamento, N (%)	2 (4.3)	3 (5.2)
Recusa, N (%)	4 (8.5)	1 (1.7)
Não compareceu, N (%)	2 (4.3)	2 (3.4)
Suspeita COVID-19, N (%)	3 (6.4)	
Outros	3	1
Tratamentos suspensos, N (%)	17 (14.2)	10 (10.4)
Agravamento estado geral, N (%)	12 (70.6)	4 (40)
Óbito, N (%)	1 (5.9)	2 (20)
Progressão de doença, N (%)	1 (5.9)	2 (20)
SARS-CoV-2, N (%)	2 (11.8)	
Outros	1	2

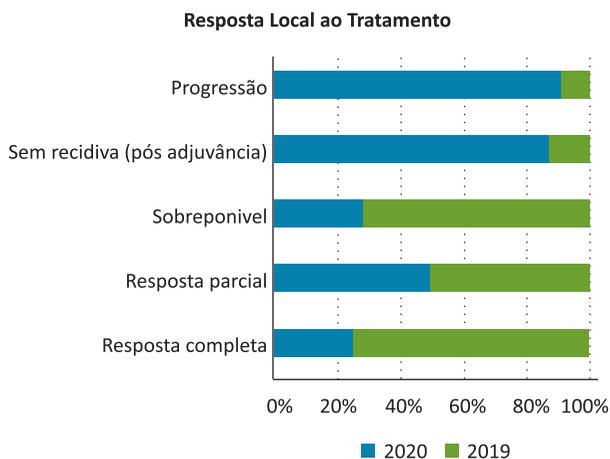
realizaram TC de controlo para avaliação de resposta local aos tratamentos efetuados ($p < 0.001$, com diferença estatisticamente significativa entre grupo A e B). A maioria apresentou resposta completa (39.2%; A=18.9%; B=57.1%), contudo foi registada uma maior taxa de progressão em 2020 (23% vs. 2.4%) [figura 1]. Cerca de 47.8% dos doentes tratados registaram persistência tumoral (A=56.2%; B=40.5%; $p = 0.022$, com diferenças estatisticamente significativas); 7.4% apresentaram recidiva locoregional após tratamento (A=0.8%; B=15.2%; $p = 0.010$, com diferenças estatisticamente significativas) e 13.9% metastização à distância de novo (A=12.5%; B=15.6%; $p = 0.799$, sem diferenças estatisticamente significativas). Obteve-se um *follow-up* médio 7.0 meses (A=3.3; B=11.6, $p < 0.001$, com diferenças estatisticamente

significativas), uma SLP média de 13.8 meses (A=5.8; B=14.9; $p < 0.001$, com diferenças estatisticamente significativas), e uma SG média de 15.1 meses (A=7.5; B=15.3; $p < 0.001$, com diferenças estatisticamente significativas), [figura 2]. No final do estudo, foram registados 60 óbitos (26.4%), 22 em 2020 (17.2%) e 38 em 2019 ($p = 0.004$, com diferenças estatisticamente significativas).

Quando comparados pelo ano de tratamento, os doentes apresentaram as seguintes diferenças estatisticamente significativas: estágio clínico ($p = 0.004$; $t = 2.96$; estágio IVA mais frequente em 2019 e 2020); resposta local ao tratamento ($p < 0.001$; $t = 1.71$; resposta completa: A=18.9%; B=57.1%; progressão: A=23%; B=2.4%); ocorrência de interrupção nos tratamentos ($p = 0.006$; $t = -2.82$; A=39.2%; B=60.4%); existência de persistência de doença após os tratamentos ($p = 0.022$; $t = 2.36$; A=56.2.0%; B=40.5%); ocorrência de recidiva local ($p = 0.010$; $t = -2.66$; A=0.8%; B=15.2%); e ocorrência de óbito ($p = 0.004$; $t = -2.94$; A=17.2%; B=38.4%) [tabela 3]. Na análise univariada, verificou-se relação estatisticamente significativa entre a existência de diferenças na proposta de tratamento (RDT vs. consulta de RT) e o estágio clínico ($p = 0.048$; A: $p = 0.007$; B: $p = 0.382$), a ocorrência de óbito ($p = 0.027$; A: $p = 0.044$; B: $p = 0.737$), o tempo de *follow-up* ($p = 0.048$; A: $p = 0.197$; B: $p = 0.782$) e a SG ($p = 0.007$; A: $p = 0.420$; B: $p = 0.540$). A localização tumoral mostrou relação estatisticamente significativa com a realização de intervenção cirúrgica ($p < 0.001$; A: $p > 0.05$; B: $p > 0.05$) e com o intuito da RT proposta em consulta ($p < 0.001$; A: $p > 0.05$; B: $p > 0.05$), bem como com a resposta local ao tratamento ($p < 0.001$; A: $p > 0.05$; B: $p > 0.05$), a ocorrência de metastização à distância “de novo” ($p = 0.036$; A: $p > 0.05$; B: $p > 0.05$), a

