



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ *CAMPUS* SOBRAL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DENIS FRANCISCO GONÇALVES DE OLIVEIRA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM NEOPLASIAS
MALIGNAS DA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO ATENDIDOS NO SERVIÇO
DE RADIOTERAPIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL**

Fortaleza

2019

DENIS FRANCISCO GONÇALVES DE OLIVEIRA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM NEOPLASIAS
MALIGNAS DA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO ATENDIDOS NO SERVIÇO
DE RADIOTERAPIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL**

Defesa de Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina/*Campus* Sobral, Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira
Co-orientador: Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves

Fortaleza

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O46p Oliveira, Denis Francisco Gonçalves de.
Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral / Denis Francisco Gonçalves de Oliveira. – 2019.
53 f.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Karuza Maria Alves Pereira .
Coorientação: Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves.
1. Câncer de cabeça e pescoço. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Cavidade Oral. 4. Epidemiologia nos serviços de saúde. 5. Laringe. I. Título.
-

DENIS FRANCISCO GONÇALVES DE OLIVEIRA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM NEOPLASIAS
MALIGNAS DA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO ATENDIDOS NO SERVIÇO
DE RADIOTERAPIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL**

Defesa de Dissertação de Mestrado submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina/*Campus* Sobral, Universidade Federal do Ceará, como um dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Ciências da saúde.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Bonifácio da Silva Sampieri
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra Hellíada Vasconcelos Chaves
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves (Co-orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, pelo fortalecimento do espírito e pela luz nos caminhos de dificuldade.

Aos meus pais, Macionede e Raimundo, minha fonte de inspiração, ensinando-me sempre a agir com ética, verdade e a lutar pelos meus sonhos.

À minha esposa, Sthefane Feitosa, por as situações e por me revelar a cada dia o verdadeiro sentido da vida. Por ser uma companheira presente em todos os momentos. O apoio e paciência dela foram fundamentais para a concretização dessa caminhada.

À minha orientadora Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira, pelos ensinamentos acadêmicos, pela contribuição na minha formação pessoal e profissional e por transmitir tão grandiosamente o valor da docência e da pesquisa.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves pelos brilhantes ensinamentos e pela inspiração que representa como mestre.

Aos amigos Thâmara Marinho, Ealber Luna, Thaís Torres e Khalil Viana por todo apoio durante as pesquisas e pelo compartilhamento de relevantes momentos na pós-graduação.

À instituição Universidade Federal do Ceará, em nome do reitor Henry de Holanda Campos.

À coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFC *Campus* Sobral, Profa. Dra. Hellíada Vasconcelos Chaves.

RESUMO

Introdução: O Câncer de cabeça e pescoço (CCP) corresponde à sexta neoplasia maligna mais prevalente em todo o mundo e se caracteriza por ser um grupo heterogêneo de tumores que acometem principalmente cavidade oral, orofaringe e laringe. No Brasil, estima-se para cada ano do biênio 2018-2019, 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres por 100 mil habitantes e 6.390 casos novos em homens e 1.280 em mulheres de câncer de laringe por 100 mil habitantes, os dois principais sítios de acometimento do CCP, cujos principais fatores de risco associados são o fumo e o álcool. **Objetivo:** Pretende-se traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com CCP atendidos em um serviço de referência em radioterapia de um município da região Nordeste do Brasil. **Material e Métodos:** Este estudo caracteriza-se por ser retrospectivo e transversal com caráter quantitativo, no qual foram analisados prontuários dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no setor de radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceará, no período de 2008 a 2018. As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, profissão, raça, escolaridade, hábitos tabagista e etilista, localização do tumor primário, TNM, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica, história clínica e tratamento. Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20,0 para Windows adotando uma confiança de 95%. **Resultados:** Foram analisados 284 prontuários dos últimos dez anos, evidenciando que no perfil clínico-epidemiológico o número de CCP aumenta com a idade, acometendo principalmente o sexo masculino e indivíduos de baixa escolaridade. O Carcinoma de Células Escamosas (CEC) foi o tipo histológico mais comum, e a principal localização foi laringe, tendo relação com a queixa principal mais prevalente que foi rouquidão, e maior nos tumores no estágio I/II ($p < 0,001$). Quanto à modalidade do tratamento, a radioterapia radical apresentou maior porcentagem (72,4%) no estágio III/IV, além da maior necessidade de quimioterapia também ser neste grupo (39,2%) ($p < 0,001$). Já a cirurgia obteve maior porcentagem no estágio I/II (25,3%). Observou-se um período de mais de 8 meses de queixa principal com maior frequência em estágios mais avançados ($p = 0,001$). Hiperemia cutânea com descamação seca da região cervical e mucosite foram, as principais manifestações clínicas durante o tratamento radioterápico. **Conclusão:** O perfil evidencia um maior número de CCP no sexo masculino, aumentando com a progressão da idade, sendo que a principal localização foi a laringe. A maioria das lesões foi CEC, tendo como principal modalidade de tratamento a radioterapia radical. Os dados obtidos poderão embasar o desenvolvimento de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce dessas neoplasias no setor onde o estudo foi realizado.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço. Carcinoma de células escamosas. Cavidade Oral. Epidemiologia nos serviços de saúde. Laringe.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer (HNC) is the sixth most prevalent malignant neoplasm worldwide and is characterized by a heterogeneous group of tumors that mainly affect the oral cavity, oropharynx and larynx. In Brazil, estimated 11,200 new cases of cancer of the oral cavity in men and 3,500 in women per 100 thousand inhabitants and 6,390 new cases in men and 1,280 in women of laryngeal cancer per 100 thousand inhabitants, the two main sites of HNC involvement, where the main associated risk factors are smoking and alcohol. **Objective:** To describe the clinical-epidemiological profile of patients with HNC treated at a referral service in radiotherapy in a city in the Northeast region of Brazil. **Material and Methods:** This study is characterized by being retrospective and transversal with a quantitative character, in which the medical records of patients with head and neck cancer treated in the radiotherapy sector of the Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceara, were analyzed in the period of 2008 to 2018. The variables analyzed included age, sex, profession, race, schooling, smoking and alcohol habits, primary tumor location, TNM, clinical staging, degree of histological differentiation, clinical history and treatment. Data were expressed as absolute and percent frequency and analyzed by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test using the Statistical Packing for Social Sciences (SPSS) software version 20.0 for Windows adopting a 95% confidence level. **Results:** A total of 284 medical records were analyzed of the last 10 years, showing that in the clinical-epidemiological profile the number of HNC increases with age, affecting mainly males and individuals with low schooling. Squamoll Cell Carcinoma (SCC) was the most common histological type and the main site was larynx, related to the most prevalent main complaint that was hoarseness, and higher in stage I/II tumors ($p < 0.001$). Regarding the modality of treatment, radical radiotherapy had a higher percentage (72.4%) in stage III/IV, besides the greater need for chemotherapy also in this group (39.2%) ($p < 0.001$). Surgery obtained a higher percentage in stage I/II (25.3%). A period of more than 8 months of main complaint was observed more frequently at more advanced stages ($p = 0.001$). Cutaneous hyperemia with dry desquamation of the cervical region and mucositis were, respectively, the main clinical manifestations during the radiotherapy treatment. **Conclusion:** The profile shows a higher number of HNC in the male sex, increasing with the progression of age, where in this study the larynx was the main location. Most of the lesions were SCC, with radical radiotherapy being the main modality of treatment. The data obtained could support the development of strategies for the prevention and early diagnosis of these neoplasms in the sector where the study was performed.

Keywords: Epidemiology in health services. Head and neck cancer. Larynx. Oral cavity. Squamous cell carcinoma.

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1: Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018).....	31
Tabela 2: Correlação entre estágios e os dados clínico-patológicos de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018).....	33
Tabela 3: Correlação entre as principais localizações e os dados clínico-patológicos de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018).....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
CCECP	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral
DNA	Do inglês <i>Desoxyribonucleic Acid</i>
5FU	5-fluorouracil
HPV	Do inglês <i>Human Papiloma Virus</i>
IARC	Do inglês <i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
RT	Radioterapia
SPSS	Do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
VALCSG	Grupo de Estudo de Câncer Laríngeo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço	11
2.2 Fatores de risco e protetores	13
2.3 Tratamento do câncer de cabeça e pescoço	16
3 RELEVÂNCIA/JUSTIFICATIVA	19
4 PROPOSIÇÃO	20
4.1 Objetivo Geral	20
4.2 Objetivos Específicos	20
5 CAPÍTULO ÚNICO	21
6 CONCLUSÃO GERAL	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE A	43
ANEXO A	44
ANEXO B	45
ANEXO C	46

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, sendo previsto mais de 21 milhões de pessoas em 2030. No Brasil, é estimado para o biênio 2018-2019 a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano (INCA, 2018).

Dentre os diversos tipos de cânceres, o Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) representa um fator significativo para a saúde pública em todo o mundo, uma vez que está associado a casos de mortalidade e morbidade significativas, correspondendo a 6ª malignidade mais comum, com cerca de 600.000 casos. Além disso, a incidência do CCP aumenta no mundo todo, embora ocorra uma redução no consumo de tabaco, um dos principais fatores de risco associados com a etiologia da doença (TURATI, et al., 2013; LEITE, et al., 2018).

No Brasil e na maior parte do mundo, o principal sítio de acometimento do CCP é a cavidade oral (GUPTA et al., 2016; COCA-PELAZ et al., 2018). Ressalta-se que para o Brasil, estimam-se 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Em relação ao câncer de laringe, estimam-se 6.390 casos novos em homens e 1.280 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2018).

O CCP é caracterizado por um grupo heterogêneo de lesões que acometem principalmente cavidade oral, laringe e orofaringe. Sendo o tabagismo e álcool, os principais fatores de risco associados. Além desses, a exposição excessiva à radiação solar ultravioleta, sem a devida proteção ao longo dos anos, pode representar um possível fator de risco para o câncer de lábio (WOLF, FOLLMAN, NAST, 2012; LEITE et al., 2018). Outros fatores, como a infecção pelo HPV, dieta pobre em frutas e vegetais, vêm sendo estudados com o intuito de investigar sua implicação na carcinogênese, principalmente, do câncer de língua e orofaringe (VIGNESWARAN, WILLIAMS, 2014; GUPTA et al., 2017; HUANG, SULLIVAN, 2017).

Nos estágios iniciais dos tumores que se localizam nessa região anatômica, geralmente, os pacientes são assintomáticos, podendo assemelhar-se às condições benignas. Ocasionalmente o diagnóstico tardio do CCP que exigem tratamentos mais agressivos, consequentemente causando impacto sobre a qualidade de vida, custo de tratamento dos pacientes, sobrevida e prognóstico, ocasionando ainda, altas taxas de morbidade e mortalidade (ROCHA et al., 2013).

Nesse contexto, o Câncer de Cabeça e Pescoço representa um fator significativo para a saúde pública em todo o mundo, uma vez que está associado a casos de mortalidade e morbidade significativas, apesar dos avanços clínicos que permitem seu diagnóstico e tratamento precoce. (GUPTA et al., 2016; COCA-PELAZ et al., 2018). Sendo assim, estudos epidemiológicos que

visem identificar o perfil epidemiológico de pacientes com CCP são muito relevantes por orientar os serviços de saúde a elaborarem estratégias eficazes de rastreamento e diagnóstico precoce, na busca da redução da incidência dessas neoplasias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer representa a segunda principal causa de morte em todo o mundo. Estima-se que o aumento global do número de casos de câncer tenha sido de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018. Um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres desenvolvem câncer durante a vida, e um em oito homens e uma em 11 mulheres morre da doença, sendo a prevalência de sobrevivida de cinco anos estimada em 43,8 milhões (IARC, 2018). Para o Brasil, é estimado para cada ano do biênio 2018-2019 a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer (INCA, 2018).

