

**FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES
COM IDADE SUPERIOR A 70 ANOS PORTADORES
DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E O EFEITO
NA ESCOLHA DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

ALVARO ENRIQUE SANABRIA QUIROGA

**Tese apresentada à Fundação Antonio Prudente
para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Co-Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

São Paulo

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo**

Sanabria Quiroga, Alvaro Enrique

**Fatores prognósticos em pacientes com idade superior a 70 anos
portadores de câncer de cabeça e pescoço e o efeito na escolha do tratamento
oncológico** / Alvaro Enrique Sanabria Quiroga –
São Paulo, 2007.

73p.

Tese (doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO. 2. IDOSO. 3.
PROGNÓSTICO. 4. COMORBIDADE. 5. ENVELHECIMENTO.

*Dedico esta tese aos meus pais que me ensinaram o significado da palavra
superação, aos meus irmãos que me ensinaram o que significa compartilhar, à
minha esposa que me ensinou o que significa o amor e aos meus filhos que me
ensinaram o que é viver.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Profº Dr. LUIZ PAULO KOWALSKI**, que me recebeu no seu maravilhoso serviço sem me conhecer, ofereceu-me todo seu conhecimento tanto em cirurgia de cabeça e pescoço quanto em pesquisa, ajudou-me a alcançar as minhas metas e que é o responsável direto pela existência desta tese.

Ao **Profº Dr. ANDRÉ LOPES CARVALHO**, parceiro de sonhos e esperanças, amigo e mestre, grande apoio nas horas difíceis e pessoa digna de se imitar.

Ao **Dr. MAURO KASUO IKEDA**, conselheiro e amigo que ampliou a minha visão do mundo com a sua cultura e a sua forma de vê-lo e que teve a paciência de me ouvir tantas vezes.

Ao **Dr. JOSÉ MAGRIN**, que foi como um pai, generoso, dedicado a ensinar no dia a dia, e me fez manter um sorriso em cada dia de minha permanência no Brasil.

Ao **Dr. JOSÉ GUILHERME VARTANIAN**, colega e parceiro, de admirável capacidade de trabalho e enorme habilidade cirúrgica, com quem aprendi múltiplos detalhes cirúrgicos.

A **JULIA, BENEDICTA, SILVANIA, ADRIANA, RITA, INÊS E DEMAIS FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO** pelo apoio e colaboração em todos os aspectos da minha vida profissional e por sua amabilidade sem limites.

AS **Sr^{as} ANA MARIA RODRIGUES ALVES KUNINARI E LUCIANA COSTA PITOMBEIRA** pela eficiência, presteza e responsabilidade dedicadas a

este curso de pós-graduação e pelo apoio no desenvolvimento do meu curso de doutorado.

A SR^a. SUELY FRANCISCO E TODOS OS FUNCIONÁRIOS DA BIBLIOTECA DA FAP pela companhia durante minha permanência no Hospital do Câncer, a paciência e tolerância na procura de informações, pela colaboração no aprendizado do português e pela ajuda e eficiência em todos os momentos durante este projeto.

A Sr^a. HIRDE CONTESINI E TODOS OS FUNCIONÁRIOS DO SERVIÇO DE ARQUIVAMENTO MÉDICO pela amabilidade constante, presteza e colaboração na consulta dos prontuários nas horas mais inverossímeis e com quem aprendi o que significa atenção.

Ao Prof^o Dr. FÁBIO FERREIRA, A SUA ESPOSA CLÁUDIA E SEU FILHO PIERO, pela amizade incondicional oferecida e que não tem comparação.

A Sr^a ANA GOMES DE ARAÚJO E O SEU FILHO GABRIEL que foram como mãe e irmão; sempre preocupados com o nosso bem-estar, e de quem guardamos as mais belas lembranças.

Ao Prof^o Dr. ADEMAR LOPES, que me apoiou durante a minha permanência no Brasil.

A MINHA FAMÍLIA, razão e motivo de tudo, pelo amor incondicional, pela compreensão com o tempo que lhes roubei para fazer este trabalho e porque sempre acreditaram em mim.

Ao BRASIL que me deu a oportunidade de graduar-me e um maravilhoso presente: minha filha!

RESUMO

Sanabria Quiroga AE. **Fatores prognósticos em pacientes com idade superior a 70 anos portadores de câncer de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

O envelhecimento é uma preocupação crescente da saúde pública. A cirurgia de cabeça e pescoço é uma das disciplinas onde o envelhecimento tem influência, pois a maioria dos tumores ocorre em pessoas mais velhas e estão relacionadas estreitamente com o consumo crônico de álcool e tabaco. Sabe-se que os pacientes idosos não estão convenientemente representados nos ensaios clínicos e que as condutas aplicadas a eles muitas vezes vem de estudos com populações mais jovens. Também tem sido sugerido que a idade pode modificar o tratamento padrão oferecido aos pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço. O objetivo deste estudo foi medir o efeito prognóstico da comorbidade em termos de sobrevida global e específica, em pacientes maiores de 70 anos com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço usando o índice ACE-27 e determinar o efeito da idade e o grau de comorbidade na seleção do tratamento oferecido e o efeito desta seleção sobre a sobrevida. Foram selecionados 330 pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer AC Camargo, maiores de 70 anos no momento do diagnóstico e tratamento inicial para o tumor, entre 1993 e 2004. Foram excluídos os pacientes com antecedente de câncer de cabeça e pescoço, pacientes com tratamento prévio extra-hospitalar para o câncer de cabeça e pescoço, pacientes com metástase comprovada por métodos clínicos ou paraclínicos no momento do diagnóstico ou, antes de iniciar o tratamento específico; pacientes com câncer ativo em outra

localização no momento do diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço, e tumores da tireóide, melanoma, tumores de pele não-melanoma e tumores do globo ocular. 247 pacientes (75.1%) tiveram pelo menos uma comorbidade. A sobrevida global e específica por câncer a 5 anos foi de 42.8% e 55.8% respectivamente. A idade maior de 80 anos, o sexo masculino, o índice de Karnofsky ≤ 80 , o estágio clínico avançado e o valor do *Adult Comorbidity Index -27* (ACE-27) ≥ 2 estiveram associados estaticamente com a sobrevida global. O ACE-27 não teve associação com a sobrevida específica. Na análise para avaliar o efeito do tratamento foram excluídos os pacientes com tumores irresecáveis. Ofereceu-se tratamento sub-ótimo a 19.9% dos pacientes. Os fatores associados à seleção deste tratamento foram a idade, o sítio do tumor no oro ou hipofaringe, a comorbidade severa, o estágio clínico avançado e o índice de Karnofsky baixo. Os pacientes submetidos ao tratamento sub-ótimo tiveram uma sobrevida global e específica menor (45.9% vs 19.9% e 63.0% vs 33.1%, respectivamente). Em conclusão, a comorbidade medida com o ACE-27 é um fator prognóstico para sobrevida global em pacientes idosos. O índice de Karnofsky é um fator de ajuste que deve ser levado em consideração nos estudos com pacientes idosos. A seleção dos tratamentos sub-ótimos diminui a sobrevida global e específica. A seleção deste tratamento por razões isoladas como a idade cronológica, o sítio do tumor ou as comorbidades leves, pioram o prognóstico dos pacientes.

SUMMARY

Sanabria Quiroga AE. **[Prognostic factors in patients older than 70 years with head and neck cancer]**. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

Aging is an increasing concern in public health. Head and neck surgery is an area where aging will have a influence, because most tumors occur in older people and are related with chronic exposition to alcohol and tobacco. It is known that older patients are not widely represented in clinical trials and that some clinical conducts applied to them come from studies with younger populations. It has also been suggested, that age can modify the standard treatment offered to patients with head and neck cancer. The objective of this study was to assess the prognostic effect of comorbidities on overall and specific survival, in patients older than 70 years with head and neck tumors, using the ACE-27 index. Secondly, we assessed the effect of age and severity of comorbidity on treatment selection and the effect of this treatment on survival. 330 patients with head and neck cancer from the registry of Hospital do Cancer AC Camargo, older than 70 years at diagnosis and with initial treatment between 1993 and 2004 were included. Patients with history of previous head and neck cancer, with treatment for head and neck cancer out of the hospital, with metastases at diagnosis, with active tumor in other localization and thyroid, melanoma, skin and eye tumors were excluded. 247 patients (75.1%) had any comorbidity. Overall and specific 5 years survival was 42.8% e 55.8% respectively. Age older than 80 years, male sex, Karnofsky Index ≤ 80 , advanced clinical stage and *Adult Comorbidity Index -27* (ACE-27) value ≥ 2 were associated with overall

survival. ACE-27 didn't have statistical association with specific survival. In the analysis to assess treatment effect, patients with unresectable tumors were excluded. A sub-standard treatment was offered to 19.9% of patients. Factors associated to treatment selection were age, tumor localization in oro/hypopharynx, severe comorbidity, advanced clinical stage and low Karnofsky index. Patients who underwent substandard treatment had a lower overall and specific survival (45.9% vs 19.9% e 63.0% vs 33.1%, respectively). Concluding, comorbidity assessed with ACE-27 is a prognostic factor for overall survival in older patients. Karnofsky index is a confounding factor that has to be included in studies evaluating prognosis in aged patients. Selection of substandard treatment decreases overall and specific survival. Reasons to select oncologic treatment as chronological age, tumor localization and mild comorbidities could worsen the patient prognosis.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA	1
2	MARCO TEÓRICO	4
3	MÉTODOS	10
4	ARTIGOS CIENTÍFICOS	16
4.1	Artigo Científico 1	17
4.2	Artigo Científico 2	35
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÕES	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação Comitê de Ética e Pesquisa

Anexo 2 Carta de aceitação do artigo científico 2.

Anexo 3 Adult Comorbidity Index (ACE-27)

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

A população mundial envelhece a cada dia. Segundo a Organização Mundial da Saúde-OMS, no ano 2050, cerca de 22% da população mundial será de pessoas com mais de 65 anos (United Nations-UN 2006). Esse envelhecimento causará um impacto importante nos serviços de saúde, pois o paciente idoso é mais complexo, necessita de cuidados e atenção maiores do que os pacientes mais jovens (SESHAMANI e GRAY 2003).

Supõe-se que a idade seja um fator prognóstico no câncer de cabeça e pescoço (LACY et al. 2000). No entanto, estudos prévios têm demonstrado que provavelmente a idade exerce esse efeito através das comorbidades, mais comuns nos pacientes idosos (JUN et al. 1983; LAMPE et al. 1986; HARRIES e LUND 1989; KOWALSKI et al. 1994).

A cirurgia de cabeça e pescoço é uma das disciplinas em que o envelhecimento terá uma influência muito importante, pois a maioria dos tumores ocorre em pessoas mais velhas e estão relacionadas estreitamente com o consumo crônico de álcool e tabaco.

Como essas exposições causam também doenças cardiovasculares, pulmonares e hepáticas, é importante estabelecer o efeito individual dessas comorbidades sob o prognóstico dos pacientes com câncer da cabeça e pescoço. Do mesmo modo, é necessário estabelecer qual é a influência das comorbidades na seleção do tratamento a ser oferecido. Sabe-se que os pacientes idosos não estão convenientemente representados nos ensaios clínicos e que as condutas aplicadas a

eles muitas vezes são oriundas de estudos em populações mais jovens (TRIMBLE et al. 1994). Também se tem sugerido que a idade pode modificar o tratamento padrão oferecido aos pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço (DERKS et al. 2005a).

Na literatura existem alguns estudos que tentam responder estas questões, mas muitos deles têm debilidades metodológicas, assim como desenhos de baixa confiabilidade, tais como: séries de casos, uso de bancos de dados epidemiológicos e administrativos, populações muito selecionadas, amostras de pequeno tamanho e uso de índices com regular ou baixa capacidade de prognóstico (PICCIRILLO 1995; D'HOORE et al. 1996; SABIN et al. 1999; PICCIRILLO 2000; REID et al. 2001; HALL et al. 2002; PALERI et al. 2002; ZABRODSKY et al. 2004; SESTERHENN et al. 2005).