FIGURA 1

Resposta local ao tratamento após avaliação imagiológica de controlo (valores em %).


FIGURA 2

Sobrevida global (meses) por ano de tratamento; B – Sobrevida livre de progressão (meses) por ano de tratamento. linha azul – 2019 e linha cinzenta – 2020.

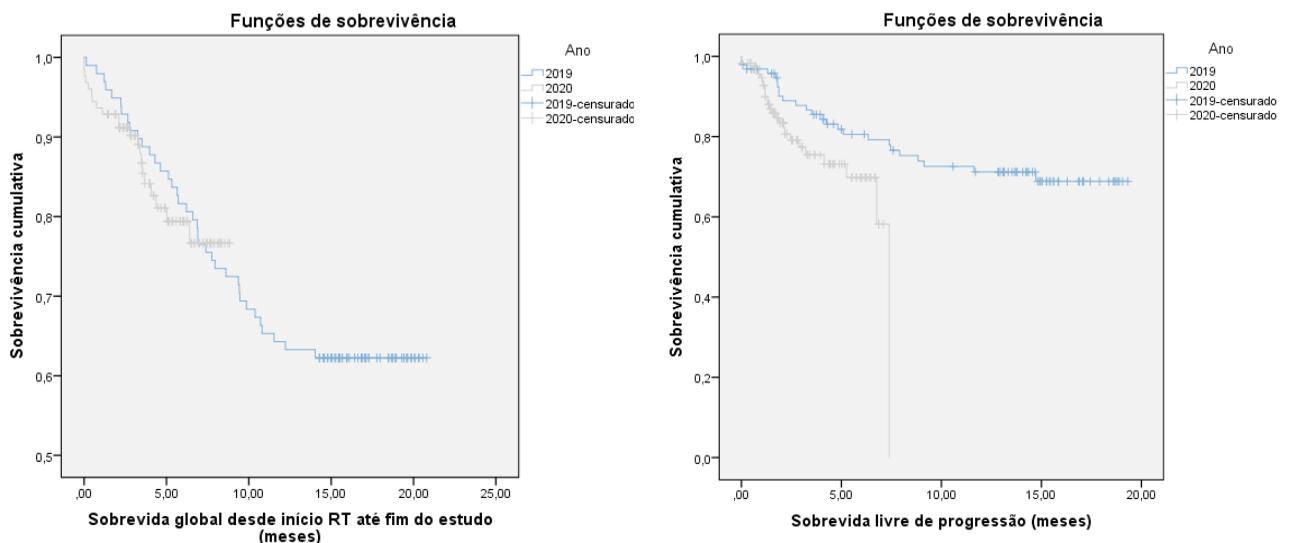


TABELA 3

Avaliação comparativa entre os dois grupos do estudo.