O aumento da incidência do câncer é devido a vários fatores, incluindo o crescimento da população e o envelhecimento, bem como à mudança da prevalência de certas causas de câncer ligadas ao desenvolvimento social e econômico (BRAY et al., 2018).

Destaca-se que o câncer de pulmão é o câncer mais comumente diagnosticado em homens, 14,5% do total de casos em homens e 8,4% em mulheres, seguido de próstata (13,5%) e câncer colo-retal (10,9%). Além disso, é a principal causa de morte por câncer em homens, 22,0%, ou seja, cerca de uma em cada cinco mortes por câncer (IARC, 2018).

Nas mulheres, o câncer de mama é o mais comumente diagnosticado (24,2%, ou seja, cerca de um em cada quatro, de todos os novos casos de câncer diagnosticados em mulheres, é câncer de mama). O câncer de mama também é a principal causa de morte por câncer em mulheres (15,0%), seguido por câncer de pulmão (13,8%), câncer colorretal (9,5%) e câncer do colo do útero (7,5%) (BRAY et al., 2018; IARC, 2018).

2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço

O CCP é a sexta malignidade mais comum no mundo todo, com cerca de 600.000 casos, sendo caracterizado por ser um grupo de diferentes tumores que acometem principalmente cavidade oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glândulas salivares maiores e tireoide (SOLOMON; YOUNG; RISCHIN, 2018). Segundo as informações do Globocan/IARC, em 2012, foram estimados 300.373 casos novos de cânceres de lábio e cavidade oral em nível mundial.

Para o Brasil, estimam-se 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição e de 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º mais frequente entre todos os cânceres. Em relação à

laringe, estimam-se 6.390 casos novos em homens e 1.280 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. O risco estimado será de 6,17 casos a cada 100 mil homens, ocupando a oitava posição e a 16ª mais frequente com 1,20 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

Em relação ao tipo histológico, o principal é o Carcinoma de Células Escamosas (CEC), correspondendo a cerca de 90% dos casos (AHADIAN et al., 2017; IARC, 2018; LEITE et al., 2018). O mesmo também é chamado de carcinoma epidermoide ou carcinoma espinocelular (OGBUREKE et al., 2007; WOLFF, FOLLMAN, NAST, 2012). Caracteriza-se por apresentar altas taxas de invasão local e metástase, possuindo, portanto, grande agressividade. Muitos pacientes morrem em decorrência da disseminação local ou regional da doença (OGBUREKE et al., 2007).

O carcinoma de células escamosas oral (CCEO) afeta preferencialmente homens acima dos 50 anos de idade (JOHNSON, JAYASEKARA, AMARASINGHE, 2011), entretanto sua prevalência entre indivíduos mais jovens (com menos de 45 anos) tem aumentado (CHI, DAY, NEVILLE, 2015). É importante destacar que além desse tipo histológico, as pesquisas sobre CCP também apontam um pequeno percentual de pacientes com carcinoma basocelular, carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma e carcinoma adenoide cístico (CARVALHO; VITAL, 2009; PREREIRA et al., 2016).

Diante do exposto, é importante destacar alguns estudos epidemiológicos sobre CCP. Em pesquisa que avaliou o perfil dos pacientes atendidos na Fundação Oncocentro de São Paulo, no período de 2000 a 2006, os resultados mostraram que os mesmos em sua grande maioria era do gênero masculino, com idades inferiores a 55 anos, baixa escolaridade, diagnosticados em estágios avançados e apresentando como principais sítios de acometimento a cavidade oral, laringe e orofaringe (BERGAMASCO et al., 2008).

Já em estudo realizado no Hospital Aristides Maltez, na Bahia, onde foram analisados 171 prontuários de pacientes com câncer de boca, atendidos de 2000 a 2006, o perfil mostra pacientes sendo principalmente do gênero masculino, com sítio em língua e palato, apresentado CEC. Em relação à escolaridade, a maioria era analfabeta, fumante e etilista. Destaca-se que o diagnóstico se deu principalmente quando o tumor se apresentava em tamanho T3 e T4 (SILVA et al., 2013).

Dados parecidos foram encontrados em uma pesquisa realizada no Hospital do Câncer de Murié – Fundação Cristiano Varella, em Minas Gerais. Foram analisados 142 prontuários de pacientes atendidos no período de 2006 a 2008. Chegando-se aos seguintes resultados: 83% dos pacientes eram do sexo masculino; principais localizações foi em laringe seguido por

orofaringe e cavidade oral; os pacientes foram diagnosticados em grande maioria em estágios avançados; sendo 78,16% fumantes e 61,97% etilistas (CARVALHO; VITAL, 2009).

É importante também destacar o estudo realizado no Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, onde se analisou 573 prontuários de pacientes com câncer de boca. O perfil traçado com esse estudo demonstra que a maioria dos pacientes são do sexo masculino, com baixa escolaridade, apresentando principalmente CEC de assoalho da boca e língua, e lesão com tamanho T4 (DANTAS et al., 2016).

Outro estudo importante foi o realizado no Hospital Universitário Bettina Ferro de Sousa da Universidade Federal do Pará. Neste, foram coletados dados de 81 prontuários de pacientes que tinham CCP e que foram atendidos no setor de otorrinolaringologia. Percebeu-se com essa pesquisa que também o principal tipo histológico era CEC, tendo forte associação com tabagismo. Destaca-se que a principal queixa manifestada por esses pacientes era a disfonia que se correlacionava com o principal sítio de acometimento que era laringe (SOUSA et al., 2016).

Em relação ao perfil dos pacientes com CCP no setor de radioterapia, é necessário ressaltar um levantamento epidemiológico realizado no setor de radioterapia do Hospital de alta complexidade oncológica da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais. Nesse estudo, a faixa etária mais prevalente foi a de 61 a 70 anos, sendo que a maioria foi do sexo masculino e apresentando laringe como principal sítio de acometimento (ROCHA et al., 2017).

2.2 Fatores de risco e protetores

Estudos mostram que CEC de CCP se correlacionam com indivíduos que tiveram atividades ocupacionais manuais e rurais (estes estão em constante exposição à luz solar e em contato com substâncias carcinogênicas), renda baixa, classe social-ocupacional baixa, baixa escolaridade e desemprego. No caso de câncer de boca, laringe e faringe, os principais fatores de riscos são: o tabaco, que possui pelo menos 50 substâncias carcinogênicas, incluído nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos; o álcool, por aumentar a exposição da mucosa a agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular dos mesmos; ingestão de alimentos gordurosos; exposição à radiação não ionizante da luz ultravioleta; má-higiene bucal; histórico familiar; baixo índice de massa corporal; envolvimento viral e predisposição genética (CASATI et al., 2012; GALBIATTI et al., 2013; ROCHA et al., 2013).

No que concerne à etiologia do CCEO, sabe-se que é complexa, visto que pode ser induzida por uma combinação de vários fatores, dentre eles: hábitos pessoais, atividade

profissional, local onde o indivíduo habita, problemas nutricionais, radiação, presença de oncogenes, predisposição e susceptibilidade genética, porém o consumo de fumo e álcool são os principais fatores de risco para essa doença (JOHNSON, JAYASEKARA; AMARASINGHE, 2011; WOLFF; FOLLMAN, NAST, 2012; CHI, DAY, NEVILLE, 2015). A carcinogênese originada pelo tabaco é dose dependente, isto é, o risco de desenvolver câncer é proporcional tanto ao número de cigarros fumados por dia quanto ao tempo de fumo (CHI, DAY, NEVILLE, 2015).

Assim, o risco para câncer de cabeça e pescoço aumenta, significativamente, quando se fuma por mais de 20 anos e com frequência maior do que 20 cigarros por dia (HASHIBE et al., 2007; APPLEBAUM et al., 2007). A carcinogênese do tabaco é inquestionável, uma vez que tabagistas possuem 3,43 vezes mais chances de desenvolver CCEOs comparado a indivíduos não fumantes (GANDINI et al., 2008). Além disso, o risco de desenvolver CCEOs somente se aproxima de indivíduos não fumantes depois de 10 anos ou mais de cessado o hábito (IARC, 2018). Destaca-se que o fumo aumenta em 10 vezes a chance de desenvolver o câncer de laringe (BRAY et al., 2018; INCA, 2018).

É importante ressaltar que quando o hábito de fumar está associado ao etilismo, há efeitos sinérgicos à carcinogênese do tabaco. Estudo realizado por Znaor et al., (2003) constatou que o consumo de álcool juntamente com o hábito de fumar aumentava em quase 5 vezes a chance do indivíduo ser acometido pelo câncer de boca. O etilismo, de forma isolada, aparece recentemente como um fator de risco para o desenvolvimento de CCEOs com estudos envolvendo indivíduos não fumantes mostrando uma forte associação entre o consumo de álcool e sua quantidade ingerida (mais de 60 gramas por dia) com o desenvolvimento do CCEOs (IARC, 2010).

No entanto, para Turati et al. (2013), a ingestão de etanol mostra maior risco para o desenvolvimento de CEC de orofaringe do que CCEOs. O mecanismo envolvido na carcinogênese propiciada pelas bebidas alcoólicas está relacionado à presença de acetaldeído, oriundo do metabolismo enzimático do etanol. Tal substância possui efeitos mutagênicos no DNA (*desoxyribonucleic acid*) da célula do hospedeiro (CHI, DAY, NEVILLE, 2015). Além disso, o etanol atua nas células do epitélio bucal tornando-as mais permeáveis a outros carcinógenos como, por exemplo, os presentes no tabaco (ROSENQUIST, 2005; SUBAPRIYA et al., 2007). A deficiência nutricional em pacientes que fazem ingestão de grandes quantidades de álcool também pode contribuir para aumentar o risco de desenvolver CEC de Cabeça e Pescoço (CCECP) (CHI, DAY, NEVILLE, 2015).

Outros fatores etiológicos relacionados ao CCEOs são o HPV (*Human Papiloma Virus*), deficiências nutricionais, imunossupressão, exposição a riscos ocupacionais e certas condições hereditárias (CHI, DAY, NEVILLE, 2015). Estes fatores são descritos na literatura como tendo relação também com o desenvolvimento do CCECP em pacientes jovens (menos de 45 anos de idade) que não se expuseram significativamente ao tabaco e/ou álcool (LIU et al., 2016).

O HPV possui uma relação bem estabelecida com os carcinomas de orofaringe, acometendo uma pequena proporção de CCEOs (CHI, DAY, NEVILLE, 2015). Sendo que o HPV de subtipo 16 é responsável pela maioria dos CEC de orofaringe HPV-positivos, havendo uma maior variabilidade de subtipos de HPVs em CCEOs (CHI, DAY, NEVILLE, 2015). O HPV contém o DNA como material genético, é epitéliotrópico e tem a pele e as mucosas como principais sítios de infecção (LIU et al., 2016).

Em relação à história familiar, é importante destacar que ter um parente de primeiro grau afetado com CCP aumenta o risco para a doença. No entanto, estimativas de riscos variam muito entre os estudos (NEGRI et al., 2009). Nessa linha, se destaca um estudo de caso-controle que incluiu casos da Itália e Suíça, cujos *odds ratios* (OR) para o desenvolvimento de câncer de boca e faringe foi de 2,6 e para o câncer de laringe de 3,8. Neste estudo, pôde se perceber que o histórico familiar de câncer de boca e laringe em parentes de primeiro grau esteve fortemente associado ao risco de desenvolver tais patologias, sendo que os riscos aumentavam quando dois ou mais parentes tinham sido afetados (GARAVELLO et al., 2007).