Como o Hospital do Câncer possui um registro de prontuários confiável, que abarca mais de cinco décadas, com um seguimento rotineiro estrito; é um centro de referência no tratamento do câncer de cabeça e pescoço e também mantém uma linha de tratamento estável, é possível obter informação de boa qualidade que permitam avaliar estas questões.

O objetivo primário deste estudo foi medir o efeito prognóstico da comorbidade em termos de sobrevida global e específica por câncer, em pacientes maiores de 70 anos com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço usando o índice ACE-27. O objetivo secundário foi determinar o efeito da idade e o grau de comorbidade na seleção do tratamento oferecido e o efeito desta seleção sobre a sobrevida.

MARCO TEÓRICO

2 MARCO TEÓRICO

A OMS calculou, que no ano de 2000, 10% da população mundial era formada por pessoas com mais de 65 anos e, que para o ano de 2050, esta proporção chegará aos 22%, sendo este aumento mais acentuado em países desenvolvidos (UN 2006).

O envelhecimento crescente da população cria uma série de desafios ao sistema de saúde (LLOYD-SHERLOCK 2002). Sabe-se que os pacientes idosos oferecem maior complexidade no diagnóstico e no tratamento devido ao estado funcional associado à idade e à presença de outras comorbidades. Do mesmo modo, o tratamento do paciente idoso envolve o uso de recursos médicos que podem chegar, até quatro vezes mais, dos que são usados em pacientes mais jovens (SESHAMANI e GRAY 2003).

Para o caso específico do câncer, o envelhecimento produz um aumento de risco para desenvolver tumores, devido a fatores biológicos relacionados com a capacidade de reparação celular (COHEN 1994; ERSHLER et al. 1997a; ERSHLER et al. 1997b). A situação é mais evidente nos casos dos tumores de cabeça e pescoço. O registro americano *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) estimou em uma amostra de 25.880 casos, entre 1998 e 2002, que 46% dos pacientes com tumores da boca e faringe e 52.6% dos pacientes com tumores da laringe ultrapassavam os 65 anos de idade (Surveillance Epidemiology and end Results SEER 2006).

O problema da idade em pacientes com câncer de cabeça e pescoço não é novo. Até a década de oitenta, aceitava-se que a idade era um fator de mau prognóstico e que ela estava relacionada à mortalidade pós-operatória e à sobrevida (JUN et al. 1983). No entanto, alguns autores que exploraram este assunto, sugeriram que as comorbidades associadas com a idade, são responsáveis pelo prognóstico ruim e que a idade é só um fator a mais de confusão (JUN et al 1983; LAMPE et al. 1986; HARRIES e LUND 1989; KOWALSKI et al. 1994). Estudos que avaliaram a capacidade prognóstica dos índices que medem comorbidade como o CHARLSON et al. (1987), SINGH et al. (1997) e DE CASSIA BRAGA et al. (2003) e o National Cancer Institute Index, (HAVLIK et al. 1994; YANCIK et al. 1996) demonstraram o efeito deletério da comorbidade sob as complicações pós-operatórias e a sobrevida. Na medida em que mais tratamentos médicos conseguem controlar os efeitos clínicos das comorbidades, novas dúvidas surgem em relação à exatidão dos índices existentes para estabelecer o valor prognóstico destas comorbidades em pacientes com doenças simultâneas, mas com um melhor controle delas. Com isso, faz-se necessária uma mudança na forma de avaliação das comorbidades, levando em conta não só a presença de comorbidade, mas também a sua severidade. O produto desta mudança foi o desenvolvimento de novos índices mais específicos que levaram em conta a severidade da comorbidade, como o ACE-27 (PICCIRILLO 1995).

O índice ACE-27, considerado até agora o mais confiável para estabelecer o efeito das comorbidades em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, foi desenvolvido no princípio dos anos 90 e tem sido validado em múltiplos estudos, tipos de doentes e locais geográficos (SINGH et al. 1998; PICCIRILLO 2000; HALL

et al. 2002; PALERI et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002; BORGGREVEN et al. 2003; ROGERS et al. 2005).

No entanto, apesar de estar demonstrado o efeito da comorbidade no prognóstico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, persiste a dúvida acerca do seu comportamento nas idades extremas. Estudos existentes incluem um número pequeno de pacientes idosos e existe a dúvida se nesses extremos, a comorbidade tem um peso tão importante como tem sido demonstrada em estudos com doentes mais jovens (CLAYMAN et al. 1998; EXTERMANN 2000a; EXTERMANN 2000b). É provável, que os pacientes idosos, com um viés de sobrevivência já estabelecido, tenham superado os efeitos deletérios de outros fatores prognósticos considerados mais importantes em pacientes mais novos. Por outro lado, supõe-se que os estudos existentes, alguns deles feitos com bancos de dados epidemiológicos e administrativos, não possam distinguir adequadamente o efeito do tratamento oferecido aos pacientes (D'HOORE et al. 1996; PICCIRILLO et al. 2004b). São conhecidas as diferenças de condutas terapêuticas entre centros distintos de tratamento oncológico, inclusive dentro de um mesmo país (BRADLEY et al. 2001; GROOME et al. 2001; GROOME et al. 2003; DUNNE et al. 2004). As análises que utilizam bancos de dados podem oferecer resultados afetados pela falácia ecológica, onde os fatores prognósticos obtidos do grupo, não podem ser aplicados a pacientes individuais, devido a variações não consideradas no grupo de maneira geral (PIANTADOSI et al. 1988; FANNING et al. 2000).

Apesar disso, tem-se sugerido que a idade não é um fator prognóstico e que teoricamente, os pacientes idosos com condições adequadas poderiam receber o tratamento padrão. Este ajuste não é explorado. Acredita-se que os pacientes idosos

ainda recebam um tratamento sub-ótimo, devido à seleção do tratamento que o cirurgião faz baseado na presença de comorbidades e da idade (DERKS et al. 2005a).

Esta seleção pode criar um viés muito importante que faz com que os doentes com mais comorbidades recebam tratamentos não cirúrgicos, produzindo artificialmente uma melhor sobrevida naqueles doentes mais saudáveis que são levados para cirurgia. O emprego de tratamentos que não são de primeira linha produz uma maior mortalidade e um efeito negativo na sobrevida global quando se avalia todo o grupo de pacientes idosos.

Com essas dificuldades em mente, decidiu-se desenhar um estudo de coorte histórico no Hospital AC Camargo, que oferece algumas vantagens sobre os estudos já publicados por outros centros oncológicos:

- a) O Hospital mantém um registro hospitalar padronizado e organizado de mais de cinco décadas, que permite a exploração de fatores prognósticos, entre eles o cálculo do índice ACE-27;
- b) O Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço mantém uma política de tratamento estável, que permite minimizar o efeito prognóstico das diferentes condutas terapêuticas;
- c) O Registro Hospitalar de Câncer e o Serviço de Arquivos Médicos mantêm uma política de seguimento ativo dos pacientes atendidos, o que diminui o efeito das perdas de seguimento;
- d) Como centro de referência de câncer do Estado de São Paulo, tem uma população ativa atual próxima aos 40 milhões de habitantes, o que faz possível obter uma amostra de tamanho suficiente para atingir conclusões válidas.

Todos estes fatores contribuíram para que este estudo estabelecesse o verdadeiro valor prognóstico das comorbidades em uma população selecionada de pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço e pudesse ajudar a responder perguntas específicas sobre um grupo populacional que progressivamente vai se converter na maior percentagem de pacientes atendidos por serviço especializado. A identificação destas variáveis prognósticas pode servir para fazer um controle mais adequado das comorbidades antes de aplicar o tratamento padrão para a doença. Por outro lado, foi possível medir o efeito das comorbidades e da idade sobre a decisão do tratamento feito pelo cirurgião nos pacientes com tumores da cabeça e pescoço, e os resultados permitirão a identificação de doentes com risco de receber um tratamento sub-ótimo baseado em variáveis sem importância prognóstica e ajudará também a adequar as condutas do cirurgião em relação aos pacientes idosos.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

Este é um estudo de coorte histórico. A população selecionada foi de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer AC Camargo, maiores de 70 anos no momento do diagnóstico, com diagnóstico comprovado histologicamente e tratamento inicial para o tumor entre 1993 e 2003. Foram excluídos os pacientes com antecedente de câncer de cabeça e pescoço (exceto os pacientes com segundo tumor primário na área de cabeça e pescoço), pacientes com tratamento prévio extra-hospitalar para câncer de cabeça e pescoço (exceto os pacientes com biópsia prévia, passíveis de serem estadiados na primeira consulta no hospital, e que tivessem continuado seu tratamento no hospital), pacientes com metástase comprovada por métodos clínicos ou paraclínicos no momento do diagnóstico ou, antes de iniciar o tratamento específico; pacientes com câncer ativo em outra localização no momento do diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço (exceto os pacientes com história de câncer em outra localização, tratado, com mais de cinco anos de seguimento e sem evidência de recorrência) e tumores da tireóide, melanoma, tumores de pele não-melanoma e tumores do globo ocular.

O tamanho de amostra foi calculado com o programa estatístico Tamamu® da Pontifícia Universidade Javeriana, Bogotá, Colômbia. Foi usada a fórmula para cálculo do tamanho da amostra para grupos com variável resposta de tipo tempo ao evento, em grupos independentes com censura, segundo a fórmula de (LACHIN 1981). Os valores para os cálculos do risco de morte para pacientes de 70 anos em adiante foram obtidos das Tabelas de Vida do *Center for Disease Control and*

Prevention dos Estados Unidos para o decênio 1989-1991 (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS-HCHS 2006). Para 70 anos, o risco de morrer é 28.6% e para 80 anos é de 52.9%. Foi selecionado pelo estudo um risco de morte de 50%.

O risco de morte para pacientes com comorbidade foi obtido do estudo de (PICCIRILLO et al. 2004b) que estimou um aumento da mortalidade por comorbidade moderada e severa, usando o índice ACE-27, de 1.9 a 2.5 vezes em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Foi selecionado um aumento mínimo de 1.2 vezes ou 20% para o estudo.

Foi usado um valor de erro alfa de 0.05, erro beta de 0.2, um risco de morte no grupo controle de 50%, um risco de morte no grupo exposto de 70%, uma proporção de pacientes no grupo controle de 25% e um tempo ao evento de cinco anos, usando comparações em uma fila. Foi necessário um tamanho de amostra de 331 pacientes.

O número dos prontuários foi obtido do Registro Hospitalar do Câncer mantido pelo Serviço de Arquivamento Médico (SAME) e cada prontuário foi revisado individualmente só por um avaliador.

Para medir a comorbidade, o índice ACE-27 foi utilizado, segundo Anexo. O tempo até o evento foi considerado desde o momento do início do primeiro tratamento até a última informação objetiva presente no prontuário. A sobrevida global foi definida como o tempo desde o primeiro tratamento até a morte por qualquer causa. Para o caso da sobrevida específica somente os pacientes que morreram por causa do tratamento e especificamente pelo tumor de cabeça e pescoço, foram considerados. O estado vital foi dividido em vivo sem câncer, vivo com câncer, morto por câncer e morto por outras causas. Foi considerado o estado

vital no momento da última informação objetiva para os pacientes perdidos do seguimento. O estadiamento dos tumores foi feito com a versão de 2002 da classificação TNM da União Internacional contra o Câncer (UICC) (SOBIN e WITTEKIND 2002).