		Grupo A 2020	Grupo B 2019				
		Média/N	DP/%	Média/N	DP/%	t	p
Idade (anos), média		61.2	12.0	64.1	11.5	1.77	0.080
Estádio clínico, N	0	-	-	1	1.0	2.96	0.004
	I	5	3.9	12	12.1		
	II	8	6.3	12	12.1		
	III	11	8.6	15	15.2		
	IVA	68	53.1	42	42.4		
	IVB	27	21.1	14	14.1		
	IVC	4	3.1	2	2.0		
Diferenças entre RDT e consulta, N		10	7.8	4	4.0	0.90	0.368
Não iniciaram tratamento, N		8	6.3	3	3.0	1.52	0.132
Tratamentos adiados, N		19	15.8	11	11.5	0.65	0.516
Dias de atraso, média		3.6	3.2	8.6	11.0	1.00	0.500
Tratamentos interrompidos, N		47	39.2	58	60.4	2.82	0.006
Frações interrompidas, média		4.9	6.9	5.1	5.7	0.18	0.863
Tratamentos completos, N		103	85.8	86	89.6	0.81	0.430
Resposta local ao tratamento em TC de controlo, N	Resposta completa	14	18.9	48	57.1	5.92	<0,001
	Resposta parcial	24	32.4	28	33.3		
	Sobreponível	1	1.4	3	3.6		
	Sem recidiva	18	24.3	3	3.6		
	Progressão	17	23.0	2	2.4		
Persistência#, N		41	56.2	34	40.5	2.36	0,022
Recidiva#, N		1	0.8	15	15.2	2.66	0.010
Metastização à distância de novo#, N		15	11.7	15	15.2	0.26	0.799
Progressão de doença*, N		26	20.3	25	25.3	0.00	1.000
Óbito#, N		22	17.2	38	38.4	2.94	0,004
Follow-up (meses), média		3.3	2.1	11.6	5.8	11.98	<0,001
SLP (meses), média		5.8	2.0	14.9	6.3	9.51	<0,001
SG (meses), média		7.5	2.3	15.3	6.0	12.81	<0,001

Legenda: RDT, Reunião multidisciplinar de decisão terapêutica; RT, Radioterapia; TC, Tomografia computadorizada; SG, Sobrevida global; SLP, Sobrevida livre de progressão. *Progressão clínica e/ou imagiológica. # Referente a todos os doentes. Valores a negrito com significado estatístico.

SLP ($p=0.026$; A: $p=0.710$; B: $p>0.05$) e a SG ($p=0.048$; A: $p=0.656$; B: $p>0.05$). O tempo decorrido entre a RDT e o início dos tratamentos apresentou correlação com a SG ($p=0.020$; A: $p=0.821$; B: $p=0.977$). Os doentes que atrasaram o início dos tratamentos apresentaram relação estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização à distância ($p=0.026$; A: $p=0.088$; B: $p=0.212$) e os doentes cujos tratamentos sofreram interrupções mostraram relação significativa com a dose de RT prescrita ($p=0.001$; A: $p=0.139$; B: $p=0.026$), a técnica de RT ($p<0.001$; A: $p=0.699$; B: $p=0.001$) e a ocorrência de óbito ($p=0.023$; A: $p=0.010$; B: $p=0.159$). A conclusão da totalidade do tratamento apresentou

relação significativa com a dose de RT prescrita ($p=0.001$; A: $p=0.256$; B: $p=0.979$), a resposta local ao tratamento ($p=0.047$; A: $p=0.235$; B: $p=0.031$), o número de frações interrompidas ($p<0.001$; A: $p=0.002$; B: $p<0.001$), a ocorrência de óbito ($p=0.002$; A: $p=0.822$; B: $p=0.820$), o follow-up ($p=0.001$; A: $p=0.718$; B: $p=0.576$), a SLP ($p<0.001$; A: $p=0.325$; B: $p=0.864$) e a SG ($p<0.001$; A: $p=0.109$; B: $p=0.360$). Os doentes que compensaram as interrupções de forma a completar o tratamento inicialmente previsto, apresentaram relação estatisticamente significativa com o follow-up ($p<0.001$; A: $p=0.126$; B: $p=0.003$), SLP ($p<0.001$; A: $p=0.072$; B: $p=0.026$) e SG ($p<0.001$; A: $p=0.624$; B: $p=0.016$).

A regressão logística mostrou que a ausência de resposta completa em TC de controlo pós-tratamento apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de óbito na totalidade da amostra em estudo ($p=0.010$; *hazard ratio* (HR) 2.06 [intervalo de confiança (IC) 95% 1.19-3.59]; A: $p=0.512$; B: $p>0.05$). Quanto à ocorrência de progressão de doença, a ausência de resposta completa na avaliação imagiológica de controlo foi a única variável que mostrou apresentar impacto negativo, quer na totalidade da amostra ($p=0.007$; HR 1.93 [IC 95% 1.20-3.10], quer no grupo A ($p=0.008$; HR 1.80 [IC 95% 1.17-2.78]); sem impacto no grupo B ($p=0.139$).