Vale ressaltar que em estudo realizado no Brasil, com 754 casos, foi evidenciado que o risco relativo de desenvolvimento de CCP quando se possui um parente de primeiro grau com qualquer tipo de câncer foi de 1,97 e quando o histórico familiar era de CCP, esse risco sobe para 3,65 (FOULKES et al., 1995).

Provavelmente esse histórico familiar está associado a fatores genéticos. No entanto devemos considerar que o ambiente familiar influencia comportamentos, como a relação com o álcool e tabaco. Devemos considerar ainda a possibilidade de vários polimorfismos genéticos envolvidos no metabolismo de agentes carcinogênicos, no reparo de DNA e ainda em vários outros processos. Porém são necessários mais estudos para elucidar tais questões (NEGRI et al., 2009).

Em relação aos fatores protetores, os principais citados na literatura são os seguintes: dietas com frutas, ricas principalmente em vitaminas A, C e E, alimentos que contenham carotenoides e vegetais pobres em amido, e certos alimentos têm propriedades antitumorais, como as plantas crucíferas, que bloqueiam enzimas responsáveis pela ativação tumoral ou que sequestram (sequestro) de radicais livres, um aprimorado processo de detoxificação que altera a

atividade de tais enzimas ou a modulação de certos processos de reparo do DNA (GALBIATTI et al., 2013).

2.3 Tratamento do câncer de cabeça e pescoço

O tratamento do CCP depende da localização, características e extensão do tumor, podendo incluir cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, realizadas isoladamente ou em combinação. Após a identificação do tumor, é realizada uma avaliação para verificar se o tumor é operável ou não, e então planejar o tratamento, que deve ser multidisciplinar (INCA, 2018).

A principal opção de tratamento para o tumor primário, secundário e recorrente é a cirurgia. A obtenção de margens negativas é o objetivo primário da cirurgia de cabeça e pescoço, entretanto pode ser impossível em alguns casos por conta da infiltração de estruturas vitais como artéria carótida ou fâscias. Margens cirúrgicas positivas são associadas à redução da sobrevida (GALBIATTI et al., 2013). Vale salientar que a obtenção de margens negativas pode levar a importantes disfunções na mastigação, deglutição, salivação e fala, afetando a qualidade de vida do paciente. Assim, radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes com CCP avançados (ETHUNANDAN et al., 2005).

Quanto à quimioterapia, a cisplatina ainda é a base para o tratamento de CEC de cabeça e pescoço recorrente e metastático. Além disso, a administração de cisplatina em alta dose no pós-operatório concomitante à radioterapia é mais eficaz do que radioterapia isolada em pacientes com CCP localmente avançado, além de não causar um grande número de complicações tardias (BERNIER et al., 2004; LE; HANNA, 2018).

O benefício de adicionar concomitante alta dose de cisplatina à radioterapia adjuvante para o tratamento do CCECP foi estabelecido em dois grandes ensaios, EORTC 22931 e RTOG 9501.1-3. Nestes estudos, a cisplatina foi administrada na dose de 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43 durante a radiação (THAI; RISCHIN, 2018). Em relação à primeira geração de testes para tentar preservar a laringe, os mesmos foram realizados pelo Grupo de Estudo de Câncer Laríngeo (VALCSG) e demonstrou a capacidade da quimioterapia com 5-fluorouracil (5FU) e cisplatina seguida de radioterapia, em preservar a laringe em 64% dos pacientes, sem comprometer sua sobrevida em comparação com pacientes que realizaram laringectomia, seguida de radiação (RODRIGUEZ; ADELSTEIN, 2009).

Já a radioterapia (RT) desempenha um papel fundamental no tratamento de pacientes com CCP, onde aproximadamente 80% de todos os pacientes com tais neoplasias necessitarão deste tratamento durante o curso da doença. O princípio de ação da RT é restringir o potencial

reprodutivo das células tumorais a induzir a morte celular por apoptose, necrose, catástrofe mitótica, senescência e autofagia. Não só as células tumorais são irradiadas durante um curso de RT, mas também são infligidos danos nas células normais adjacentes ao tumor, o que acaba gerando manifestações clínicas resultantes da sensibilidade à radiação e da organização dos tecidos irradiados, bem como sobre o padrão de distribuição, temporal e de localização da dose de radiação acumulada nesses tecidos (BOERO et al., 2016; STROJAN et al., 2017).

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem sido vista como vantajosa em comparação às técnicas tradicionais por oferecer uma cobertura mais homogênea da dosagem em relação ao volume alvo e uma redução da exposição dos tecidos adjacentes ao tratamento. A dose mais elevada está correlacionada com melhor controle do tumor e melhores taxas de sobrevida (DUPREZ et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2014). Vale ressaltar que a radioterapia hiperfracionada também tem sido utilizada em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Entretanto, esta opção terapêutica pode produzir reações de diferentes graus de intensidade na mucosa, como mucosite oral, que causa dor significativa, dificuldades de mastigação e deglutição, representando a mais debilitante reação aguda associada ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço (SANTOS et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2014).

Destaca-se que a mucosite tem uma prevalência que varia de 36 a 100% entre os pacientes que se submeteram à RT e geralmente aparece quando se chega à dose de 1000 cGY. Fato que geralmente ocorre na primeira semana de tratamento. A mesma é caracterizada por erupções na mucosa bucal, que pode evoluir para ulcerações. Tendo uma duração de 2 a 4 semanas e regredindo após o término do tratamento. Deve-se apontar que são vários fatores que influenciam no grau de mucosite, entre eles: má higiene bucal, a dose de radiação, a dosagem e o tipo de quimioterápicos, o estado geral de saúde do paciente e o uso de irritantes locais, como álcool, tabaco e alimentos condimentados (SARI; NASILOSKI; GOMES, 2014).

Outra reação ao tratamento radioterápico muito comum é a radiodermatite. A mesma é definida como um conjunto de lesões cutâneas decorrentes da exposição intensa à radiação ionizante. Estando presentes em 95% dos pacientes que se submetem ao tratamento. Pode se manifestar por hiperemia, descamação seca ou úmida, úlceras, infecção local, e até mesmo necrose. Deve-se destacar que os seguintes fatores influenciam o grau de radiodermatite: idade, estado nutricional, estágio e localização do tumor, presença de comorbidades e imunoterapia, volume irradiado, dose total e fracionada da radiação, adequação ao autocuidado e quimioterapia concomitante (ROCHA et al., 2018).

Além desses problemas clínicos causados pela RT, também podem estar presentes: edema de tecidos moles, aumento da produção de muco, xerostomia, e tardiamente, por hipóxia

e oxidação crônica, ocorrem a fibrose e a rigidez dos tecidos. Tais problemas acabam contribuindo para o surgimento ou intensificação de outros problemas como a disfagia, que compromete ainda mais a qualidade de vida dos pacientes (PORTAS et al. 2011).

Salienta-se ainda que mecanismos de disfagia tardia após RT para CCP ainda são pouco compreendidos. A fibrose dos tecidos moles é a principal causa da disfagia associada à radioterapia, pois gera restrição na contratilidade da musculatura subjacente devido à cicatrização pós-inflamatória e linfaedema. Além da fibrose, a atrofia muscular (com fraqueza associada) pode resultar do desuso da musculatura da orofaringe durante a RT, quando os pacientes param de comer alimentos normais e passam vários meses com alimentação por sonda para manter a nutrição (STROJAN, et al, 2017).

3 RELEVÂNCIA/JUSTIFICATIVA

O câncer se configura como um importante problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde estima que a doença possa matar mais de 12 milhões de pessoas por ano até 2020. Estima-se, para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano (INCA, 2018).

O Nordeste do Brasil, principalmente o Ceará, apresenta alta incidência de câncer de laringe e de boca. Além disso, mais de oitenta por cento dos pacientes que procuram tratamento em serviços especializados já se encontram em estágios avançados da doença, fase em que as possibilidades de cura estão drasticamente reduzidas, levando à implementação de tratamentos mutilantes, muitas vezes inabilitando o paciente para a reintegração familiar, social e profissional, temporária ou definitivamente (BRAY et al., 2018; INCA, 2018).

Diante desse contexto, é importante investigar quais possíveis fatores estão associados ou interligados com a progressão da doença, buscando entender como características sócio-demográficas e clínico-patológicas podem estar relacionadas com as neoplasias malignas de cabeça e pescoço, uma vez que, o paciente com CCP precisa de um acompanhamento multiprofissional e integral, para que assim seja instituída uma melhor tomada de decisão.

A realização de estudos epidemiológicos nos serviços de cabeça e pescoço demonstra o perfil dos pacientes e pode auxiliar na criação e implantação de políticas públicas de saúde que visem à prevenção e o diagnóstico precoce do CCP. É importante enfatizar que o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral atua como um relevante centro de tratamento de referência para indivíduos de baixa renda, tratando vários tipos de câncer na região Norte do estado do Ceará.

Vale ressaltar que esse estudo é o primeiro a analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos no setor de radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Sendo assim, é inédito, e possibilita base para a construção de políticas públicas para a região norte do Ceará e também sensibilizando para novas pesquisas relacionadas ao tema.

4 PROPOSIÇÃO

4.1 Objetivo Geral

- Realizar um levantamento clínico-epidemiológico dos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço do setor de radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar o perfil epidemiológico e clínico-patológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço;
- Correlacionar estadiamento clínico com os dados epidemiológicos e clínico-patológicos;
- Correlacionar localização do tumor com os dados clínico-patológicos.

5 CAPÍTULO ÚNICO

Esta dissertação está baseada no Artigo 45 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará- *Campus* Sobral, que regulamenta o formato alternativo para dissertações de mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato.

Diante disso, tal dissertação de mestrado é composta por um capítulo que contém um artigo científico, que será submetido à publicação no periódico *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, DOI:10.31557, (ANEXO C), conforme descrito abaixo:

Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço de uma população do Nordeste do Brasil

Denis Francisco Gonçalves de Oliveira¹, Sthefane Gomes Feitosa², Thâmara Manoela Marinho Bezerra², Hellíada Vasconcelos Chaves¹, Larissa Pereira da Ponte Amadei³, Filipe Nobre Chaves¹; Karuza Maria Alves Pereira⁴

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, *Campus* Sobral, Sobral, Brasil; ²Programa de pós-graduação em Odontologia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil; ³Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, Brasil; ⁴Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

Autor de Correspondência: Karuza Maria Alves Pereira. Endereço: Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Rua Delmiro de Farias, S/N, Rodolfo Teófilo – Fortaleza, Ceará, Brasil, CEP: 60430-350. Telefone: +55-85-3366 8471. E-mail: karuzaalves@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço (CCP) corresponde à sexta neoplasia maligna mais prevalente em todo o mundo e se caracteriza por ser um grupo heterogêneo de tumores que acometem principalmente cavidade oral, orofaringe e laringe. Nesse contexto, pretendeu-se com esse estudo traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com CCP atendidos em um serviço de referência em radioterapia de um município da região Nordeste do Brasil.