Para avaliar o efeito da idade e a comorbidade na seleção do tratamento, os pacientes foram agrupados por localização e estágio do tumor. Além disso, para esta análise os pacientes com tumores irresecáveis, foram excluídos, porque nestes pacientes a terapia padrão não pode ser aplicada. Em uma primeira avaliação cada grupo similar de pacientes foi apresentado a dois avaliadores independentes, experientes em cirurgia de cabeça e pescoço. Em cada ponderação, o avaliador definiu a terapia padrão de tratamento, isto é, o tratamento com intenção curativa e que deveria ser oferecido como a primeira terapia independente de outros fatores clínicos. Este tratamento padrão poderia ser cirurgia ou radioterapia dependendo do estágio clínico e localização do tumor. As diferenças entre avaliadores foram resolvidas por um terceiro avaliador cego aos resultados prévios. Foram definidos como tratamento padrão os seguintes: ressecção cirúrgica para os tumores de boca, orofaringe, seios paranasais e glândulas salivares, independente do estágio clínico. Para os tumores de hipofaringe em estágio precoce foram aceitas como tratamento padrão, cirurgia ou radioterapia; e para estágios avançados, cirurgia ou quimioradioterapia foram aceitos como tratamento padrão. Para tumores precoces da laringe, radioterapia ou cirurgia endoscópica foram considerados tratamentos padrão, entanto que para tumores avançados, cirurgia ou quimioradioterapia foram as terapias consideradas padrão. Para os tumores de nasofaringe, a quimioradioterapia foi aceita como tratamento padrão. Estes tratamentos foram comparados com os

tratamentos realmente praticados nos pacientes originais. Os pacientes foram classificados em: a) aqueles que receberam o tratamento *padrão*, quando o tratamento recebido foi igual ao tratamento padrão escolhido pelos avaliadores ou, b) aqueles que receberam um tratamento *sub-ótimo* quando o tratamento recebido não correspondeu com o escolhido pelos avaliadores. A informação foi colhida em um formulário pré-desenhado usando o programa estatístico EPI 6.04.

As variáveis dependentes foram a sobrevida global e específica de 5 anos. A informação obtida foi apresentada em figuras e tabelas de frequência. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções e as variáveis contínuas como média e desvio padrão ou medianas. As comparações entre variáveis categóricas foram feitas com o teste de Qui-quadrado. As comparações entre variáveis contínuas com distribuição normal foram feitas com o teste t de *student*. Foi feita uma análise univariada entre as variáveis independentes e dependentes usando o Quociente de Riscos (HR) com o teste de Mantel-Cox com um intervalo de confiança de 95% e utilizando o método de Kaplan-Meier. Para avaliar a associação estatística entre as variáveis, foi usado o teste *log-rank*. Também foi feita uma análise multivariada com o método de riscos proporcionais de Cox para as variáveis do tipo tempo até o evento (sobrevida e recorrência) e com uma regressão logística para as variáveis sem relação temporal. Ficaram no modelo os fatores prognósticos conhecidos e a informação do índice ACE-27. Quando necessário, variáveis *dummy* foram criadas para dividir as variáveis categóricas ordinais. A colinearidade entre variáveis foi avaliada com o teste de *Spearman*. O programa STATA 8.0 foi usado para fazer os cálculos estatísticos. O valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para avaliar a concordância entre avaliadores, o teste Kappa foi usado.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer.

ARTIGOS CIENTÍFICOS

4 ARTIGOS CIENTIFICOS

4.1 ARTIGO CIENTIFICO 1

COMORBIDITY IS A PROGNOSTIC FACTOR IN ELDERLY PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Short title: COMORBIDITY IN AGED HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

Alvaro Sanabria MD, MSc ^{1,2}; André Lopes Carvalho MD, PhD ¹; José Guilherme Vartanian MD ¹; José Magrin MD, PhD ¹; Mauro Kasuo Ikeda MD, PhD ¹; Luiz Paulo Kowalski, MD, PhD ¹

1. Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology. Hospital do Câncer AC Camargo. Fundação Antonio Prudente. São Paulo, Brazil.

2. Department of Surgery. School of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Ann Surg Oncol. 2007 Jan 18; [Epub ahead of print]

Abstract

Background: The number of aged patients with head and neck cancer is increasing. Comorbidities are common in this population. It is necessary to evaluate the effect of comorbidities measured with ACE-27 index on recurrence and survival of elderly patients with head and neck cancer, adjusting by other prognostic factors as age, clinical stage and functional status index. **Patients:** 310 patients greater than 70 years of age with head and neck cancer in a referral cancer center were studied. Comorbidity measured with the ACE-27 Index was the main independent variable. Outcomes were recurrence and survival. **Results:** Comorbidities were present in 75% of patients. Five year disease-free survival, overall survival and cancer specific survival were 63.1%, 42.8% and 55.8%, respectively. Advanced clinical stage and Karnofsky index ≤ 70 were associated with recurrence. Age > 80 years, male gender, Karnofsky index ≤ 80 , advanced clinical stage, and ACE value ≥ 2 were independently associated with overall survival. ACE-27 value was not associated with cancer specific survival. The Karnofsky performance index was associated with overall survival and mortality and acted as a confounding factor on multivariable analysis on overall and cancer specific survival. **Conclusions:** Comorbidity measured with ACE-27 was a prognostic factor for overall survival in patients older than 70 years with head and neck cancer. The Karnofsky performance index could be included in multivariable analysis of survival for older patients with head and neck cancer. **Synopsis:** Comorbidity and functional status evaluation are important factors to be considered in studies analyzing prognosis for aged patients with head and neck cancer.

Introduction

Head and neck cancer is the eighth leading cause of cancer mortality worldwide. In the United States, 39 000 new cases and 12 000 deaths were registered in 2006. (JEMAL et al. 2006) Head and neck cancer has a higher incidence in people older than 50 years, primarily because of its relationship with chronic tobacco and alcohol exposure. (FRANCESCHI et al. 1994) Besides cancer, these exposures are also associated with other significant systemic comorbidities such as pulmonary, cardiovascular, hepatic and metabolic diseases, which modify treatment tolerance and influence short-term prognosis.

As the world population ages, the number of patients with head and neck cancer surpassing the age of 70 is increasing. Some authors have argued that age is not an independent prognostic variable in head and neck oncology because comorbidities that are associated with increasing age are the main reasons for long-term prognosis modification (KOWALSKI et al. 1994; VERSCHUUR et al. 1999; BORUK et al. 2005). However, others have shown an important independent effect of age on long-term prognosis, even in the absence of comorbidities (HALL et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002). On the other hand, the prognostic effect of comorbidities has been assessed in general populations with small sample sizes of patients older than 70 years. The comorbidity effect in this specific population of aged patients with an intrinsic survival bias is unknown. In response to the controversy related to the isolated effect of age as a prognostic marker, assessing comorbidities in a select population of older patients could help isolate the effect of comorbidity relative to age.

The presence of comorbidities could modify the long-term prognosis of cancer patients because these patients often experience postoperative complications and undergo conservative and less radical procedures (DERKS et al. 2005b; HALL et al. 2002; PICCIRILLO 2000). Various instruments have been developed to assess the effect of comorbidities on patient survival (HAVLIK et al. 1994; PICCIRILLO et al. 2002). The NCI comorbidity index describes the number of diseases but does not consider the severity. CHARLSON et al. (1987) and ACE-27 (PICCIRILLO 2000) index incorporate a measure of severity and have been validated in select cancer populations. The ACE-27 index, a modification of the Kaplan-Feinstein Index, has been widely validated in head and neck cancer patients. This index is simple, requires little training and has been demonstrated to be reliable in a variety of studies (PALERI et al. 2002; ROGERS et al. 2005).

The aim of this study is to evaluate the effect of comorbidities measured with the ACE-27 index on recurrence and survival of elderly patients with head and neck cancer, while adjusting for other prognostic factors such as age, clinical stage and functional status index.

Patients and methods

The study was approved by the Hospital Committee of Ethics. The medical charts of all patients older than 70 years with untreated head and neck cancer admitted to the Hospital do Cancer A. C. Camargo, Sao Paulo, Brazil, between January 1, 1990, and December 31, 2003, were reviewed. During this period, surgeons followed homogeneous and stable therapeutic approaches, which decreased the effect of bias related to therapy. The following inclusion criteria were used in this

study: a histologically confirmed diagnosis of malignant disease, no distant metastasis, no recurrence and intention of treatment with a curative intent, exclusive or as a part of multidisciplinary approach. Patients who underwent surgery for thyroid cancer, skin cancer, melanoma and orbit tumors were excluded.

Data collection from the medical records was performed using a specially designed survey form. The survey form included demographic information, smoking and alcohol consumption, TNM staging (SOBIN e WITTEKIND 2002), tumor site, treatment type, neck dissection, comorbidities measured with the ACE-27 index, functional status measured using the Karnofsky Performance Index and final stage at last visit. Outcome measures were recurrence, overall and specific mortality. As these are time to event outcomes, the time period was calculated from the first treatment date until the last objective information was registered in the clinical charts. Disease-free survival was defined as the time from initial treatment to first evidence of recurrence of primary tumor. Overall survival was defined as the time from initial treatment to death of any cause. Cancer specific survival was defined as the time of initial treatment to death from the index cancer, including cancer deaths related to surgical treatment.

A sample size calculation was made using information from Life Tables from the United States Center for Disease Control and Prevention from 1989-1991 and an article by PICCIRILLO et al. 2004b). For Americans up to 70 years of age, the risk of death was 28.6% and for those between the ages of 70 and 80, the risk increased to 52.9%. We selected a basal death risk of 50%. PICCIRILLO et al. (2004b) estimated an increase in the death risk of 1.9 to 2.5 fold for patients with moderate or severe comorbidities. We selected an increase in the death risk of 1.2 fold. A power of

80%, an alpha error of 0.05 and a time to event period of five years were used for 331 patients using the Lachin formula (LACHIN 1981).

The information from the forms was entered into a database (EPI-INFO, WHO). For the statistical analysis, commercially available software (Stata 8.0, Stata Corporation, Texas, USA) was used. Descriptive statistics were used to show the distribution of variables in the population. Univariate analysis (Kaplan-Meier method) was conducted to explore the relationship between baseline variables and outcome events and results were reported using Mantel-Cox Hazard Risk (HR) with a 95% Confidence Interval (95% CI). The log-rank test was used to define statistical significance. Continuous and discrete variables were categorized to facilitate data analysis and presentation. In cases of ordinal variables, an indicator variable was created for each level in order to use it in the Cox proportional hazard regression analysis.

Cox proportional hazard regression analysis was used to assess the independent effect of comorbidity for recurrence, overall and specific mortality. The selection of variables was made using results of univariate analysis and clinical criteria. A stepwise backward Cox regression was then used to prove the independent contribution of variables in the final model, using a $p=0.2$ for entry into the model. After multivariate analysis, only variables with a $p<0.05$ were considered associated with the outcome. For statistically significant variables, HR (Hazard Ratio) with a 95% IC was reported. For all statistical tests, $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

Clinical charts of 477 patients greater than 70 years of age were examined at the Hospital Medical Archives. 330 patients fulfilled inclusion and exclusion criteria. Reasons for exclusion were previous treatment at the first visit (30.1% with oral cancer, 16.8% with larynx cancer and 23.1% with other tumor sites), metastatic disease at diagnosis (7%), lymphoma or melanoma (18.2%) and other reasons (synchronic cancer, incomplete information) in 4.8%. In order to keep a homogeneous population, we decided to exclude also patients with histological type different from squamous cell carcinoma. Finally, we analyzed 310 patients.

Mean age was 76.0 ± 5.3 years (range 70-93; median 75 years). 68 patients (21.9%) were older than 80 years; 226 patients were men (72.9%) and 278 (90.0%) were caucasians. Duration of follow-up was 34.3 ± 32.9 (0-141, median 22.5 months).