DISCUSSÃO

Este estudo reforça a importância de determinar qual o verdadeiro impacto da pandemia COVID-19 na abordagem terapêutica em oncologia, particularmente no doente de C&P, para desenho de orientações estratégicas. Embora tenha sido emitida, a 02/04/2020, uma norma da Direção Geral da Saúde (DGS) onde é referido que as unidades hospitalares portuguesas dedicadas exclusivamente à doença oncológica (Instituto Português de Oncologia) não devem prestar cuidados a doentes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19¹⁴, o tratamento do doente oncológico, nestes mesmos centros, constitui um importante desafio, em tempos de pandemia.

Neste estudo unicêntrico verificou-se a inclusão de um número discretamente superior de doentes em 2020, comparativamente a 2019, sendo que, a maioria dos doentes de C&P do grupo A, apresentou doença tendencialmente mais avançada, quando comparado com o grupo B, o que poderá ser atribuível a uma menor acessibilidade e/ou maior atraso nos processos de diagnóstico e posterior referência para unidades hospitalares especializadas. Constatou-se, ainda, a existência de uma maior discrepância, embora sem significado estatístico, entre tratamentos propostos em sede de RDT, esta com formato virtual por motivos relacionados com a pandemia, e na consulta presencial de RT subsequente, evidenciando a necessidade de objetivar a condição clínica do doente. Observou-se, ainda, que o intervalo de tempo decorrido entre a RDT e o início de RT foi superior em 2020. O número de doentes que não chegou a iniciar tratamento foi superior em 2020, maioritariamente por agravamento do estado geral, o que poderá ser concordante com a tendência para diagnósticos mais tardios e estádios mais avançados. No que diz respeito às interrupções ocorridas durante os tratamentos, e contrariamente ao esperado, foram registados mais e maiores períodos de interrupção em 2019, decorrentes de uma importante avaria e subsequente intervenção corretiva, num dos aparelhos mais dedicado ao tratamento deste grupo de doentes. Apesar de se ter constatado um número superior de tratamentos incompletos em 2020, apenas

11.8% foram devidos à infeção SARS-CoV-2.

Relativamente à resposta local pós-RT, verificou-se que, em 2020, a taxa de progressão de doença foi superior, comparativamente a 2019, contudo, as recidivas locais e os óbitos registados foram superiores em 2019, o que é atribuível ao maior período de *follow-up* dessa subamostra do estudo.

Da revisão da literatura publicada, múltiplos artigos decidiram aferir quais as implicações da pandemia COVID-19 na abordagem ao doente de C&P. Alterio *et al* publicou um estudo que envolveu um total de 43 doentes com C&P, tratados por RT, entre março e abril de 2020, e onde registou, para além de um número discretamente superior de doentes, comparativamente a período homólogo do ano anterior, uma taxa de interrupção/atraso nos tratamentos, por suspeita de COVID-19, em cerca de 16% dos doentes.⁹

Brody *et al* realizou um estudo que consistiu em determinar, através de um questionário, a opinião de um grupo de cirurgiões especializados em C&P no que diz respeito ao tratamento deste grupo de doentes durante a pandemia². Foram distribuídos questionários a 67 cirurgiões onde se apurou que a maioria (82.1%) favoreceu a manutenção da cirurgia como *standard of care* nos doentes portadores de carcinoma da cavidade oral e que cerca de 62.1% e 68.7%, referiu ponderar referenciar para tratamentos não cirúrgicos (RT \pm QT) os doentes com carcinoma da laringe em estágio inicial e os doentes com carcinoma da orofaringe *Human Papilloma Virus* (HPV) negativo, respetivamente². A maioria dos cirurgiões incluídos no estudo demonstrou, ainda, considerar a hipótese de adiar a realização de cirurgia em 2-4 semanas nos doentes com carcinoma da cavidade oral, em estádios iniciais (53.7%) e uma minoria estaria disposta a adiar até 6 semanas (10.4%). Nenhum dos inquiridos considerou viável um adiamento superior a 6 semanas neste grupo de doentes, em tempos de pandemia².