Material e Métodos: Este estudo caracteriza-se por ser retrospectivo, de 2008 a 2018, e transversal com caráter quantitativo, resultando na análise de 284 prontuários dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço no setor de radioterapia, sendo incluído idade, sexo, profissão, raça, escolaridade, hábitos tabagista e etilista, localização do tumor primário, TNM, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica, história clínica e tratamento. Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. **Resultados:** O CCP aumenta com a idade, acometendo principalmente o sexo masculino e indivíduos de baixa escolaridade. O carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais comum e a principal localização foi laringe, relacionando-se com a queixa principal mais prevalente que foi rouquidão, e maior nos tumores no estágio I/II ($p < 0,001$). Quanto à modalidade do tratamento, a radioterapia radical apresentou maior porcentagem (72,4%) no estágio III/IV, além da maior necessidade de quimioterapia também ser neste grupo (39,2%) ($p < 0,001$). Já a cirurgia obteve maior porcentagem no estágio I/II (25,3%). **Conclusão:** O perfil evidencia um maior número de CCP no sexo masculino, aumentando com a progressão da idade, onde neste estudo a laringe foi a principal localização. A maioria das lesões foram carcinomas de células escamosas, tendo como principal modalidade de tratamento a radioterapia radical. Dessa forma, tal estudo traz dados e informações relevantes para a instituição, possibilitando a sensibilização para medidas preventivas e para o diagnóstico precoce, buscando assim uma redução da incidência e melhora do prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço—carcinoma de células escamosas – cavidade oral – epidemiologia– laringe.

INTRODUÇÃO

O câncer representa a segunda principal causa de morte no mundo, onde a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem por esta doença, a maioria em países subdesenvolvidos (Torre et al., 2012; OMS, 2017). A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) estimou 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer todos os anos, sendo previsto mais de 21 milhões de pessoas em 2030. É evidenciada em todo o mundo, uma maior incidência dos cânceres de pulmão (2,094 milhões, 11, 6% dos novos casos), de mama (2,089 milhões, 11, 6% dos novos casos) e cólon e reto (1,8 milhões, 10,2% da incidência) (Bray et al., 2018; IARC, 2018).

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) corresponde à 6ª malignidade mais comum em todo o mundo, representando cerca de 600.000 casos, sendo caracterizado por ser um grupo heterogêneo de tumores que acometem principalmente cavidade oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glândulas salivares maiores e tireoide (Solomon et al., 2018). O Carcinoma de Células Escamosas (CEC) é o principal tipo histológico dessas neoplasias malignas, correspondendo a cerca de 90% (Ahadian et al., 2017; IARC, 2018; Leite et al., 2018). Caracterizando-se por apresentar altas taxas de invasão local e metástase, possuindo, portanto, grande agressividade (Wolff et al., 2012; Leite et al., 2018). Os principais fatores de risco associados são o fumo e o álcool, sendo que o fumo aumenta em 3,43 vezes a chance de CEC oral. Quando associado ao álcool o risco sobe para 5 vezes. Destaca-se que aquele aumenta em 10 vezes a chance de se desenvolver o câncer de laringe (Bray et al., 2018; INCA, 2018).

Muitos pacientes com CEC de cabeça e pescoço são diagnosticados com a doença localmente avançada, geralmente com envolvimento proeminente de linfonodos. Nesses casos, os tratamentos convencionais são multimodais, utilizando combinações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, resultando em significativa morbidade a curto e longo prazo, e sendo curativos em apenas cerca de 50% dos pacientes (Solomon et al., 2018). Esses indícios se relacionam com aspectos socioeconômicos, educacionais e clínicos que precisam ser conhecidos e analisados para que medidas preventivas sejam instituídas de maneira eficaz (Dantas et al., 2016).

Nessa perspectiva, pretende-se com este estudo traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com CCP atendidos em um serviço de referência em radioterapia de um município da região Nordeste do Brasil. Os dados obtidos poderão embasar o desenvolvimento de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce dessas neoplasias.

MATERIAS E MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se por ser do tipo retrospectivo e transversal com caráter quantitativo, no qual foram analisados prontuários dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no setor de radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceará, no período de 2008 a 2018. A presente pesquisa foi conduzida respeitando os critérios éticos conforme Resolução 466/12.

As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, profissão, raça, escolaridade, hábitos tabagista e etilista, localização do tumor primário, TNM, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica, história clínica e tratamento. Os dados foram obtidos dos prontuários de 284 pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no período de 10 anos, compreendido de julho de 2008 a junho de 2018.

Em relação à análise estatística, os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20,0 para Windows adotando uma confiança de 95%.

RESULTADOS

Os achados clínico-epidemiológicos (Tabela 1) evidenciaram um maior acometimento na faixa etária a partir de 60 anos (64%), sendo observada uma porcentagem crescente dos casos com o aumento da idade, independente da localização acometida. Quanto ao sexo, o masculino foi o mais prevalente (76,1%) e a raça parda a mais comum (93,2%). Quanto à ocupação, a maioria dos pacientes apresentavam profissões de baixa escolaridade (68,7%).

A principal localização foi laringe (34,2%), seguida de cavidade oral (28,2%) e faringe (20,4%), sendo o carcinoma de células escamosas (86,6%) o tipo histológico mais comum, seguido de carcinoma basocelular (4,9%).

O estadiamento tumoral apresentou maior prevalência para T4 (39,1%), N0 (55,3%) e M0 (99,6%). O estágio clínico IV foi o mais evidenciado (37,1%), sendo a radioterapia radical a principal modalidade de tratamento (70,2%), com a necessidade de mais de 30 sessões na maioria dos pacientes (71%).

Quanto à exposição a fatores de risco, 40,8 % dos pacientes eram fumantes, enquanto 16,9% eram etilistas.

A correlação entre o estadiamento e os dados clínico-patológicos (Tabela 2) evidenciou que há uma maior porcentagem de tumores em estágios mais avançados com o aumento da idade. Além disso, tumores em estágio III/IV apresentaram maior porcentagem de envolvimento linfonodal, encontrando-se uma associação estatisticamente significativa entre estágio com o tamanho do tumor e envolvimento de linfonodos ($p < 0,001$).

Quanto à modalidade do tratamento, a radioterapia radical apresentou maior porcentagem (72,4%) no estágio III/IV, além da maior necessidade de quimioterapia também ser neste grupo (39,2%) ($p < 0,001$), achado este que pode estar associado à presença de tumores maiores e inoperáveis.

A queixa principal mais prevalente foi rouquidão, e maior nos tumores no estágio I/II ($p < 0,001$), seguido de disfagia que foi mais prevalente no estágio III/IV ($p = 0,002$) e perda de peso (Tabela 2). Esse dado pode ser associado a um maior número de tumores do grupo I/II em laringe (53,1%), enquanto tumores III/IV apresentaram maior porcentagem em boca (84,9%) (Tabela 3). Este último dado associa-se com a dificuldade de alimentação dos pacientes, o que se relaciona com a diminuição do peso. Além disso, evidenciou-se um período de mais de 8 meses de queixa principal com maior frequência em estágios mais avançados (Tabela 2) ($p = 0,001$), enfatizando-se a importância do diagnóstico precoce.

Tumores em laringe apresentaram maior porcentagem de invasão (37,1%), quando comparado com as demais localizações mais comuns (Tabela 3) ($p = 0,009$). Entretanto, na cavidade oral evidenciou-se um maior acometimento de linfonodos ($p < 0,001$).

Em relação às manifestações clínicas, destaca-se que hiperemia cutânea com descamação seca da região cervical e mucosite foram, respectivamente, as principais manifestações clínicas durante o tratamento radioterápico (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos evidenciam que o aumento da incidência de CCP está relacionado com o aumento da idade, assim como no presente estudo onde foi possível observar que a maior porcentagem dos casos está diretamente relacionada com o aumento da idade (Alvarenga et al., 2008; Leoncini et al., 2018). Evidenciou-se que a maioria dos indivíduos acometidos com CCP apresentavam-se na faixa etária a partir de 60 anos, similar ao reportado por Alvarenga et al. (2008) em que a média foi de 61,7 anos. Além disso, a proporção homem-mulherde 3,2:1 evidenciada nesta pesquisa ressalta os achados da literatura (Marur e Forastieri, 2008; Torre, et al., 2012; Sousa et al., 2016; Leoncini et al., 2018).

As ocupações profissionais da maioria dos pacientes do presente estudo estavam associadas a uma escolaridade baixa, o que pode evidenciar uma associação entre condição socioeconômica e CCP. Vale destacar que tal associação é descrita em alguns estudos, como o de McDonald et al. (2014) que observaram uma correlação entre a condição socioeconômica e educacional, e o tempo de sobrevivência dos pacientes com CCP, em que pacientes com renda mais baixas apresentavam menores taxas de sobrevida.

Salienta-se que Conway et al. (2015) evidenciaram que os indivíduos com menor escolaridade e os grupos com baixa renda apresentaram um risco aumentado em cerca de duas vezes de desenvolvimento de CCP. Esses eventos podem estar associados a um menor nível de cuidados com a saúde e maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde (Petti, 2008).

Outro estudo relevante é o de Dantas et al. (2016) que afirmaram uma associação inversamente proporcional entre tamanho do tumor e nível de educação, em que pacientes analfabetos, com educação primária completa e com ensino fundamental incompleto mostraram uma proporção aumentada de tumores T4, enquanto pacientes com maior nível de escolaridade, mostraram uma alta frequência de tumores com tamanhos um pouco menores (T1 e T2). Os pesquisadores observaram, ainda, que a incidência de câncer bucal em uma população do Nordeste Brasileiro continha uma grande proporção de CEC e que a sobrevida dos pacientes foi inversamente relacionada ao seu nível de educação, o que poderia levar a um diagnóstico em estágios avançados de doença, abstenção de tratamento e prognóstico ruim.

No presente estudo, mais de 86% das lesões correspondiam histologicamente ao CEC, semelhante ao retratado em outras pesquisas que mostram que o carcinoma de células escamosas corresponde a mais de 90% dos tipos histológicos de CCP, acometendo diferentes localizações como cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (Casati et al., 2012; McDonald et al., 2014; Sousa et al., 2016).

Em relação ao sítio de localização no presente estudo, a laringe foi o principal sítio de acometimento, o que explica o fato da rouquidão ter sido a principal queixa dos pacientes antes do tratamento. Os outros dois sítios mais acometidos foram cavidade oral e faringe. Tais localizações são semelhantes ao estudo de Siddiqui et al. (2012).

O CCP geralmente é assintomático, apresentando sintomatologia dolorosa em estágios mais avançados, confirmado pelos dados evidenciados na presente pesquisa em que a maioria dos casos quando apresentou sintomatologia, o tumor já se encontrava num tamanho considerável (ROCHA et al., 2013).

Estimativas do INCA (2018) evidenciam que no estado onde o presente estudo foi realizado é previsto que a laringe seja a localização mais comum de CCP em homens. Destaca-

se que o câncer de laringe é mais incidente em homens com idade superior a 40 anos. Tendo as maiores taxas de incidência no Leste Europeu e em alguns países do Caribe (Ferlay et al., 2013). Ressalta-se que casos diagnosticados em estágio inicial da doença têm uma maior probabilidade de cura desse câncer, sendo observado um prognóstico ruim para os casos em estágio mais avançado, influenciando numa menor sobrevida, mesmo com o tratamento (Stewart and Wild, 2014).

O hábito de fumar e a ingestão de bebidas alcólicas foram evidenciados em torno de 41% e 17% dos pacientes, respectivamente, neste estudo. Esses fatores de risco são os principais relatados na literatura associados à carcinogênese do CCP, sendo possível observar a potencialização do desenvolvimento desse câncer quando o hábito de fumar e beber estão associados (Mayne et al., 2009; Pinto et al., 2011; Zygianni et al., 2011; Vigneswaran and Williams, 2014; Gupta et al., 2017). Destaca-se que no Brasil, o custo anual é de R\$ 56,9 bilhões com o tabagismo, sendo que desse total, R\$ 39,4 bilhões são gastos com despesas médicas e R\$ 17,5 bilhões com custos indiretos ligados à perda de produtividade, causada por incapacitação de trabalhadores ou morte prematura (INCA, 2018).