Primary tumor localization is shown in Graphic 1. The distribution by T and N clinical staging is shown in Table 1. Information about tobacco and alcohol consumption was available for 294 patients. Of these, 218 (73.9%) patients were smokers, 120 (40.7%) were alcohol drinkers and 118 patients (38.1%) were simultaneous smokers and drinkers.

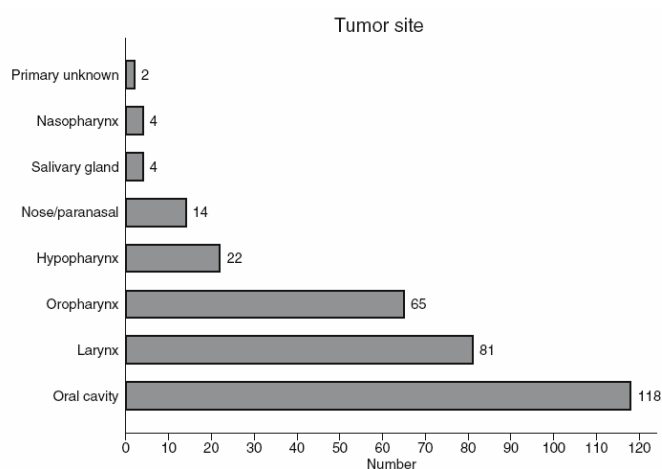


FIG. 1. Distribution of primary tumor site.

TABLE 1. *Distribution by clinical stage*

T/N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total (%)
Tx	0	0	1	1	0	0	2 (0.7)
T1	61	0	0	1	0	1	63 (20.3)
T2	60	8	5	1	0	2	76 (24.5)
T3	54	12	10	10	3	3	92 (29.7)
T4	36	19	5	4	8	5	77 (24.8)
Total (%)	211 (68.1)	39 (12.6)	21 (6.8)	17 (5.5)	11 (3.6)	11 (3.6)	310

Two hundred and forty seven (75.1%) patients had at least one comorbidity (Table 2). The classification of patients' comorbidity by the ACE-27 index was 0 in 77 (24.9%) patients, 1 in 141 (45.6%) patients, 2 in 48 (15.5%) patients and 3 in 43 (13.9%) patients. Karnofsky index value was available for 284 patients: ≤ 60 in 14 (5.0%) patients, 70 in 62 (21.8%) patients, 80 in 70 (24.6%) patients and ≥ 90 in 138 (48.6%) patients.

TABLE 2. *Distribution of type and severity of comorbidities*

Comorbidity	% (n = 310)	Severity by ACE-27*		
		1	2	3
Alcohol abuse	38.7	116	4	0
Hypertension	32.3	95	5	0
Respiratory disease	21.9	46	17	5
Congestive heart failure	11.3	20	14	1
Diabetes mellitus	11.0	27	4	3
Arrhythmia	9.7	15	15	0
Myocardial infarct	7.1	4	15	3
Coronary artery disease/angina	6.1	8	10	1
Stroke	4.8	2	10	3
Peripheral arterial disease	4.8	5	10	0
Renal insufficiency	4.8	13	2	0
Gastrointestinal disease	2.6	2	6	0
Dementia	1.3	1	2	1
Psychiatric	0.9	2	1	0
Liver disease	0.9	1	1	1
Paralysis	0.3	0	1	0
Neuromuscular disease	0.3	0	1	0
Other solid tumor	0.3	1	0	0
Obesity	0.3	0	1	0
Venous disease	0	—	—	—
Pancreas disease	0	—	—	—
Rheumatologic	0	—	—	—
Immunological disease/AIDS	0	—	—	—
Leukemia/myeloma	0	—	—	—
Lymphoma	0	—	—	—
Illicit drugs	0	—	—	—

* Included only patients with comorbidities. 77 (24.9%) patients didn't have comorbidities and were classified as ACE-27 = 0.

One hundred and eighty two patients (58.7%) were submitted to surgery. The most common procedures were partial or total glossectomy with/ without floor of the mouth and mandibulectomy resection (26.2%) and partial or total laryngectomy (20.5%). Ipsilateral neck dissection was performed in 113 (62.1%) of these patients and bilateral neck dissection was performed in 36 (19.8%) patients. Seventy-eight (42.8%) of the operated patients received postoperative radiotherapy. Criteria for use of postoperative radiotherapy were clinical stage III or IV, positive surgical margins, perineural, lymphatic or vascular invasion, metastatic lymph nodes at the neck dissection or extracapsular invasion in at least one metastatic lymph node.

One hundred and nineteen patients (38.4%) received radiotherapy as an exclusive treatment, while 26 of them received concomitant chemotherapy. The mean dose of radiotherapy was 61 ± 13 Gy (7-76, median 65) and the treatment duration was 6.8 ± 1.7 weeks (1-11, median 7). Platinum and taxane based schemes of chemotherapy were used in 19 and 6 patients, respectively.

Nine patients (2.9%) did not receive therapy because of death prior to treatment initiation or the rejection of proposed therapy.

Eighty-five (27.4%) patients experienced tumor recurrence. The distribution of recurrence is as follows: 45 (14.5%) local recurrences; 15 (4.8%) neck recurrences; 8 (2.6%) locoregional recurrences and 17 (5.5%) systemic recurrences (9 in lung, 3 in liver, 2 in brain, 2 in bone and 1 in other organ). The mean disease free interval was 12.9 ± 11.6 months (range, 1.8-49.3; median 8.8 months). Actuarial 5-year disease free survival was 63.1%

One hundred and sixty seven (53.8%) patients died. Death due to cancer occurred in 109 patients (35.2%). Actuarial 5-year overall survival and cancer specific survival was 42.8% and 55.8%, respectively.

TABLE 3. *Univariate analysis of survival*

Variable	Disease free survival			Overall survival			Cancer specific survival		
	Survival at 5-year (%)	HR (95% CI)	P value	Survival at 5-year (%)	HR (95% CI)	P value	Survival at 5-year (%)	HR (95% CI)	P value
Age									
70–79 year-old	62.2	0.92 (0.52–1.60)	0.76	43.9	1.42 (0.99–2.03)	0.05	57.1	1.35 (0.86–2.10)	0.18
≥80 year-old	66.7			38.7			50.1		
Gender									
Female	65.6	1.30 (0.80–2.13)	0.29	54.3	1.79 (1.23–2.61)	0.002	64.9	1.61 (1.04–2.49)	0.05
Male	62.1			38.7			52.4		
ACE27									
0	68.3	1		56.9	1		64.5	1	
1	57.0	1.45 (0.87–2.42)	0.41	46.0	1.83 (1.24–2.71)	< 0.001	58.0	1.52 (0.95–2.42)	0.007
2	75.0	0.92 (0.55–1.55)		30.2	1.97 (1.42–2.71)		43.6	1.71 (1.15–2.56)	
3	60.7	1.28 (0.67–2.44)		21.6	2.08 (1.38–3.11)		45.2	1.55 (0.91–2.62)	
Karnofsky Index									
≥90	65.5	1		55.9	1		71.0	1	
80	59.6	1.80 (1.14–2.84)	0.003	40.5	2.63 (1.86–3.70)	< 0.001	54.5	3.31 (2.13–5.16)	< 0.001
≤70	57.0	1.91 (1.17–3.14)		23.5	2.95 (2.10–4.16)		32.3	3.53 (2.34–5.32)	
Tumor site									
Larynx	67.5	0.63 (0.38–1.05)		54.1	0.50 (0.34–0.74)		70.5	0.43 (0.25–0.71)	
Oral cavity	63.6	0.93 (0.60–1.45)	0.33	44.1	0.98 (0.72–1.34)	0.07	60.7	0.81 (0.54–1.20)	0.16
Oro/hypopharynx	56.4	1.62 (1.02–2.55)		30.7	1.85 (1.33–2.57)		39.0	2.15 (1.45–3.18)	
Other	64.7	1.29 (0.64–2.58)		37.5	1.33 (0.72–2.47)		47.4	1.86 (0.96–3.60)	
Clinical stage									
I	64.7	1		67.3	1		83.2	1	
II	77.0	1.36 (0.80–2.29)	< 0.001	54.5	2.90 (1.81–4.65)	< 0.001	73.3	4.46 (2.17–9.17)	< 0.001
III	66.7	2.04 (1.29–3.22)		38.7	2.97 (2.07–4.25)		60.8	4.50 (2.70–7.46)	
IV	53.1	2.82 (1.81–4.39)		26.3	2.96 (2.12–4.12)		30.9	4.78 (3.17–7.20)	
Type of treatment									
Surgery	69.2	0.63 (0.39–1.02)		51.7	0.64 (0.46–0.90)		70.9	0.46 (0.29–0.73)	
Radiotherapy	62.1	1.13 (0.73–1.75)	0.05	42.6	1.01 (0.73–1.39)	< 0.001	51.9	1.25 (0.85–1.84)	< 0.001
Surgery + radiotherapy	53.7	1.43 (0.90–2.25)		33.3	1.42 (1.02–1.96)		45.7	1.35 (0.90–2.03)	
Neck dissection									
No	63.6	1		47.5	1		58.3	1	
Unilateral	67.0	0.87 (0.51–1.46)	0.48	32.4	1.43 (1.03–1.99)	0.10	50.8	1.20 (0.79–1.84)	0.55
Bilateral	53.3	1.38 (0.77–2.44)		41.5	1.07 (0.68–1.68)		53.3	1.02 (0.58–1.79)	

Results of univariate analysis are displayed in Table 3. The multivariable Cox model included gender, age, ACE-27 index, clinical stage, tumor site, neck dissection, Karnofsky index and treatment type for all models.

For recurrence, the final model maintained clinical stage IV [HR 2.54 (95% CI 1.61–3.99), $p < 0.001$] and Karnofsky ≤ 70 [HR 1.65 (95% CI 1.01–2.72), $p = 0.04$] as independent significant variables. The ACE-27 index value was not statistically associated with recurrence ($p = 0.6$).

For overall survival, the final multivariable Cox model maintained age >80 years [HR 1.53 (95% CI 1.02-2.29), $p=0.03$], male gender [HR 1.70 (95% CI 1.12-2.58), $p=0.01$], Karnofsky index ≤ 80 [HR 2.0 (95% CI 1.40-2.87), $p<0.001$], clinical stage IV [HR 2.13 (95% CI 1.49-3.05), $p<0.001$], ACE-27 index value equal or higher than 2 [HR 1.72 (95% CI 1.21-2.43), $p=0.002$] and larynx site [HR 0.65 (95% CI 0.43-0.99), $p=0.04$] as statistically independent factors (Graphic 2a and 3a).