Felice *et al* conduziu um estudo que envolveu a distribuição de um questionário de 30 perguntas a vários radioncologistas italianos com o propósito de comparar a abordagem ao doente de C&P nas fases iniciais da pandemia, comparativamente ao período pré-COVID-19¹¹. Dos 64 questionários referentes à análise da abordagem terapêutica deste grupo de doentes, cerca de 60% referiu manter um número estável de doentes, e apenas 33.8% referiram uma diminuição de doentes em tratamento, quando comparado com o período pré-pandemia¹¹. No caso de doentes COVID-19 positivos, todos os inquiridos optaram por adiar o início dos tratamentos previstos; caso a infeção surgisse durante os tratamentos, os mesmos foram suspensos em cerca de 80% dos casos, tendo a maioria retomado RT após resolução do quadro infeccioso¹¹. Não foram registadas alterações significativas no tratamento definitivo e adjuvante, no que diz respeito a adiamento ou interrupções, de doentes portadores de carcinoma da

orofaringe, nasofaringe, seios perinasais e da laringe com margem positiva¹¹. Foram preferidos esquemas de hipofracionamento em doentes com carcinoma da laringe glótica em estádios iniciais (15.7%), doença oligometastática ao diagnóstico (25%) e em doentes idosos (14.1%)¹¹.

Na sequência da publicação do consenso da ASTRO e da ESTRO para otimização da abordagem ao doente de C&P, com ênfase na implementação de esquemas hipofracionados durante a pandemia¹², Huang *et al* realizou um estudo para identificação do(s) grupo(s) de doentes de C&P nos quais possam ser prescritos esquemas de RT hipofracionada sem prejuízo nos respetivos *outcomes*⁴. Foram incluídos 994 doentes portadores de carcinoma da orofaringe HPV positivo (OHPV+) e 1045 doentes portadores de carcinoma da orofaringe, laringe e hipofaringe HPV negativo (C&PHPV-) tratados por RT exclusiva, com esquema curto (RT-hypo: 60Gy/25fr/5semanas), RT exclusiva, com esquema moderadamente acelerado (RT-acc: 70Gy/35fr/6semanas) e por RT/QT concomitante (70Gy/35fr/7semanas), entre 2005 e 2017⁴. Registaram-se taxas de controlo locorregional (CLR) e de controlo de doença (CD) aos 3 anos semelhantes entre os 3 esquemas de RT nos doentes OHPV+ T1-2N0-2c e T3N0-2c e nos doentes C&PHPV- estágio I e II⁴. Nos doentes OHPV+ T4N3, foram observadas taxas de CLR aos 3 anos, semelhantes entre os 3 esquemas de RT, mas os doentes tratados por RT-hypo demonstraram menor CD aos 3 anos; no caso dos doentes C&PHPV- estágio III tratados por RT-hypo, a taxa de CD aos 3 anos foi semelhante aos dos restantes esquemas, mas a taxa de CLR aos 3 anos foi inferior⁴.

No nosso estudo e, apesar das recomendações do consenso da ASTRO e da ESTRO, os esquemas de hipofracionamento não foram preferidos face aos esquemas convencionais, em parte, pela ausência de forte evidência científica a favorecer os esquemas hipofracionados, neste grupo de doentes oncológicos. O estudo apresenta importantes limitações, nomeadamente, a sua natureza retrospectiva, a heterogeneidade da amostra de doentes selecionados, no que diz respeito às localizações tumorais e estágio clínico e/ou patológico, assim como, ao próprio intuito da RT. O curto período de *follow-up* dos doentes tratados em 2020 demonstrou-se, ainda, bastante restritivo para a aferição dos *outcomes* de sobrevivência desses doentes. Mais estudos com maior amostragem, maior período de *follow-up* e de carácter prospetivo são necessários para determinar de forma mais precisa qual o verdadeiro impacto da COVID-19 na abordagem terapêutica ao doente com C&P.