É válido ressaltar que aproximadamente 40% das lesões apresentaram o diagnóstico em estágio clínico mais avançado, com um período de mais de 8 meses de queixa principal mais frequente nos tumores maiores. Assim como Casati et al. (2012) que evidenciaram, em estudo de base populacional que mais de 80% dos pacientes foram diagnosticados em estágios III e IV. Identifica-se, portanto, a emergente necessidade de práticas preventivas e de diagnóstico precoce que sejam eficazes e atentas ao perfil social dos indivíduos.

Os dados citados refletem diretamente no tratamento, pois tumores maiores em determinadas localizações impossibilitam, muitas vezes, a ressecção do tumor associada a outras modalidades de tratamento, sendo nestes casos a radioterapia radical a principal escolha, como no presente estudo, exigindo ainda um maior número de sessões de radioterapia, com a necessidade de mais de 30 sessões na maioria dos pacientes (Ahadian et al., 2017).

Salienta-se que o tratamento radioterápico está associado ao surgimento de algumas manifestações clínicas devido injúrias diretas da radiação nas células basais do epitélio e danos no DNA celular dos tecidos circundantes que resultam em uma atrofia do epitélio com subsequente surgimento de lesões (Turner et al., 2013), como hiperemia cutânea, descamação seca e mucosite, que foram as principais manifestações apresentadas pelos pacientes durante o tratamento nesta pesquisa.

Neste estudo foi evidenciado também que tumores em estágios mais avançados apresentaram um maior acometimento linfonodal. Este fato, segundo Vigneswaran e Williams

(2014), interfere na sobrevida do paciente. Para esses pesquisadores, no CEC de cabeça e pescoço, o fator prognóstico histológico mais importante para a sobrevida é a presença de metástase linfonodal, onde dados de estudos de sobrevida mostram um aumento de quatro vezes das metástases à distância e das taxas de mortalidade em comparação com pacientes com linfonodos negativos.

Ressalta-se, portanto, que a realização de levantamentos epidemiológicos nos serviços de cabeça e pescoço demonstra o perfil dos pacientes e pode auxiliar na criação e implantação de políticas públicas de saúde que visem à prevenção e ao diagnóstico precoce do CCP. É importante enfatizar que o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral atua como um centro de tratamento de referência na região norte de um estado do nordeste do Brasil para o tratamento de pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Targhi MG, Kheirollahi K (2017). Oral Complications of The Oromaxillofacial Area Radiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, **18**, 721-725.

Alvarenga L M, Ruiz MT, Bertelli EC, et al (2008). Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol.*, **74**, 68-73.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394–424.

Casati MF, Vasconcelos JA, Vergnhanin GS, et al (2012). Head and neck cancer epidemiology in Brazil: populational based cross-sectional study. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, **41**, 186-91.

Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, et al (2015). Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer*, **136**, 1125–39.

Dantas TS, Silva PGB, Sousa EF et al (2016). Influence of Educational Level, Stage, and Histological Type on Survival of Oral Cancer in a Brazilian Population A Retrospective Study of 10 Years Observation. *Medicine*, **95**, 1-10.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, 359-386.

Gupta A, Agnihotri V, Kumar R, et al (2017). Effects of Tobacco Habits on the Polymorphism of NFKB1 and NFKB1A Gene of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Indian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*, **18**, 1855-1859.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018). IARC Handbooks of Cancer. Lyon: IARC Press.

Leite AA, Leonel ACS, Castro JFL, et al (2018). Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study on 194 cases in northeastern Brazil. A cross-sectional retrospective study. *Sao Paulo Med J.*, **136**, 165-169.

Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, et al (2018). Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: a multicentre study within the INHANCE consortium. *European Journal of Epidemiology*.

Marur S, Forastieri AA (2008). Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.*, **83**, 489-501.

Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ Jr (2009). Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, **18**, 3368-74.

McDonald et al. (2014) The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. **43**:2.

Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2018). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017). **OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo.** Acesso em 03 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>

Petti S (2008). Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*, **45**, 340-50.

Pinto FR, Matos LL, Gumz SW, Vanni CMRS, Rosa DS, Kanda JL (2011). Tobacco and alcohol use after head and neck cancer treatment: influence of the type of oncological treatment employed. *Rev Assoc Med Bras*, **57**, 171-6.

Siddiqui MS, Chandra R, Aziz A, Suman S (2012). Epidemiology and Histopathological Spectrum of Head and Neck Cancers in Bihar, a State of Eastern India. *Asian Pacific J Cancer Prev*, **13**, 3949-3953.

Sousa AR, Koury GVH, Badaranne EBL, Cavalcante HA, Araújo CNF (2016). Clinico-epidemiological profile of patients with head and neck cancer in a reference hospital. *Rev Soc Bras Clin Med.*, **14**, 129-32.

Solomon B, Young RJ, Rischin D (2018). Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 228-240.

Stewart BW, Wild, C P (2014). *World Cancer Report*, Lyon: IARC.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al (2015). Global cancer statistics, 2012, CA. *Cancer J. Clin.*, **65**, 87–108.

Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO (2013). Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *QuintessenceInt*, **44**, 267-79.

Vigneswaran N, Williams MD (2014). Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral MaxillofacSurg Clin North Am*, **26**, 123-41.

Wolff K, Follman, M, Nast A (2012). The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int*, **109**, 829-35, 2012.

Zygianni A, Kyrgias G, Mystakidou K, et al. (2011). Potential Role of the Alcohol and Smoking in the Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck: Review of the Current Literature and New Perspectives. *Asian Pacific J Cancer Prev*, **12**, 339-344.

Tabela 1: Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018)

(continua)

	N	%
Idade		
Menor de 40 anos	7	2,5%
De 40 até menor de 60 anos	95	33,5%
A partir de 60 anos	182	64%
Sexo		
Feminino	68	23,9%
Masculino	216	76,1%
Raça		
Pardo	261	93,2%
Não pardo	19	6,8%
Ocupação		
Aposentado/do lar	54	23,2%
Trab. escolaridade baixa	160	68,7%
Trab. escolaridade média	19	8,2%
Localização		
Cavidade nasal	2	0,7%
Cavidade oral	80	28,2%
Pele de face	29	10,2%
Glândula salivar maior	16	5,6%
Faringe	58	20,4%
Laringe	97	34,2%
Tireoide	2	0,7%
Tipo histológico		
Carcinoma de Células Escamosas	246	86,6%
Carcinoma Basocelular	14	4,9%
Carcinoma Mucoepidermoide	3	1,1%
Adenocarcinoma	3	1,1%
Carcinoma Adenoide Cístico	2	0,7%
Outros	16	5,6%
T		
T1	59	21,5%
T2	45	16,4%
T3	63	23,0%
T4	107	39,1%
N		
N0	146	55,3%
N1	37	14,0%
N2	56	21,2%
N3	25	9,5%
M		
M0	260	99,6%
M1	1	0,4%

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual; CCP, Câncer de Cabeça e Pescoço

Tabela 1: Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018)

(continuação)

Estágio clínico		
I	49	18,4%
II	42	15,7%
III	77	28,8%
IV	99	37,1%
Radioterapia		
Radical	198	70,2%
Adjuvante	71	25,2%
Paliativa	13	4,6%
Quantidade sessões		
Até 30	82	29,0%
Mais de 30	200	71,0%
Tabagismo		
Não	168	59,2%
Sim	116	40,8%
Etilismo		
Não	236	83,1%
Sim	48	16,9%

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual; CCP, Câncer de Cabeça e Pescoço.

Tabela 2: Correlação entre o estágio e os dados clínico-patológicos de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018)

(continua)

	Estágio				p-Valor
	I/II		III/IV		
Idade (anos)					
Até 40	2	2,0%	8	4,0%	0,090
Entre 40 e 60	25	28,0%	68	39,0%	
Mais de 60	64	70,0%	100	57,0%	
Tipo histológico					
CEC	75	82,4%	160	90,9%	0,043*
Não-CEC	16	17,6%	16	9,1%	
Invasão					
Não	63	70,0%	144	81,8%	0,028*
Sim	27	30,0%	32	18,2%	
Diferenciação					
Bem	10	18,2%	11	9,9%	0,032*
Moderadamente	43	78,2%	82	73,9%	
Pobremente	2	3,6%	18	16,2%	
T					
T1	53	58,2%	5	2,9%	<0,001*
T2	32	35,2%	11	6,4%	
T3	3	3,3%	60	34,9%	
T4	3	3,3%	96	55,8%	
N					
N0	84	92,3%	58	35,8%	<0,001*
N1	4	4,4%	30	18,5%	
N2	3	3,3%	49	30,2%	
N3	0	0%	25	15,4%	
M					
M0	91	100,0%	157	99,4%	0,447
M1	0	0%	1	0,6%	
Radioterapia					
Radical	64	70,3%	126	72,4%	0,287
Adjuvante	25	27,5%	38	21,8%	
Paliativa	2	2,2%	10	5,7%	
Quantidade sessões					
Até 30	24	26,4%	51	29,1%	0,634
Mais de 30	67	73,6%	124	70,9%	
Quimioterapia					
Não	82	90,1%	107	60,8%	<0,001*
Sim	9	9,9%	69	39,2%	
Cirurgia					
Não	68	74,7%	144	81,8%	0,174
Sim	23	25,3%	32	18,2%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson; CCP, Câncer de Cabeça e Pescoço.

Tabela 2: Correlação entre o estágio e os dados clínico-patológicos de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018)

(continuação)

Queixas (apresentadas antes do tratamento)					
Disfagia					
Não	82	90,1%	130	73,9%	0,002*
Sim	9	9,9%	46	26,1%	
Rouquidão					
Não	47	51,6%	147	83,5%	<0,001*
Sim	44	48,4%	29	16,5%	
Úlcera					
Não	90	98,9%	160	90,9%	0,011*
Sim	1	1,1%	16	9,1%	
Perda de peso					
Não	87	95,6%	152	86,4%	0,019*
Sim	4	4,4%	24	13,6%	
Trismo					
Não	90	98,9%	170	96,6%	0,263
Sim	1	1,1%	6	3,4%	
Dor					
Não	85	93,4%	157	89,2%	0,264
Sim	6	6,6%	19	10,8%	
Tempo da queixa principal					
Até 8 meses	28	75,7%	13	38,2%	0,001*
Mais de 8 meses	9	24,3%	21	61,8%	
Manifestações clínicas durante o tratamento					
Hiperemia					
Não	54	59,3%	116	65,9%	0,290
Sim	37	40,7%	60	34,1%	
Descamação seca					
Não	73	80,2%	140	79,5%	0,897
Sim	18	19,8%	36	20,5%	
Rouquidão					
Não	72	79,1%	172	97,7%	<0,001*
Sim	19	20,9%	4	2,3%	
Mucosite					
Não	80	87,9%	139	79,0%	0,072
Sim	11	12,1%	37	21,0%	
Dor					
Não	87	96,7%	153	86,9%	0,011*
Sim	3	3,3%	23	13,1%	
Disfagia					
Não	82	90,1%	138	78,4%	0,017*
Sim	9	9,9%	38	21,6%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson; CCP, Câncer de Cabeça e Pescoço.