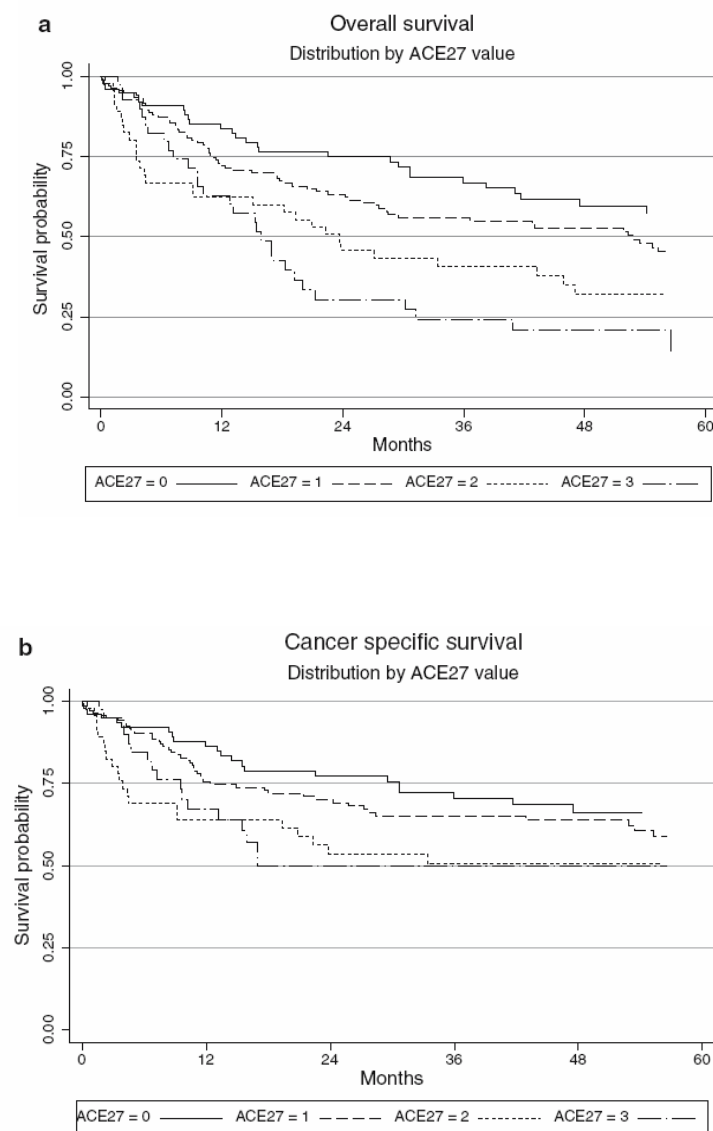


FIG. 2. a Overall survival by ACE-27 value. b Cancer specific survival by ACE-27 value.

For cancer specific survival, the final multivariable Cox model maintained age older than 80 years [HR 1.68 (95% CI 1.03-2.73) $p=0.03$], Karnofsky index ≤ 80 [HR 2.28 (95% CI 1.43-3.64), $p=0.001$], and clinical stage IV [HR 3.43 (95% CI 2.20-5.36), $p<0.001$]. The ACE-27 index value was not associated with specific survival (Graphic 2b and 3b, $p=0.11$).

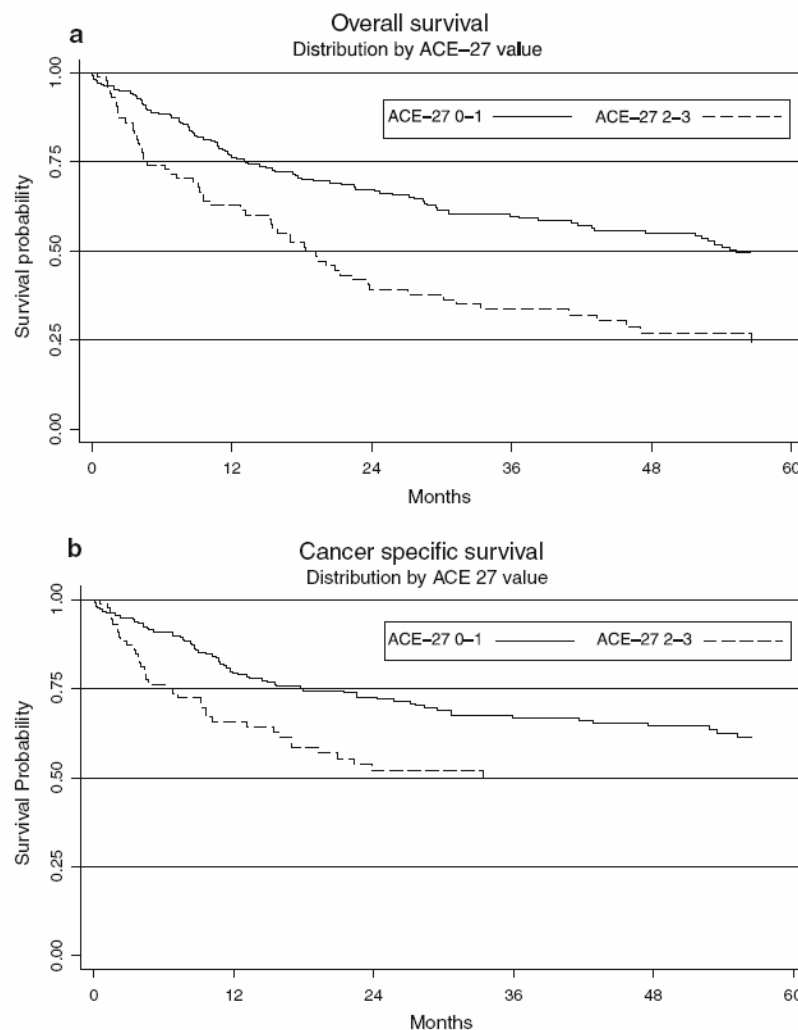


FIG. 3. a Overall survival by ACE-27 value (categorized in mild (ACE-27 value 0-1) and severe (ACE-27 value 2-3)). b Cancer specific survival by ACE-27 value (categorized in mild (ACE-27 value 0-1) and severe (ACE-27 value 2-3)).

Discussion

Studies exploring prognostic factors related to recurrence and survival in head and neck surgical patients have stated that clinical stage, histological factors and comorbidities have a strong relationship with these outcomes (FAYE-LUND e ABDELNOOR 1996; PICCIRILLO 2000). However, most of these studies included a wide population with low representation of older patients. As the population ages, the importance of these standard prognostic factors must be reassessed. It is clear that prognostic factors could not have the same burden, or even, their effects can disappear because the selected sample of survivors.

The significance of age as a prognostic factor in cancer patients has been widely discussed with a number of authors either supporting or denying its importance. Studies detailing larynx, (MAGNANO et al. 1999) thyroid (BLISS et al. 1999) and other head and neck tumors (BORUK et al. 2005; KOWALSKI et al. 1994) have shown that older patients do not have different outcomes compared with younger patients. Other studies have shown results sustaining the prognostic effect of age, even when adjusting for other prognostic factors (HALL et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002). Consequently, we believe that an evaluation of comorbidities in a group of older patients could help to elucidate the prognostic effect of each factor.

In this series of older patients, the univariate analysis showed a marginal association of age higher than 80 years with overall and cancer-specific survival, which was confirmed in the multivariate analysis. The relationship with overall survival is not surprising, because older patients had a higher probability of death, independent of health status. However, for the case of specific survival, multivariate

analysis demonstrated an important prognostic effect. Patients older than 80 years of age have an 1.68 fold increased risk of death, even when adjusted by variables such as the severity of comorbidities, clinical stage and functional status. This finding confirms the independent effect of age in cancer survival, but is different from a previous report by PICCIRILLO (2000) We think this contradictory finding could result from small sample size in his study, which included 341 patients with head and neck cancer and a small minority of these patients were elderly. Nonetheless, in a later study with a higher sample size, the prognostic effect of age was confirmed by the same and other authors (HALL et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002).

On the other hand, comorbidity has been defined as the presence of disease unrelated to the disease under study (PALERI et al. 2002). For cancer patients, examining the effect of comorbidities is very relevant because known relationships exist between some chronic diseases and a higher risk of cancer development. Additionally, comorbidities can, often times, influence treatment selection and administration (HIRANO e MORI 1998; DE CASSIA BRAGA et al. 2003; DERKS et al. 2003). This is specifically important in head and neck cancer, where smoking and alcohol drinking are the most important risk factors, but they are also risk factors for developing other cardiovascular, pulmonary and metabolic diseases. Comorbidities can act as confounding factors when prognosis is measured. It has been demonstrated that certain therapies such as chemotherapy cannot be offered in the presence of specific comorbidities. Additionally, physicians may be obligated to administer suboptimal treatments to patients with comorbidities. All of these factors contribute to decreases in disease-free survival (YATES 2001).

Several instruments have been developed for comorbidity measurement. KAPLAN e FEINSTEIN (1974) developed a specific index in a group of diabetic patients. Later, CHARLSON et al. (1987) built another specific scale to measure comorbidity. This scale was derived and validated in a cohort of medical patients and predicted survival in head and neck cancer surgical patients reliably (SINGH et al. 1997). Later, the Kaplan-Feinstein Comorbidity Index was modified by Piccirillo, creating the Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) (PICCIRILLO 2000), which has been widely validated in head and neck cancer patients (PICCIRILLO 2000; PALERI et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002; BORGGREVEN et al. 2003; PALERI et al. 2004; PICCIRILLO et al. 2004b; FERRIER et al. 2005; ROGERS et al. 2005). This test is reliable and easy to use, requires little training on the part of the test administrator, and can be calculated retrospectively. All of these variables make the ACE-27 one of the best instruments to assess comorbidity in head and neck cancer patients (PALERI et al. 2002; ROGERS et al. 2005).

As expected, we found a high frequency of comorbidities (75%) in this series of older patients. FERRIER et al. (2005) found at least one comorbidity in 59% of 117 patients, where only 28% of patients were older than 70 years. PICCIRILLO et al. (2004a) in an analysis of SEER database, found 59% of comorbidities in 7 131 patients reviewed, including approximately 52% of patients older than 70 years.

The most frequent comorbidities were cardiovascular diseases (hypertension, congestive heart disease, arrhythmia, myocardial infarct), alcohol abuse, respiratory diseases and diabetes mellitus, closely related with chronic exposition to tobacco and alcohol, but also common in geriatric populations. SESTERHENN et al. (2005) in a group of 40 patients older than 75 years with head and neck cancer, found a similar

distribution of comorbidities. However, the severity of disease as measured by ACE-27 was mild in most cases, even considering that all patients were older than 70 years. These findings are comparable to other studies with a greater proportion of younger patients (PICCIRILLO 2000; PICCIRILLO et al. 2002; FERRIER et al. 2005) and suggests that the presence of comorbidity without a measure of severity is not a reliable indicator of the functional effect of disease. Hence, instruments that only account for disease are less useful in a geriatric population (HAVLIK et al. 1994; SATARIANO e RAGLAND 1994).

The ACE-27 index was a good predictor of overall survival and cancer specific survival in univariate analysis, but was not associated with higher recurrence. In multivariate analysis, an ACE-27 index value ≥ 2 was associated with a 1.72 fold increase in the death risk, even when adjusting for age, clinical stage and functional status. These results confirm previous findings from other authors (PICCIRILLO 2000; PICCIRILLO et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2004b; READ et al. 2004).

However, the ACE-27 index was not statistically associated with specific survival or recurrence in multivariate analysis. This finding could be explained by the surgical approach implemented at this center, where age and comorbidity presence were not contraindications to radical surgery and complex reconstruction. If comorbidity can be compensated, the patient receives the standard treatment that will be offered to a patient without comorbidities.

Another explanation is the inclusion of a functional status evaluation in multivariate analysis. The Karnofsky index was the strongest statistically related variable with overall and specific survival. It has been previously demonstrated that

functional status is a different construct that cannot be confounded with comorbidity in geriatric patients and could act as an interaction factor (EXTERMANN et al. 1998; ARTZ et al. 2006; FIRAT et al. 2002a e b). Previous studies focused on geriatric oncologic patients demonstrated an important effect of functional status on mortality (INGRAM et al. 2002; REPETTO et al. 2003). Instruments specifically designed to measure performance of older patients as Activities of Daily Living, Instrumental Activities of Daily Living, Geriatric Depression Scale and pooled instruments as Comprehensive Geriatric Assessment and Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly have shown that functional status modifies the prognosis in older cancer patients (REPETTO et al. 2002; FRIEDRICH et al. 2003). Obviously, the Karnofsky performance index is not as specific as such indices, but these results show that it is an important factor to be included when assessing prognostic factors in older patients. Even more, its simplicity and wide use makes it an easy instrument that could help clinicians to define treatment approaches during the first clinical visit without the use of extensive laboratory resources.