CONCLUSÃO

A pandemia COVID-19 condicionou alterações marcantes na abordagem terapêutica ao doente de C&P. Comparativamente ao ano anterior destacou-se, em 2020, diagnóstico de doença em estádios mais

avançados, maior discrepância entre o tratamento proposto na RDT e o tratamento prescrito nas consultas subsequentes, maior intervalo de tempo entre a RDT e o início dos tratamentos, assim como, uma maior taxa de progressão pós-tratamento.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Resultados preliminares apresentados sob forma de comunicação oral no 17º Congresso Nacional de Oncologia que decorreu, em formato virtual, de 18 a 22 de novembro de 2020.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Brody RM, Albergotti WG, Shimunov D, Nicolli E, Patel UA, Harris BN, et al. Changes in Head and Neck Oncologic Practice During the COVID-19 Pandemic. *Head Neck*. 2020 Jul;42(7):1448-1453. doi: 10.1002/hed.26233.
3. Nagar H, Formenti SC. Cancer and COVID-19 — potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):332-334. doi: 10.1038/s41571-020-0375-1.
4. Huang SH, O'Sullivan B, Su J, Ringash J, Bratman SV, Kim J, et al. Hypofractionated Radiotherapy Alone With 2.4Gy per Fraction for Head and Neck Cancer During the COVID-19 Pandemic: The Princess Margaret Experience and Proposal. *Cancer*. 2020 Aug 1;126(15):3426-3437. doi: 10.1002/cncr.32968.
5. Wu V, Noel CW, Forner D, Zhang ZJ, Higgins KM, Enepekides DJ, et al. Considerations for head and neck oncology practices during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Wuhan and Toronto experience. *Head Neck*. 2020 Jun;42(6):1202-1208. doi: 10.1002/hed.26205.
6. Jarahzadeh MH, Asadian F, Farbod M, Meibodi B, Abbasi H, Jafari M, et al. Cancer and Coronavirus Disease (COVID-19): Comorbidity, Mechanical Ventilation and Death Risk. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Oct 1;1-5. doi: 10.1007/s12029-020-00529-2.
7. Marcu LG, Marcu D. The role of hypofractionated radiotherapy in the management of head and neck cancer — a modelling approach. *J Theor Biol*. 2019 Dec 7;482:109998. doi: 10.1016/j.jtbi.2019.109998.
8. Werner MT, Carey RM, Albergotti WG, Lukens JN, Brody RM. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Management of Head and Neck Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jun;162(6):816-817. doi: 10.1177/0194599820921413.
9. Alterio D, Volpe S, Marvaso G, Turturici I, Ferrari A, Leonardi MC, et al. Head and neck cancer radiotherapy amid COVID-19 pandemic:

- Report from Milan, Italy. *Head Neck*. 2020 Jul;42(7):1482-1490. doi: 10.1002/hed.26319.
10. Alterio D, Volpe S, Bacigalupo A, Bonomo P, De Felice F, Dionisi F. et al. Head and neck radiotherapy amid the COVID - 19 pandemic: practice recommendations of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Med Oncol*. 2020 Aug 17;37(10):85. doi: 10.1007/s12032-020-01409-2.
11. De Felice F, D'Angelo E, Ingargiola R, Iacovelli NA, Alterio D, Franco P. et al. A snapshot on radiotherapy for head and neck cancer patients during the COVID - 19 pandemic : a survey of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) head and neck working group. *Radiol Med*. 2020 Oct 6;1-5. doi: 10.1007/s11547-020-01296-7.
12. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M, Balermipas P, Beitler JJ, Blanchard P. et al. Practice recommendations for risk-adapted head and neck cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ASTRO-ESTRO consensus statement. *Radiother Oncol*. 2020 Oct;151:314-321. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.019
13. Salari A, Jalaeefer A, Shirkhoda M. What is the best treatment option for head and neck cancers in COVID-19 pandemic: A rapid review. *Am J Otolaryngol*. Nov-Dec 2020;41(6):102738. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102738.
14. Freitas MGG de. COVID-19: Fase de Mitigação. Reconfiguração dos Cuidados de Saúde na Área da Oncologia Norma 009/2020 de 02/04/2020. Direção-Geral da Saúde. Available from <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0092020-de-02042020-pdf.aspx>