Tabela 3: Correlação entre as principais localizações e os dados clínico-patológicos de pacientes com CCP submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (2008-2018)

	Localização						p-Valor
	Laringe		Cavidade oral		Faringe		
Idade							
Até 40 anos	2	2,1%	4	5,1%	3	5,0%	0,270
40-60 anos	31	32,0%	35	44,9%	22	36,7%	
>60 anos	64	66,0%	39	50,0%	35	58,3%	
Sexo							
Feminino	16	16,5%	24	30,8%	8	13,3%	0,019*
Masculino	81	83,5%	54	69,2%	52	86,7%	
Invasão							
Não	61	62,9%	68	88,3%	48	80,0%	0,009*
Sim	36	37,1%	9	11,7%	12	20,0%	
Diferenciação							
Bem dif.	9	13,6%	8	15,1%	1	2,5%	<0,001*
Mod. dif.	54	81,8%	36	67,9%	35	87,5%	
Pob. dif.	3	4,5%	9	17,0%	4	10,0%	
T							
T1/T2	58	59,8%	13	16,9%	13	22,8%	0,050*
T3/T4	39	40,2%	64	83,1%	44	77,2%	
N							
N0	69	71,1%	27	37,5%	22	37,9%	<0,001*
N+	28	28,9%	45	62,5%	36	62,1%	
M							
M0	93	98,9%	70	100,0%	53	100,0%	<0,001*
M1	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	
Estágio							
I/II	51	53,1%	11	15,1%	9	15,8%	0,518
III/IV	45	46,9%	62	84,9%	48	84,2%	
Radioterapia							
Radical	78	81,3%	53	68,8%	50	83,3%	<0,001*
Adjuvante	14	14,6%	18	23,4%	10	16,7%	
Paliativa	4	4,2%	6	7,8%	0	0,0%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson; CCP, Câncer de Cabeça e Pescoço.

6 CONCLUSÃO GERAL

O perfil clínico-epidemiológico do CCP do serviço de radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral evidenciou que o número de neoplasias malignas de cabeça e pescoço aumenta com o avanço da idade, acometendo principalmente o sexo masculino e indivíduos de baixa escolaridade.

O carcinoma de células escamosas foi o tipo histológico mais comum e a principal localização foi laringe, dado este correlacionado ao departamento clínico onde foi realizado o presente levantamento epidemiológico, além de ter relação com a queixa principal mais prevalente, a rouquidão.

Foi evidenciado ainda que tumores em estágios mais avançados apresentavam maior envolvimento linfonodal e necessidade de um número maior de sessões de radioterapia.

Por conseguinte, os dados obtidos e o perfil traçado poderão auxiliar na criação e implantação de políticas públicas de saúde que visem à prevenção e o diagnóstico precoce do CCP.

REFERÊNCIAS

AHADIAN, H. et al. Oral Complications of The Oromaxillofacial Area Radiotherapy. **Asian Pac J Cancer Prev.**, 18, 721-725, 2017.

ALVARENGA, L. M. et al. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Rev Bras Otorrinolaringol**, 74, 68-73, 2008

APPLEBAUM, K.M. et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16 associated head and neck cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.99, n.3, p.1801-1810, 2007.

BERNIER J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N. Eng. J. Med.**, v.350, n.19, p:1945-52, 2004.

BERGAMASCO, V. D. et al. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 37, nº 1, p. 15 - 19, janeiro / fevereiro / março 2008.

BOERO, I. J. et al. Importance of Radiation Oncologist Experience Among Patients With Head and Neck Cancer Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. **J. Clin Oncol**, v.34, p:684-690, 2016.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer Journal for Clinicians**, n.68, p:394-424, 2018.

CASATI, M. F. M. et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.41, n. 4, p. 186-191, 2012.

CARVALHO, A. P. V.; VITAL, F. M. R. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço da Fundação Cristiano Varella. **Revista Científica da Faminas**, v. 5, n. 2, maio-ago. de 2009.

CHI, A.C.; DAY, T.A.; NEVILLE, B.W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. **CA Cancer J Clin.**, v.65, n.5, p:401-21, 2015.

COCA-PELAZ, A. et al. Head and Neck Cancer: A Review of the Impact of Treatment Delay on Outcome. **Adv Ther**, v.35, p:153–160, 2018.

CONWAY, D.I. et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. **Int J Cancer**, 136, 1125–39, 2015

DANTAS, T.S. et al. Influence of Educational Level, Stage, and Histological Type on Survival of Oral Cancer in a Brazilian Population A Retrospective Study of 10 Years Observation. **Medicine**, 95, 1-10, 2016.

DUPREZ, F. et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. **Radiother Oncol**, v.93, n.3, p:563-9, 2009.

ETHUNANDAN, M. et al. Quality of dying in head and neck cancer patients: A retrospective analysis of potential indicators of care. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, 100(2), 147-52, 2005.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, 136, 359-386, 2015

FOULKES, W. D. et al. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: A case-control study. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 63, n. 6, p.769-773, 11 dez. 1995. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910630603>.

GALBIATTI, A.L.S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Braz. Jour. Otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 2, p. 239-247, 2013.

GANDINI, Sara et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 1, p.155-164, 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23033>.

GARAVELLO, W. et al. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 8, p.1827-1831, 12 dez. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23199>.

GUPTA, A. et al. Effects of Tobacco Habits on the Polymorphism of NFKB1 andNFKB1A Gene of Head and Neck Squamous Cell Carcinomain Indian Population. **Asian Pac J Cancer Prev**, 18, 1855-1859, 2017.

GUPTA, B. et al. Global epidemiology of head and neck cancers: a continuing challenge. **Oncology**, v.91, p:13–23, 2016.

HASHIBE, M. 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.**, v.99, n.10, p:777-89.

HUANG, A.H.; SULLIVAN, B.O. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. **Curr. Treat. Options in Oncol.**,18: 40, 2017.

International Agency for Research on Cancer (IARC). **IARC Handbooks of Cancer**. Lyon: IARC Press; 2018.

International Agency for Research on Cancer (IARC). **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Alcohol consumption and ethylcarbamate. Lyon: IARC, 2010.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil, 2018.

JOHNSON, N.W.; JAYASEKARA, P.; AMARASINGHE, A.A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. **Periodontol** 2000, v.57, n.1, p. 19-37, 2011.

LE, X; HANNA, E.Y. Optimal regimen of cisplatin in squamous cell carcinoma of head and neck yet to be determined. **Ann Transl Med.**, v.6, n.11, p:229, 2018.

LEITE, A.A. et al. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study on 194 cases in northeastern Brazil. A cross-sectional retrospective study. **Sao Paulo Med J.**, n.136, p:165-169, 2018.

LEONCINI, E. et al. Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: a multicentre study within the INHANCE consortium. **European Journal of Epidemiology**, 2018.

LIU, X. et al. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. **Oncotarget**, Epub ahead of print, 2016.

MARUR, S.; FORASTIERI, A. A. Head and Neck Cancer: Changing Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Mayo Clin Proc.**, 83, 489-501, 2008.

MAYNE, S.T. et al. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, 18, 3368-74, 2009.

MCDONALD et al. The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. **Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.** 43:2. 2014.

NEGRI, E. et al. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 124, n. 2, p.394-401, 15 jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23848>.

OGBUREKE, K.U.E. et al. Up-regulation of SIBLING proteins and correlation with cognate MMP expression in oral cancer. **Oral Oncol.**, v.43, n.9, p.920-32, 2007.

OLIVEIRA, H.F. et al. Análise de 508 casos de IMRT para pacientes do SUS. **Radiol Bras.**, v.47, n.6, p:355–360, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo.** 2017. Acesso em 03 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>

PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncol**, 45, 340-50, 2008.

PEREIRA, I. F. et al. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. **Rev Cubana Estomatol**, Ciudad de La Habana, v. 53, n. 4, p. 233-244, dez. 2016.

PINTO, F.R. et al. Tobacco and alcohol use after head and neck cancer treatment: influence of the type of oncological treatment employed. **Rev Assoc Med Bras**, 57,171-6, 2011.

PORTAS, Juliana et al. Deglutição após tratamento não cirúrgico (radioterápico/radioquimioterápico) do câncer de laringe. **Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.)**, São Paulo, v. 77, n. 1, p. 96-101, Feb. 2011.

ROCHA, O. K. M. S. et al. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Neoplasias Malignas de Cabeça e Pescoço em um Hospital de Referência em Piracicaba-SP. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v.17, n. 2, p.155-160, 2013.

ROCHA, D. M. et al. Evidências científicas sobre os fatores associados à qualidade de vida de pacientes com radiodermatite. **Rev. Gaúcha Enferm.** Porto Alegre, v. 39, 2017-0224, 2018.

ROCHA, B. Q. C. et al. Características epidemiológicas de pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia em Juiz de Fora – MG. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 43, n. 1, p. 71-75, jan./jun. 2017.

RODRIGUEZ, Cristina P.; ADELSTEIN, David J. Current and Emerging Standards of Concomitant Chemoradiotherapy. **Seminars In Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 3, p.211-220, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.03.004>.

ROSENQUIST, K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in Southern Sweden. **Swed Dent J Suppl**, v.179, p.1-66, 2005.

SANTOS, R.C. et al. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. **Rev Esc Enferm USP**, v.45, n.6, p:1338-44, 2011.

SARI, J.; NASILOSKI, K. S.; GOMES, A. P. N. Oral complications in patients receiving head and neck radiation therapy: a literature review. **RGO, Rev. Gaúch. Odontol.** Campinas, v. 62, n. 4, p. 395-400, Dec. 2014.

SIDDIQUI, M.S. et al. Epidemiology and Histopathological Spectrum of Head and Neck Cancers in Bihar, a State of Eastern India. **Asian Pacific J Cancer Prev**, 13, 3949-3953, 2012.

SILVA, C. M. G. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de boca e orofaringe atendidos no Hospital Aristides Maltez no período entre 2000 e 2006. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.** Salvador, v.12, especial, p.411-418, dez. 2013.

SOUSA, A.R. et al. Clinico-epidemiological profile of patients with head and neck cancer in a reference hospital. **Rev Soc Bras Clin Med.**14,129-32, 2016.

SOLOMON, B.; YOUNG, R.J.; RISCHIN, D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. **Seminars in Cancer Biology**, n. 52, p: 228–240, 2018.

STEWART, B.W.; WILD, C. P. **World Cancer Report**, Lyon: IARC, 2014.

STROJAN, P. et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer Treat Rev**, v.59, p: 79–92, 2017.

SUBAPRIYA, R. Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, Southern India: a case-control study. **Eur J Cancer Prev**, v.16, n.3, p.251-56, 2007.

THAI, A. A.; RISCHIN, D. High-Dose Cisplatin for Head and Neck Cancer Lives On. **Journal of Clinical Oncology**, v.36, n.11, p:1055-1057, 2018.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012, CA. **Cancer J. Clin.**65, 87–108, 2015.

TURNER, L.; MUPPARAPU, M.; AKINTOYE, S.O. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. **QuintessenceInt**, 44, 267-79, 2013.

TURATI, F. et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. **Alcohol Alcohol**. V.48, n.1, p:107-18, 2013.

VIGNESWARAN, N.; WILLIAMS, M. D. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. **Oral MaxillofacSurg Clin North Am**, 26, 123-41, 2014.

WOLFF, K.; FOLLMAN, M.; NAST, A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. **Dtsch Arztebl Int**, v. 109, n. 48, p. 829-35, 2012.

ZNAOR, A. et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. **Int J Cancer**. V.105, n.5, p:681-6, 2003.