In conclusion, age was a prognostic factor for overall and specific survival in older patients with head and neck cancer and its influence is independent of the presence or severity of comorbidities. Comorbidity measured with the ACE-27 index was also a prognostic factor for overall survival in head and neck cancer patients older than 70 years and should be used in longitudinal studies assessing long-term prognosis as an adjusting factor. The Karnofsky performance index was highly associated with survival, to a greater extent than the ACE-27, and must be an essential variable considered for clinical and research purposes in older populations. We could not find a significant association between comorbidity and specific

survival, but this finding is highly dependent on other factors such as clinical approach and the functional status of evaluated patients. These results can be confirmed in other populations with different treatment approaches.

4.2 ARTIGO CIENTIFICO 2

FACTORS THAT INFLUENCE TREATMENT DECISION IN OLDER PATIENTS WITH RESECTABLE HEAD AND NECK CANCER.

Running title. TREATMENT DECISION IN ELDERLY PATIENTS

Alvaro Sanabria MD, MSc ^{1,2}; André Lopes Carvalho MD, PhD ¹; José Guilherme Vartanian MD ¹; José Magrin MD, PhD ¹; Mauro Kasuo Ikeda MD, PhD ¹; Luiz Paulo Kowalski, MD, PhD ¹

1. Department of Head and Neck Surgery and Otorhinolaryngology. Hospital do Câncer AC Camargo. Fundação Antonio Prudente. São Paulo, Brazil.

2. Department of Surgery. School of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Acknowledgement.

A. Sanabria has a grant from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq-Brasil

Laryngoscope 2007 [in press]

Abstract

Objectives: To find clinical factors related to administration of substandard treatment in older patients with head and neck cancer. **Study design:** Historic cohort **Methods:** Patients with 70 years or over with diagnosis of resectable head and neck cancer were included. Treatment offered to patients was classified as standard or substandard by experienced surgeons. Relation of age, clinical stage, comorbidities, performance status and treatment with substandard treatment was explored. The effect of substandard treatment on survival was assessed. **Results:** 312 patients were included. Substandard treatment was offered to 19.9% of patients. Associated factors to selection of substandard treatment were higher age, oro/hypopharynx tumor site, severe comorbidity, advanced clinical stage and low Karnofsky index. Patients submitted to substandard treatment had lower overall and cancer specific survival (45.9% vs 19.9% and 63.0% vs 33.1%, respectively). **Conclusion:** Selection of substandard treatment decreases overall and cancer-specific survival. Selecting substandard treatment for reasons such as chronological age, tumor site or moderate or mild comorbidities worsen patient prognosis.

Key words: Head and neck neoplasms, aged, treatment outcome, prognosis, survival rate

Introduction

Population ageing has been described as the most dramatic demographic event of the twentieth century (UN 2006). Because individuals live longer, increases in medical costs and the demand for health services have occurred. Older age is also associated with a higher incidence of cancer. Breast, colon, lung and head and neck cancers are frequently found in patients older than 60 (KENNEDY 2000). Additionally, these patients also have cardiovascular, pulmonary and metabolic comorbidities and presents to their first clinical evaluation with advanced disease. This makes treatment selection and administration difficult. Head and neck cancer is a special case, because most cases occur in elderly patients and the main risk factors for cancer (smoking and alcohol drinking) are also risk factors for other diseases such as hypertension, myocardial infarction, cerebrovascular events and chronic pulmonary obstructive disease (COPD).

It has been suggested by some authors that age influences treatment administration in cancer patients (SAMET et al. 1986) and comorbidities can modify treatment selection in older patients with gynecologic (TRUONG et al. 2005), urologic (PROUT Jr. et al. 2005), lung (JANSSEN-HEIJNEN et al. 2004) and/or colon (SCHRAG et al. 2001) cancers. However, there is little information regarding head and neck cancer patients. Selection of adequate primary treatment is an important factor related to prognosis and substandard treatment could be responsible for larger health related costs and loss of healthy life years in older cancer patients. As comorbidity, age, clinical stage, tumor site and functional status have been related to treatment selection in other types of tumors, it is important to assess the burden of

these factors in head and neck cancer patients, identify modifiable factors and suggest measures that could improve the elderly patient's prognosis.

The aim of this study was to identify clinical factors and reasons related to the selection of substandard treatment and measure the effect of substandard treatment on the survival of aged head and neck cancer patients.

Materials and methods

This study was approved by Institutional Ethics Board. The medical charts of all patients with untreated malignant head and neck tumors (excluding thyroid, skin cancer and orbit cancer) greater than 70 years of age admitted to the Hospital do Cancer A. C. Camargo, Sao Paulo, Brazil, between January 1, 1993, and December 31, 2003, were reviewed. During this period, surgeons followed homogeneous and standardized therapeutic approaches, which decreased the effect of therapy-related bias. The following inclusion criteria were used in this study: a histologically confirmed diagnosis of malignant disease, no previous oncologic treatment, no recurrent tumor, no distant metastasis and intention to treatment with a curative intent, exclusive or as a part of multidisciplinary approach. Patients with unresectable tumors were excluded and only patients with resectable tumors independent of the operability state were included in the database.

Data collection from the medical records was performed using a specially designed survey form. The survey form included demographic information, TNM staging (SOBIN e WITTEKIND 2002), tumor site, treatment type, comorbidities measured with ACE-27 index (PICCIRILLO 1995), functional status measured with Karnofsky Index and final stage at last visit. Standard treatment was defined as any

therapy with curative intent that was considered the first line treatment based on hospital guidelines. The first line treatment could consist of surgery or radiotherapy depending on the clinical stage and tumor site. **Standard primary therapy** for resectable tumors at our institution was defined this way: surgical resection for candidates with oral cavity, oropharynx, paranasal sinus and salivary gland tumors, independent of clinical stage. For hypopharynx tumors in early stages, surgery or radiotherapy was accepted as standard therapy and surgery or chemoradiotherapy was considered adequate for advanced stages. For early stage larynx tumors, radiotherapy and endoscopic laser surgery were considered adequate while surgery or chemoradiotherapy were considered adequate for patients with advanced larynx tumors. For nasopharynx tumors, chemoradiotherapy was considered standard treatment. All other treatments or therapies different from those considered standard were classified as **substandard treatment**. Treatment adequacy was classified by two independent evaluators with training in head and neck surgery and more than 15 years of experience. Inter-observer agreement was measured using the Kappa statistic. In cases where a consensus could not be reached, the recommendations of a third evaluator was solicited.

The information from the forms was entered into a database (EPI-INFO, WHO). For statistical analysis, commercially available software (Stata 8.0, Stata Corporation, Texas, USA) was used. Descriptive statistics were used to show the distribution of variables. To establish clinical factors related to the selection of substandard treatment, we conducted univariate analysis with 2x2 tables and the results were reported as OR (95% CI) and p values. Statistical differences were

assessed with a chi-square test. Further, a logistic regression analysis including all clinical variables was used to assess statistical independence.

For prognosis, we used overall and specific mortality. As these are time to event outcomes, the time was counted from the date of the beginning of the first treatment until the last objective information registered in the clinical charts. Overall survival was defined as the time from surgery to death of any cause. Cancer specific survival was defined as the time from surgery to death from the index cancer. Deaths as a result of treatment were also considered cancer deaths. Univariate analysis with the Kaplan-Meier method was used to explore the relationship between baseline variables and outcome events and the results were reported using a Mantel-Cox Hazard Risk (HR) with 95% Confidence Interval (95% CI). The log-rank test was used to define statistical significance. Cox proportional hazard regression analysis was used to assess the independent effect of substandard treatment on overall and specific mortality.

In cases of ordinal variables, an indicator variable was created for each level to use it in the logistic and Cox proportional hazard regression analysis. For all statistical tests, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

From an initial sample of 477 patients, 305 fulfilled inclusion and exclusion criteria. Reasons for exclusion were previous treatment at the first visit (44 with oral cancer, 25 with larynx cancer and 34 with other tumor sites), metastatic disease at diagnosis (10), other tumor histology (27), unresectable disease (18), no oncologic

therapy because rejection or death prior to treatment initiation (7) and reasons such as synchronous cancer or incomplete information (7).

The mean age was 75.8 ± 5.2 years (range 70-93; median 74 years). 86 patients (28.2%) were between 75 and 79 years and 64 patients (21%) were older than 80 years; 217 patients were men (71.2%) and 274 (89.8%) were caucasians. The primary tumor site is showed in Figure 1. Most patients had squamous cell carcinoma (94.4%). Distribution by T and N Clinical Stage is shown in Table 1.

Table 1. Distribution by T and N Stage

T/N	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Total (%)
Tx	0	0	1	1	1	0	3 (1.0)
T1	62	0	0	1	0	0	63 (20.7)
T2	62	8	4	1	0	2	77 (25.3)
T3	54	13	9	10	3	2	91 (29.7)
T4	39	16	4	2	7	3	71 (23.3)
Total (%)	217 (71.2)	37 (12.1)	18 (5.9)	15 (4.9)	11 (3.6)	7 (2.3)	305

Two hundred and thirty three (74.4%) patients had at least one comorbidity. Classification of patients' comorbidity by the ACE-27 index was: 0 in 78 (25.6%) patients, 1 in 139 (45.6%) patients, 2 in 47 (15.4%) patients and 3 in 41 (13.4%) patients. A Karnofsky index value was available for 280 patients: ≤ 60 in 12 (4.3%) patients, 70 in 58 (20.7%) patients, 80 in 68 (24.3%) patients and ≥ 90 in 142 (50.7%) patients.

One hundred and ninety six patients (64.3%) were subjected to surgery as initial treatment and eighty seven (44.4%) of the operated patients received postoperative radiotherapy. One hundred and nine patients (35.7%) solely received radiotherapy and 21 were treated with concomitant chemotherapy.

Fifty seven patients (18.7%) were classified as receiving substandard treatment. Inter-observer agreement was 0.86. The reasons for substandard treatment were:

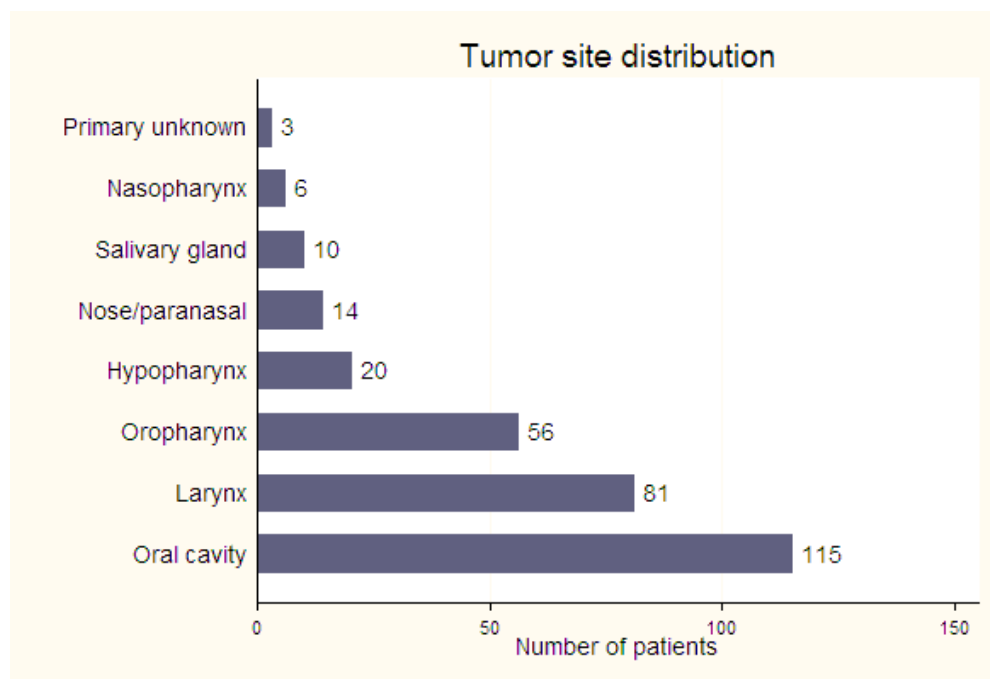


Figure 1. Tumor site distribution

comorbidities in 21 patients (6.9%), patient or family reasons in 14 patients (4.6%), new clinical findings or adverse events in 5 patients (1.6%) and unspecified reasons in 17 patients (5.6%). Any patient with unspecified reasons had severe comorbidities, but 5 had Karnofsky Performance Status of 70 and 9 had tumors in clinical stage IV. For patient/family reasons, 3 patients had severe comorbidity, 5 had Karnofsky of 70 and clinical stage IV, respectively.

Univariate analysis for clinical factors related to substandard treatment is shown in Table 2. In logistic regression analysis, the remaining factors were: Age $\geq$ 80 years (OR 2.52, 95% CI (1.15-5.51), $p=0.02$); oro/hypopharynx tumor site (OR 5.17, 95% CI (2.56-10.43), $p<0.001$); ACE-27 value =3 (OR 2.19, 95% CI (0.98-

4.95), $p=0.05$), and Karnofsky performance index ≤ 70 (OR 3.47, 95% CI (1.74-6.93), $p<0.001$). Clinical stage IV (OR 1.76 95% CI (0.90-3.44), $p=0.09$) was not statistically associated. As Karnofsky performance index was not available for 25 patients, and this lack of data could modify results of multivariate analysis, we performed a sensitivity analysis using extreme low and high values for missing data, without changes in variables finally maintained in the analysis. (Data not shown)

According to this analysis, if severe comorbidity and poor performance status were considered the only modifying factors for treatment selection, 25 other patients should have received standard treatment, which decreases the rate of substandard treatment from 18.7% to 10.5%.

Actuarial 5-year overall survival and cancer specific survival was 42.3% (95% CI 36.3-48.3) and 57.1% (95% CI 50.1-63.1), respectively. The five-year overall survival for standard and substandard treatment was 45.1% and 29.8%, respectively ($p<0.001$); and the 5-year cancer specific survival was 61.2% and 38.6%, respectively ($p<0.001$). Figure 2a and b When adjustments for age, sex, tumor site, comorbidities and functional status were made, substandard treatment was statistically associated with cancer specific survival (HR 1.76, 95% CI (1.07-2.88), $p=0.02$) but not with overall survival (HR 1.37, 95% CI (0.89-2.11), $p=0.16$; Table 3).

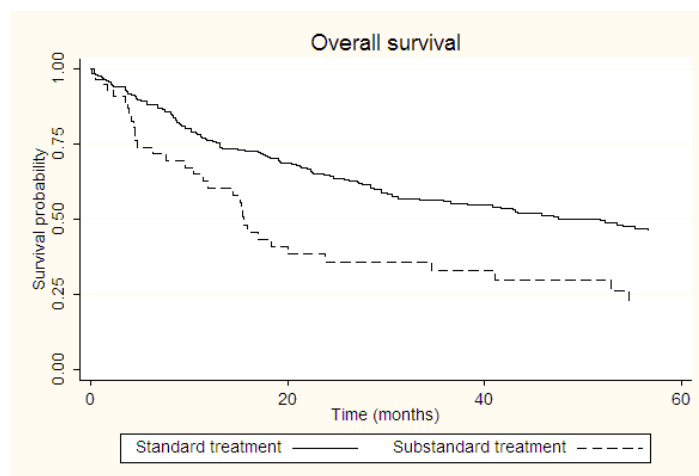


Figure 2a. Overall survival by type of treatment

Table 2. Univariate analysis for factors related with selection of substandard treatment.

Variable	Standard treatment (n=248)	Substandard treatment (n=57)	P value
Age			
70-74 years	132 (43.3%)	23 (7.5%)	0.12
75-79 years	69 (22.6%)	17 (5.6%)	
≥80 years	47 (15.4%)	17 (5.6%)	
Sex			
Female	73 (23.9%)	15 (4.9%)	0.63
Male	175 (57.4%)	42 (13.8%)	
Tumor site			
Oral cavity	99 (32.5%)	16 (5.3%)	<0.001
Oro/hypopharynx	46 (15.1%)	30 (9.8%)	
Larynx	73 (23.9%)	8 (2.6%)	
Other	30 (9.8%)	3 (1.0%)	
Clinical stage			
I	58 (19.0%)	4 (1.0%)	0.002
II	56 (18.4%)	6 (2.0%)	
III	58 (19.0%)	19 (5.6%)	
IV	76 (24.9%)	30 (9.8%)	
ACE-27 value			
0	64 (21.0%)	14 (4.6%)	0.001
1	123 (40.3%)	16 (5.3%)	
2	36 (11.8%)	11 (3.6%)	
3	25 (8.2%)	18 (5.3%)	
Karnofsky performance index*			
≤70	43 (15.4%)	27 (9.6%)	<0.001
80	58 (20.7%)	10 (3.6%)	
≥90	123 (43.9%)	19 (6.8%)	

*25 patients with missing data (24 in the standard group).

Table 3. Results of Cox multivariate analysis for factor related with overall and cancer specific survival.

Variable	Overall survival		Cancer specific survival	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Substandard treatment	1.37 (0.89-2.11)	0.15	1.76 (1.07-2.88)	0.02
Age ≥ 80	1.37 (0.90-2.09)	0.14	1.58 (0.95-2.63)	0.07
Sex (male)	1.40 (0.93-2.12)	0.11	1.28 (0.76-2.17)	0.34
Oro/hypopharynx tumor site	1.09 (0.75-1.58)	0.64	1.16 (0.74-1.82)	0.51
Clinical stage IV	2.48 (1.75-3.51)	<0.001	3.93 (2.54-6.08)	<0.001
ACE-27 value = 3	1.88 (1.22-2.89)	0.004	1.32 (0.76-2.30)	0.32
Karnofsky index ≤ 70	2.01 (1.39-2.89)	<0.001	2.15 (1.37-3.36)	0.001

Discussion

Population aging is a complex process that depends on variation in fertility rates and increase in life expectancy. According to World Health Organization, it is expected that in 2050, almost 2 billion people will be aged 60 or over, with the majority of aged individuals residing in developed countries (UN 2006).

Cancer incidence and mortality rates increase with age. The incidence of any cancer in aged patients increases from 1.301,6 per 100.000 inhabitants for those older than 60 years to 2.311,9 per 100.000 inhabitants in those older than 85 years and age-adjusted cancer mortality is over 15 times greater for patients aged 65 and older in comparison with those under 65 (1.068,3/100.000 vs 67.3/100.000) according to the United States National Institute on Aging-NIA (2006) For head and neck cancers, the incidence increases from 32.2 to 41.0 per 100,000 in patients over 60 and 80 years, respectively 60% of deaths occur in persons older than 65 years (RIES et al. 2006).

Adequate primary treatment selection in head and neck cancer is an important prognostic factor, as has been demonstrated by recent long term studies regarding oral cancer (SESSIONS et al. 2002).

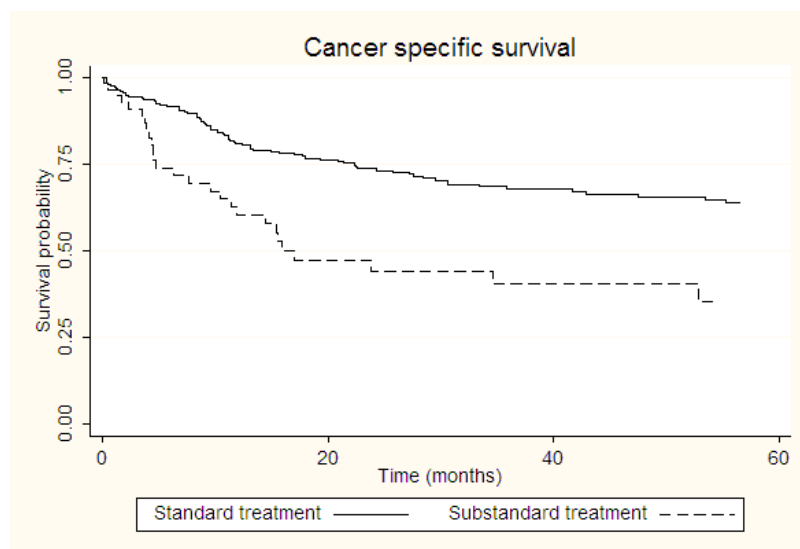


Figure 2b. Cancer specific survival by type of treatment.

Some authors have shown that age and comorbidities influence treatment selection and aged patients with cancer are more likely to receive substandard treatment. Using the SEER database, SAMET et al. (1986) discovered that less definitive therapy for local and regional stage tumors of 16 different anatomic sites was administered in older patients and this trend was more prominent for tumors that required more radical surgical procedures. In 400 patients over 65 years with endometrial carcinoma, TRUONG et al. (2005) discovered that age and comorbidity influenced whether patients received less surgical therapy. In a population based study with more than 4000 lung cancer patients, (JANSSEN-HEIJNEN et al. 2004) demonstrated that older patients with comorbidities received less surgical treatment for localized tumors and less chemotherapy for non-localized tumors. However, multivariate analysis using the number of comorbidities did not demonstrate an association with poorer survival. In 820 patients with bladder cancer, (PROUT et al.

2005) found that older patients and those with a higher ASA classification were less likely to receive radical surgery.

For patients with head and neck cancer, the prognostic effect of comorbidity has been widely demonstrated (DE CASSIA BRAGA et al. 2003; GOURIN et al. 2005; PICCIRILLO 2000). However, there is little information regarding elderly head and neck cancer patients. In one of the best studies with 273 patients aged 75 years and older, (SARINI et al. 2001) found a lower rate of surgery and chemotherapy in older patients without an effect on overall and cancer-specific survival. In 119 patients aged 75 years and over, (HIRANO e MORI 1998) found a substandard treatment rate of 26%, where 10.1% were a result of comorbidities and 13.4% were related to treatment refusal. Regarding tumor site, oro and hypopharynx were highly associated with substandard treatment. KUSABA et al. (2001) found a rate of substandard treatment of 18% in 236 patients older than 75 years. In 118 surgical therapy candidates older than 70 years, (DERKS et al. 2003) found a substandard treatment rate of 28.8%. The most frequent reason for substandard treatment was tumor unresectability (11%), followed by comorbidity (9.3%) and patient refusal (5.9%). This results are different from our series, because we excluded patients with unresectable tumors; and comorbidity (9%) and patient/family issues (5.1%) were the primary reasons patients were offered substandard treatment. Because the retrospective design of the study, it was impossible to clarify if unspecific reasons were more related to comorbidities or patient/family causes, but apparently these patients had worse performance status and more advanced clinical stage.

With respect to comorbidities, 36% of patients had a moderate to severe comorbidity according to DERKS et al. (2003) relative to 29.5% in our series. However, our series had a higher number of patients with a Karnofsky performance index lower than 80 (51.2% vs 31%) probably because Derks' study only examined surgical candidates. In a second study, (DERKS et al. 2005b) found a frequency of substandard treatment in 38% of patients aged 70 years and older and in 64% of patients 80 years and older. Additionally, 14% of patients had not received treatment. In her group, 11.8% of patients refused treatment, much more than in our study (5.1%). Furthermore, DERKS et al. (2005b) study found that old age, tumor stage, pharynx tumor site, comorbidities and poor physical functioning were associated with substandard treatment in univariate analysis, but only comorbidities, clinical stage and age remained in multivariate analysis. In our series, multivariate analysis maintained the same variables and age older than 80 years.