ZYGOGIANNI, A. et al. Potential Role of the Alcohol and Smoking in the Squamous Cell Carcinoma of the Head And Neck: Review of the Current Literature and New Perspectives. **Asian Pacific J Cancer Prev**, 12, 339-344, 2011.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

COLETA DE DADOS – PRONTUÁRIOS

PACIENTE _____ Setor _____

DN ____/____/____ Idade _____ Fone () _____

Nº Prontuário _____ Nº Patologia/ laudo _____

1. Sexo: () F () M
2. Raça: () parda () branca () preta () indígena () outra _____
3. Grau de instrução _____ Renda familiar _____
4. Estado civil: () casado () solteiro () divorciado () estável () viúvo
5. Ocupação: _____
6. Naturalidade: _____
7. Procedência: _____
8. Religião: _____
9. Data do diagnóstico ____/____/____ Início do tratamento ____/____/____
10. Seguimento: _____
- _____
11. Localização do tumor _____
12. Diagnóstico Clínico _____
- _____
13. Diagnóstico histopatológico _____
- _____
14. TNM _____
- _____
15. Estágio _____
16. Tratamento Oncológico _____
- _____
- _____
17. Tabagismo: () sim () não Qt/ dia _____ tempo em anos _____
18. Etilismo: () sim () não. TIPO _____ QT/dia _____ tempo em anos _____
19. Uso de outras substâncias: () sim () não TIPO _____
- Qt/dia _____ tempo em anos _____
20. Exposição solar: () sim () não duração/dia (em horas) _____
- quanto tempo (em anos) _____
21. Histórico de câncer na família: _____
- _____
22. Doenças associadas _____

ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE PESQUISA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL



SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA
DE SOBRAL

FILIADA À CONFEDERAÇÃO DAS MISERICÓRDIAS DO BRASIL
Certificada como Hospital de Ensino pela Portaria Interministerial nº 2.576 de 10/10/2007
DEPARTAMENTO DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – DEPE

Sobral (CE), 15 de agosto de 2018.

CARTA DE ANUÊNCIA PARA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa intitulado “ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E IMUNOMORFOLÓGICO DOS PACIENTES PÓS-TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS DA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO DO SERVIÇO DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SOBRAL, CEARÁ, BRASIL”, sob responsabilidade do(a) orientador(a) Prof. Dr.^a Karuza Maria Alves Pereira, atende ao protocolo para realização de pesquisa desta instituição, obtendo Parecer Favorável desta Comissão de Pesquisa para sua realização. A pesquisa foi submetida ao Departamento de Ensino, Pesquisa e Extensão no mês de abril/2018 e terá como campo de coleta de dados a **Santa Casa de Misericórdia de Sobral**, durante o período de **agosto a outubro de 2018**, conforme cronograma em anexo.

Atenciosamente,

Me. Lia Gomes da Frota Machado
Coordenadora da Comissão de Pesquisa
Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Lia Gomes da Frota Machado
Coordenadora da Comissão de Pesquisa
Santa Casa de Misericórdia de Sobral - SCMS

ANEXO B – TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO



Universidade Federal do Ceará *Campus Sobral*
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

TERMO DE FIEL DEPOSITÁRIO

Declaro, para os fins que se fizerem necessários, autorizar a utilização dos prontuários médicos, das fichas de requisição de biópsia, laudos histopatológicos e espécimes teciduais emblocados em parafina, armazenados nos arquivos do Laboratório de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, diagnosticados neste serviço, a fim de possibilitar a realização da pesquisa intitulada “**Estudo epidemiológico e imunomorfológico dos pacientes pós-tratamento de neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço do serviço da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceará, Brasil**”, sob a coordenação e orientação do Profa. Karuza Maria Alves Pereira. Este estudo representa um trabalho de pesquisa de onde resultarão trabalhos para publicação em periódicos especializados. Para efetivação deste estudo, os pesquisadores envolvidos terão acesso aos prontuários, às fichas de requisição de biópsia e laudos histopatológicos, para a análise dos dados clínicos e histopatológicos **mediante prévia autorização pelo paciente durante consultas de retorno, com o termo de consentimento livre e esclarecido**. Além disso, os pesquisadores terão acesso aos espécimes teciduais emblocados em parafina, a fim de obter cortes histológicos para o estudo imuno-histoquímico. Declaro, outrossim, que em nenhum momento serão divulgados dados que possibilitem a identificação de algum paciente, como nome ou número do registro, bem como, os pesquisadores responsáveis se comprometem com a devolução dos referidos laudos histopatológicos, das fichas de requisição e dos espécimes teciduais emblocados em parafina para o Serviço supracitado.

Sobral, 22 de outubro de 2018.

Santa Casa de M. de Sobral

Dr. Cristiano Araújo Costa

Dr. Cristiano Araújo Costa

Responsável Técnico da Santa Casa de Misericórdia de Sobral

ANEXO C – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO INTERNATIONAL
ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION



GENERAL INFORMATION

- All manuscripts must be submitted electronically through our website available at “Submit Paper” menu.
- Submit text files only in .DOC or .DOCX file formats — other file formats are not accepted.
- Authors are required to email or upload any permission that may have been obtained for figures or tables, or any permission required for patient consent after they have received the official acceptance letter.

Accepted Manuscript Types

The APJCP accepts the following manuscript types:

Research Articles: Scientific reports of original research. The text for research articles is limited to 5,000 words including the title page, abstract, text, references, figures, and tables.

Review Articles including mini-review: A timely, in-depth treatment of an issue. Review articles are generally solicited by the editors, but unsolicited materials may also be considered. Authors intending to submit a review article must send an email in this regard to the Editor-in-Chief at journal@waocp.org with the subject line of “Request to send a review for APJCP”. The author must also explain his intent and present supporting documents of his/her competency in the subject. His request will be assessed and he/she will be notified of the results of the editorial assessment, and then he may proceed accordingly.

Systematic Review and Meta-analysis: A systematic review answers a defined research question by collecting and summarizing all empirical evidence that fits pre-specified eligibility criteria. A meta-analysis is the use of statistical methods to summarize the results of these studies.

Methodological papers: Manuscripts containing a description of novel methods and significant improvements to tried-and-tested basic research techniques related to cancer are welcome. The manuscript has to provide readers with new tools and skills to improve their methodology and/or conduct their research.

Editorials: Opinions of recognized leaders in cancer specialties. Editorials are generally solicited by the Editor-in-Chief and are related to a manuscript on the same issue. The length should not exceed 2,400 words and with no more than 20 references.

Commentaries: Presents a point of view of general interest not related to an article in the same issue of the APJCP.

Short Communications: Brief notes on selected topics from recognized cancer organizations such as the Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. The length should not exceed 2,000 words and with no more than 2 tables and figures, and no more than 20 references.

In Memoriam: Memorialization of recently deceased individuals who have made notable contributions to the field of cancer prevention in the Asia Pacific region.

Correspondence: Letters to the Editor related to papers previously published in the APJCP. Letters must be submitted within six months of the online publication date of the article. The authors of the original publication will be given the opportunity to respond in the

same issue of the journal. Letters and responses must not exceed 750 words in length. Financial associations or other potential conflicts of interest must be declared.

Case series: Reports of single cases will not be considered; however, the APJCP encourages large case series from Asian countries/populations (minorities, ethnicities, and populations with a particular attribute), in which not much data on cancer is available.

Protocol: Manuscript of ongoing or starting large well-designed studies such as clinical trials and cohorts can be considered for publication if the manuscript follows the Protocol Items for Randomized Trials (SPIRIT)) articulation. Prospective authors are advised to visit the [SPIRIT site](http://www.spirit-statement.org) at "http://www.spirit-statement.org" and read the convention and prepare their manuscript using the SPIRIT recommendations. The manuscript should present all items listed in the SPIRIT checklist. The protocol must have ethical approval and be officially registered (for clinical trials) before being considered for publication.

Fees

The APJCP does not charge any submission, page, or color fees. However, to defray costs of formatting and preservation, server maintenance, etc., there is a minimal publication charge based on country of residency's World Bank classification for accepted manuscripts. The charges are as follow:

- Low-income economies 150 US dollars
- Lower-middle-income economies: 200 US dollars
- Upper-middle-income economies: 300 US dollars
- High-income: 400 US dollars

To find the category of your country, please download [World Bank Classification Table](#).

Country of residence is determined by the affiliation of the corresponding author. If more than one corresponding author from different categories of World Bank classification, the charge will be based on the higher income category.

Students (MS, Ph.D., Research fellows)/ visiting faculties from low and lower categories who study/visit in the upper and high income categories can pay the same as the country of their origin if they are considered as *international students* (they must provide a certificate from the international office of the university).

Important Notice: Starting from July 1, 2017, all manuscripts accepted for publication will be assessed for quality of English writing. Those that do not pass our required quality score will be monitored for improvement by our editorial assistants before being published. There is extra 20 US dollars charge of monitoring cost for these manuscripts. **Please click here and read more about this notice.**

Pre-submission Inquiries

Due to the high volume of submissions we receive, the APJCP *does not* consider presubmission inquiries. Instead, please submit full manuscripts online.

APOCP's Cancer Control Conviction

The APJCP will not consider any work that is funded directly or indirectly by tobacco companies or their subsidiaries. Any such work will be editorially rejected. Please note that this does not include work from organizations that sponsor research from funds won as part of tobacco settlements that are intended to promote research and care toward alleviating the suffering of individuals affected by tobacco products.

Simultaneous Submission and Online Posting

The APJCP will not consider manuscripts that are concurrently submitted elsewhere or have been published previously (including online publications). The presentation of research results at scientific conferences or in the abstract book of the conference does not constitute a previously published article. A manuscript cannot be posted on the author's or institutional website when it has been submitted to the APJCP EMMS. Accepted manuscripts cannot be posted online until after the paper has been fully published in the APJCP.

Cell Line Authentication

To ensure the highest standards of quality and accuracy, the *APJCP* strongly encourages the authentication of cell lines used in the research submitted to the journal. Manuscripts based on research using cell lines must include a statement addressing the following points in the Methods section of the manuscript:

1. Where the cells were obtained from.
2. Whether the cell lines have been tested and authenticated.
3. The method by which the cells were tested.

If cells were obtained directly from a cell bank that performs cell line characterizations and had a passage in the user's laboratory for fewer than 6 months after receipt or resuscitation, re-authorization is not required. In these cases, please include the method of characterization used by the cell bank. If the cell lines were obtained from an alternate source, authors must provide authentication of the origin and identity of the cells. This is best achieved by DNA (STR) profiling. The DNA profile should be cross-checked with the DNA profile of the donor tissue (in the case of a new cell line), or with the DNA profile of other continuous cell lines.

Clinical Trial Registry

The *APJCP* requires that all prospective, randomized, controlled trials be registered in a national or international registry such as:

(actr.org.au, clinicaltrials.gov, ISRCTN.org, umin.ac.jp/ctr/index/htm, and trialregister.nl)

Randomized Controlled Trials

Reports of Randomized Controlled Trials (RCTs) must clearly state the method of randomization. The title and abstract must specify that the manuscript is a report of randomized controlled trials. Authors reporting RCTs manuscript are advised to provide the CONSORT checklist as a supplemental file (download a copy of the CONSORT checklist).

Authorship Responsibility

The authors' names listed in a manuscript indicate that each author has participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship should be established based on the following criteria and responsibilities:

Substantial contributions to conception and design, or analysis and interpretation of research.

Participate critically in revising intellectual contents of the paper.

- Author has approved the final version of the paper.
- Accept responsibility for all aspects of the work.

Author status must carefully be reviewed prior to submitting a manuscript. Changes to the names on the author list (adding or deleting) may not be permitted or may require extra charges for corresponding authors.

Authors' Professional and Ethical Responsibilities

The *APJCP* preserves the right to forward any claim of scientific misconduct to the sponsoring or funding institution, or to other appropriate authorities for investigation — the *APJCP* does not investigate or make determinations of misconduct. The author will be notified if the *APJCP* forwards any manuscript to the sponsoring or funding institution for such a claim.

Permission to use copyrighted materials

Use of previously published or copyrighted material reproduced from another source must be properly cited. The corresponding author is responsible for obtaining written permission from the appropriate authors and/or copyright holders to use previously published or copyrighted material. Signed permission statements from the copyright holder for both print and online reproduction, must be sent to the *APJCP* Editorial Office upon manuscript submission. Permission statements must also be obtained from at least one author when citing in press articles.

Observational Studies

Observational studies (cohort, case-control, or cross-sectional designs) must be reported according to the STROBE Statement. Authors reporting Observational studies are advised to provide the STOBE Statement as a supplemental file (download a copy of the STOBE statement).

Reports of Diagnostic Tests

Authors reporting diagnostic tests studies are advised to provide the STARD flow diagram and checklist as a supplemental file (download a STARD Follow Diagram).

Statistical Analysis

The following guidelines should be followed:

- Report the effective sample size for each study and each subgroup analysis.
- Describe the power analysis to justify the sample size if appropriate.
- Identify all statistical methods and verify the assumptions for all statistical tests.
- Provide alpha (the probability of a Type I error) for all statistical tests.
- Specify whether tests are one- or two-sided.
- Report the descriptive statistics (n, mean, median, and standard deviation) for all continuous variables.
- Adequately explain complex statistical procedures such a multivariate logistic regression and the Cox proportional hazard regression model, and verify the assumptions of each such procedure.
- Report the actual P-values and explain what is meant by statistical significance.

Classification and Staging

In reporting clinical staging of cancer UICC TNM Classification and Stage groupings should be used. If another staging system is stated, UICC TNM equivalent must also be provided. When a stage or classification is used in the manuscript, a reference citing the staging system must be provided.

Drugs and Devices

Use the generic drug name (or generic name followed by trade name in parentheses). Include manufacturer and their location (city and country) for drugs and devices.

Abbreviations

Use only standard abbreviations and spell out all abbreviations at first use in the text, followed by the abbreviation in parentheses.

Protection of Human and Animal Subjects

The APJCP endorses the principles governing the protection of human subjects in research embodied in the Declaration of Helsinki and expects that all investigations involving human subject have been performed in accordance with these principles.

Recommended standards

Use the following standard when appropriate to report data and information:

- Cancer Staging: UICC TNM Classification of Malignant Tumors.
- Histological classification of tumors: International Classification of Disease Oncology (ICD-O) from the international disease classification system of the World Health Organization.
- Drug naming: Both generic and brand name.
- Chemical terms: Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts.
- Terms relating to diseases, operations, and procedures: Use the International Classification of Diseases (ICD) of the World Health Organization.
- Units of measure: Use Systéme International (SI) or metric system.

REQUIRED INFORMATION, FILES AND FORMATTING GUIDELINES

Submission to journal includes:

1) Filling out the metadata form

When you submit your manuscript, you need to have the following items of information ready:

Corresponding author's contact information: You need to provide the complete contact information of the corresponding author including e-mail, phone number, institutional address.

Running Head: Prepare a running head of 40 characters or less for your manuscript.

Abstract: Prepare an abstract of your manuscript according to the author's guideline. Normally Research Articles, Review Articles, Meta-analysis, and case series, should include an abstract.

Keywords: Prepare three to ten keywords. Keywords are used for optimizing search engines — appropriate keywords are therefore important.

Co-authors Information: For a successful upload, you need to have the full name, affiliation, and emails of all authors.

Candid reviewer: During manuscript submission, you are asked to candid at least one reviewer for your manuscript. You need to have the name, affiliation, and email for one reviewer. Make sure the reviewer of your choice is competent in the subject of your manuscript.

2) uploading your files

You need to have at least two files prepared for uploading: **the cover Letter, the manuscript.** Both files must be either Microsoft Word, OpenOffice, or PDF file. If you have supplementary or supporting data (SSD) files you can upload it at this stage of submission.

How to prepare the files:

Please read carefully and prepare your files (especially the manuscript file) as instructed here. The manuscript that does not follow the format, will be returned to the author before undergoing any screening or review process.

The Cover Letter

A cover letter is a simple letter to the editor with the corresponding author's signature. The cover letter contains two parts: 1) A statement that the work has not been published or is currently under review for publication in another journal, and 2) A very brief (not more than three sentences) explanation of the significance and novelty of the work and the problem that is being addressed.

The Manuscript

Your manuscript is a single file (a text file with embedded figures, tables etc.). You may either prepare your manuscript using a word processing program and save it as a .doc or .rtf file, remembering to insert your figures and tables into the document.

A typical manuscript includes the following items:

1. Title page (including title, author's name, author's affiliation, address and contact info, all disclosure and support statements).
2. Abstract.
3. Keywords (at least 3 to 10 keywords).
4. The body of the manuscript with headings of Introduction, Material and Methods, Results, and Discussion.
5. References.
6. Acknowledgments (if needed).
7. Tables (each table on a separate page).
8. Figures (each figure on a separate page).

You can download the manuscript template "[Template-APJCP.docs](#)" file as a guide.

Title Page

The following items are required on the title page:

- Manuscript title.
- Running title: A short version of the title (up to 40 characters including spaces).
- Each author's name, academic degrees, and affiliation.
- Complete mailing address, telephone, fax, and e-mail for corresponding authors.
- Any disclosure (conflict of interest disclosure).

Abstract:

A Research Article, Systematic Review and Meta-analysis, Methodological Paper, and Case Series, must each contain a structured abstract of approximately 300 words. The structured abstract must have four specified subtitles: Background, Methods, Results, and Conclusion(s). Abstracts are not required for Editorials, Commentaries, Short Communications, or Correspondence.

Keywords:

Three to 10 keywords or terms to be used as index terms. Use terms from the medical subject headings list of nlm.nih.gov/mesh. The keywords are listed after the abstract on the same page.

The body of the manuscript:

The body of the manuscript should be divided into four sections: (*Introduction, Material and Methods, Results, and Discussion*). The *Materials and Methods* and *Results* section can have sub-headings based on author's choice (no subheading for *Introduction* and *Discussion*). The section headings and sub-headings should be typed on a separate line. While the body does not contain a conclusion heading, the last paragraph of the discussion will state the study's conclusion.

References:

It is very important to cite the references according to the journal rules and format. A manuscript that does not follow the reference citation of the journal, will be returned to the author before undergoing any review or initial screening. References citations must be provided as follows:

Citation in the text:

Rule # 1) If you report the name of the author in the text, cite as "Yellow (2000)". For example; **As Yellow (2000) reported in his previous work** — please note that just the LAST NAME of the first author is used.

Rule # 2) If the name of the author is not part of the text, follow these rules:

1. References with one author should be cited as (Last name, year) such as "**It has been reported (Yellow, 2000)**".
2. References with two authors should be cited in the text as (Last name of the first author and last name of the second author followed by a *comma* and then the *year*, such as **(Brown and Pink, 2000)**). Please note that the LAST NAMES of both authors are used.
3. References with more than two authors should be cited in the text as (last name of the first author with *et al.*, followed by a *comma* and then the *year*) such as **(Black et al., 2000)**. Please note that only the LAST NAMES are used — no initial(s) or first name.

If more than one reference is used for the same data or information, the references should be chronologically listed and separated by a *semicolon* such as **(Yellow et al., 1995; Red et al., 2010)**. Rule # 2 applies to references between semi-colons, separated by semi-colons.

In the reference list:

Rule # 1) List references in alphabetical order of the first author's last name (surname).

Rule # 2) If two or more references have the same author, the list should be organized based on author's name and year of publication (references of the same author must be listed sequentially with the earlier publication listed first).

Rule # 3) Provide the names of **all authors** if there are 5 or fewer authors.

Rule # 4) If there are more than 5 authors, provide the names of the first three authors, followed by **et al.**,

Rule # 5) In writing the names of the authors, the rule is to use the last name and then the initials for the first and/or middle names. No period or space between the initials: For example, (Blue AB, Pink B, Green CJ, et al (2000).

Rule # 6) The volume number has to be in boldface.

Rule # 7) in writing the name of the journal, the rule is to use the standard abbreviation of the Journal's name. You can [download](#) an Excel file that contains abbreviation for many journals so that you can check if you have the right abbreviation for the journals' name.

For Journals: Author's name according to the reference list rules 1 to 5, then TITLE followed by YEAR inside the parenthesis, followed by the standard abbreviation of the journal name, volume number (in bold), followed by starting page, then – ending page. The ending page should be just the last digit: 322-24 or 322-324 is wrong — 322-4 is the correct use in this case. An example for Journal: Blue A, Pink B, Green C, et al (2000). TITLE. Asian Pac J Cancer Prev, **Volume**, 322-4.

For Books: The same formatting rules for name and page numbering. A book reference should include (Authors, book title, chapter title, publisher's name and address, and page number).

An example for a book: Brown A, Pink B, Black CD, et al (2000). Cancer Prevention. In 'Neoplasia', Eds Blue D and Red E. Asian Pacific Education Press, Bangkok pp 1-10 Numbers 322-4

Important notice: We encourage authors to use a reference management system, and develop or obtain a journal style, and then format the references. You can find **End Note Style** for the journal by [clicking here](#).

Try not to use references that are not standard or references that are not registered in international registration systems such as non-English publications that do not provide an English citation format.

Acknowledgment section:

A manuscript may include an “Acknowledgment” section. The acknowledgment section should be on a separate page after the references section. In this section, authors acknowledge all contributions from other persons, funding agencies, and any individual or organization who have contributed to the research that was done, or in the compilation of the manuscript, etc.

Tables:

Tables should be formatted as single-spaced on separate pages in the word processing program. The following guidelines need to be adhered to in preparing tables:

- Tables imported into the word-processing program from spreadsheet programs (e.g., Microsoft Excel), should be left in table format and not converted to text. Gridlines should be retained and the spreadsheet file should be provided as well).
- Do not embed tables as a graphics file.
- Limit the number of tables to three and try to avoid redundancy of findings in different tables.
- Cite all tables in the text. Number tables consecutively, using Arabic numerals, in the order cited in the text. The table number is followed by a brief descriptive title.
- Include table number, “continued,” and table sub-headings on each page if a table exceeds one manuscript page.
- Define all abbreviations used in the table in footnotes to the table.
- Obtain written permission to reproduce the previously published tabular material. Credits for the reproduced work are included as a footnote to the table and must include

author(s), title, either publisher and city/ country, or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the Editorial Office upon acceptance.

Figures:

The following guidelines need to be adhered to in preparing figures and legends:

- Submit only publication quality high-resolution figures.
- The following resolutions are required: 1200 dpi for line art; 300 dpi for halftones/color (RGB); 600 dpi for combination halftones/color.
- Figures should be sized to either one-column width (19 picas, 3.25 inches), or two-column width (40 picas, 6.75 inches), as appropriate.
- Figures must be numbered in the text. Number all figures sequentially with Arabic numerals in the order cited in the text.
- Provide double-spaced legends on a separate page to include the figure number and a brief description of the figure.
- For typeface within figures, use 6-pt to 12-pt Times or Times New Roman font.
- Figures with multiple parts should be labeled and referred to as (a), (b), (c), etc.
- Obtain written permission to reproduce previously published figures. Credits for the reproduced work are included in the figure legend and must include author(s), title, either publisher' city, and country or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the *APJCP* Editorial Office upon submission.
- Embed each figure in a Microsoft PowerPoint slide and upload as a separate file.
- Mask any patient identification in photographs; otherwise, a signed permission statement is required.

Supplement and Supporting Data (SSD)

Supplement and supporting data (SSD) will be published and uploaded as a linkable file in the online version of the article. SSD is mentioned in the article text and published online in its original format, along with the article. SSD will undergo peer review with the rest of the manuscript, but will not be copy-edited or changed from its original format. It must be relevant, but not integral to the paper. It may contain additional tables, data sets, figures, movie files, audio clips, 3D structures, and other related nonessential multimedia files. Like the manuscript accompanying it, it should be original and not previously published. If previously published, it must be submitted with the necessary permissions.

PRIVACY STATEMENT

The names and email addresses entered into this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal, and will not be made available for any other purpose or to any other party.

To submit your paper, You need to **register** first then submit your paper.