HIRANO e MORI (1998) explored the prognostic effect of substandard treatment on survival. The 3-year overall survival was 18% for the entire group of substandard treatment versus 77% for the group of standard treatment, but they were not categorized by age. Further, KUSABA et al. (2001) showed a non-actuarial survival of 40.4% in patients subjected to standard treatment versus 4.6% in those subjected to substandard treatment. The overall survival analyzed by treatment type was different in our study (45% for standard treatment versus 20% for substandard treatment) and this could be explained by the inclusion of younger patients in the Hirano study and the inclusion of patients with unresectable and metastatic tumors in the Kusaba study. Our analysis demonstrated that outside of common factors associated with poor prognosis such as clinical stage and performance status, there is

an independent effect of substandard treatment on cancer-specific survival. Comorbidities were strongly associated with substandard treatment and this can explain why their independent prognostic effects couldn't be isolated. Our results are comparable with other studies, but our offers a greater sample size, better selection of patients, similar treatment approach and more detailed statistical analysis that explores factors associated with the administration of substandard treatment and its effects in long-term prognosis. However, results from this study should be cautiously analyzed because the common biases associated with retrospective designs and because the missing values of Karnofsky Performance Index in approximately 10% of patients, although we tried to surpass this weakness using a sensitivity analysis.

Finally, the problem is why reasons different from clinical ones induce selection of substandard therapy to a greater extent in older patients. Surgeons usually consider older patients less resistant to major procedures and more prone to postoperative complications. However, this assumption has not been supported by the literature. Other reasons could be the belief that quality of life is more important than length of life in elderly patients. As a result, physicians will offer less radical procedures which inherently carry a greater chance of disease recurrence. Moreover, patient and family reasons to refuse standard treatment could be consequence of common misinformation associated with the decreased resilience of older patients, but also could be result of the fact that surgeons influence the patient's choice. Prospective studies designed to change physician, patient and family misperceptions about older cancer patients will help to decrease the number of substandard treatments offered.

Conclusions

Results from this study show that the selection of substandard treatment decreases overall and cancer-specific survival. If the selection of substandard treatment is made because clinical factors such as low performance status, higher clinical stage or severe comorbidity (ACE-27 value=3) exist, this option is reasonable. However, surgeons should realize that selecting substandard treatment for reasons such as chronological age, tumor site or moderate or mild comorbidities worsen patient prognosis.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os estudos que avaliam os fatores prognósticos relacionados com recorrência e sobrevida em pacientes com tumores de cabeça e pescoço têm estabelecido que o estágio clínico, os fatores histopatológicos e a comorbidade são as variáveis mais importantes (FAYE-LUND e ABDELNOOR 1996; PICCIRILLO 2000). No entanto, muitos destes estudos incluem uma ampla população com pouca representação dos pacientes idosos. Na medida em que a população envelhece, a importância destes fatores prognósticos deve ser reavaliada, pois estes fatores podem não ter a mesma força neste grupo especial de pacientes sobreviventes.

O significado da idade como fator prognóstico em pacientes com câncer tem sido discutida amplamente, e existem autores que enaltecem e outros que descartam sua importância. Estudos feitos em pacientes com tumores da laringe (MAGNANO et al. 1999), tireóide (BLISS et al. 1999) e outros tumores da cabeça e pescoço (BORUK et al. 2005; KOWALSKI et al. 1994) têm demonstrado que os pacientes idosos têm resultados similares quando comparados com pacientes mais jovens. Embora, outros estudos demonstrem um efeito prognóstico importante de idade, mesmo após ajuste por outros fatores conhecidos (HALL et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002). Portanto, acreditamos que uma avaliação das comorbidades e seu efeito prognóstico num grupo selecionado de pacientes idosos podem esclarecer o efeito prognóstico de cada uma dessas variáveis.

Nesta série de pacientes, a análise multivariada mostrou uma associação marginal da idade acima de 80 anos com a sobrevida global e específica que foi logo

confirmada na análise multivariada. A relação da idade com a sobrevida global não é inesperada, pois os pacientes mais velhos têm uma maior probabilidade de morrer por qualquer causa, independente do estado de saúde, embora, a análise multivariada tenha demonstrado uma relação estatisticamente significativa com a sobrevida específica. Os pacientes com idade acima de 80 anos, tiveram um aumento do risco de morte por câncer de 1.68 vezes, ainda quando ajustado por variáveis como comorbidade, estágio clínico do tumor e estado funcional. Estes achados confirmam o efeito independente da idade como fator prognóstico e são diferentes dos informados previamente por PICCIRILLO (2000). Acreditamos que esta contradição pode ser produto de uma amostra de tamanho pequeno do estudo de Piccirillo que incluiu somente 341 pacientes com tumores da cabeça e pescoço e uma pequena quantidade de pacientes idosos. Um estudo posterior do mesmo autor, com um tamanho de amostra maior confirmou os achados deste e de outros estudos com respeito à idade (HALL et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2002).

A comorbidade tem sido definida como a presença de uma doença que não tem relação com a doença estudada (PALERI et al. 2002). Nos pacientes acometidos de câncer, a avaliação do efeito das comorbidades é muito relevante devido à relação já conhecida entre doenças crônicas e um risco maior de desenvolver tumores. Além disso, as comorbidades podem às vezes influenciar a seleção e administração do tratamento (DE CASSIA BRAGA et al. 2003; DERKS et al. 2003; HIRANO e MORI 1998). Isto é particularmente importante em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, nos quais o consumo de tabaco e álcool são os fatores de risco mais importantes, mas também são determinantes de outras doenças cardiovasculares, pulmonares e metabólicas. As comorbidades podem também atuar como fatores de

confusão quando se avalia o prognóstico. Tem sido demonstrado que algumas terapias, tais como a quimioterapia, não podem ser oferecidas em presença de determinadas comorbidades. Além disso, muitas vezes os médicos podem ser obrigados a oferecer tratamentos inferiores ao ideal aos pacientes com comorbidades. Estes fatos podem contribuir com a diminuição da sobrevida por câncer (YATES 2001).

Vários instrumentos têm sido desenvolvidos para medir as comorbidades KAPLAN e FEINSTEIN (1974) desenvolveram um índice específico num grupo de pacientes diabéticos. Posteriormente, o índice Kaplan-Feinstein de comorbidade foi modificado por Piccirillo, criando o *Adult Comorbidity Evalaution* (ACE-27) (PICCIRILLO 2000) que tem sido validado amplamente em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (BORGGREVEN et al. 2003; FERRIER et al. 2005; PALERI et al. 2002; PALERI et al. 2004; PICCIRILLO 2000; PICCIRILLO et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2004b; ROGERS et al. 2005). Este índice é confiável e fácil de usar, precisa de um mínimo treinamento e pode ser calculado retrospectivamente, fazendo dele o melhor instrumento para medir comorbidade em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (PALERI et al. 2002; ROGERS et al. 2005).

Como era esperado, foi achada uma alta frequência de comorbidades (75%) nesta série de pacientes idosos. As comorbidades mais frequentes foram doenças cardiovasculares (hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmias, infarto de miocárdio), abuso de álcool, doenças respiratórias e diabetes mellitus, todas relacionadas com a exposição crônica ao tabaco e ao álcool, mas também muito comuns em populações geriátricas. Estes achados são comparáveis aos outros estudos que incluem uma proporção maior de pacientes mais jovens (PICCIRILLO

2000; PICCIRILLO et al. 2002; FERRIER et al. 2005) e demonstram que a presença da comorbidade sem uma medida de severidade não é um indicador confiável do efeito funcional da doença. Assim, os instrumentos que somente contam as doenças são menos úteis em populações geriátricas (HAVLIK et al. 1994; SATARIANO e RAGLAND 1994).

O índice ACE-27 foi um bom preditor da sobrevida global e ficou associado marginalmente com a sobrevida específica, na análise univariada, mais não teve associação com a recorrência. Na análise multivariada, o valor do índice ACE-27 acima de dois teve aumento da mortalidade de 1.72 vezes ainda quando ajustado pela idade, o estágio clínico e o estado funcional. Estes resultados confirmam os achados de outros estudos (PICCIRILLO 2000; PICCIRILLO et al. 2002; PICCIRILLO et al. 2004b; READ et al. 2004).

O índice ACE-27 não teve associação estatisticamente significativa com a sobrevida específica nem com a recorrência na análise multivariada. Este achado pode se explicar pela conduta cirúrgica aceita em nossa instituição, onde, idade e comorbidade não são contra-indicações para uma cirurgia radical e uma reconstrução complexa. Se a comorbidade pode ser compensada, o paciente recebe o tratamento padrão que teria sido oferecido a um paciente sem comorbidades. Outra explicação é o efeito da inclusão da avaliação do estado funcional na análise multivariada. O índice de Karnofsky foi a variável com maior força de associação com a sobrevida global e específica. Foi demonstrado previamente que o estado funcional é um construto diferente; que não deve ser confundido com a comorbidade em pacientes idosos e que, além disso, pode atuar como um fator de interação (EXTERMANN et al. 1998, FIRAT et al. 2002a e b; ARTZ et al. 2006). Estudos prévios com pacientes

idosos demonstraram um efeito importante do estado funcional na mortalidade global (INGRAM et al. 2002; REPETTO et al. 2003). Instrumentos especificamente desenhados para medir o estado funcional de pacientes idosos como os *Activities of Daily Living*, *Instrumental Activities of Daily Living*, *Geriatric Depression Scale* e instrumentos que juntam múltiplas avaliações como o *Comprehensive Geriatric Assessment* and *Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly* têm demonstrado que o estado funcional modifica o prognóstico dos pacientes idosos com câncer (FRIEDRICH et al. 2003; REPETTO et al. 2002). Obviamente, o índice de Karnofsky não é tão específico como estes índices, mas estes resultados mostram que ele é um fator importante que deve ser incluído quando se avaliam fatores prognósticos em pacientes idosos. Além disso, a simplicidade e uso amplo fazem-no um instrumento de fácil aplicação e que pode ajudar aos médicos a definir condutas terapêuticas à primeira visita sem usar muitos exames laboratoriais.

A seleção do tratamento primário em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é um fator prognóstico importante e seu efeito foi demonstrado recentemente em estudos de câncer oral (SESSIONS et al. 2002; SESSIONS et al. 2003). Alguns autores têm demonstrado que a idade e as comorbidades influenciam a seleção do tratamento e que pacientes idosos são mais suscetíveis a receber tratamentos inferiores ao ideal. Usando o banco de dados do SEER, SAMET et al. (1986) descobriu a administração de tratamento sub-ótimo em pacientes idosos com tumores em estádios clínicos localizados e com compromisso regional em 16 sítios anatômicos, e esta tendência foi ainda maior para aqueles tumores que necessitaram de tratamentos cirúrgicos mais radicais. Para os pacientes com tumores de cabeça e pescoço, o efeito prognóstico da comorbidade está bem estabelecido (PICCIRILLO

2000, PICCIRILLO et al. 2002; DE CASSIA BRAGA et al. 2003; PICCIRILLO et al. 2004a; GOURIN et al. 2005). No entanto, existe pouca informação a respeito de pacientes idosos. Num dos maiores estudos com 273 pacientes acima de 75 anos, (SARINI et al. 2001) acharam um menor uso de cirurgia e quimioterapia com um efeito deletério na sobrevida global e específica. Em 119 pacientes, acima de 75 anos, (HIRANO e MORI 1998) acharam uma frequência de tratamento sub-ótimo de 26%, onde 10% foi por efeito das comorbidades e 13% por rejeição do tratamento. Com respeito ao sítio do tumor, as localizações em oro/hipofarínge se associaram com o tratamento sub-ótimo. KUSABA et al. (2001) achou uma frequência de tratamento sub-ótimo em 18% de um grupo de 236 pacientes maiores de 75 anos. Em 118 candidatos a tratamento cirúrgico maiores do que 70 anos, DERKS et al. (2003) encontrou uma frequência de tratamento sub-ótimo de 28.8%. A razão mais comum para a escolha deste tratamento foi irresecabilidade (11%) seguida da comorbidade (9.3%) e rejeição do paciente (5.9%). Em nossa série, decidimos excluir os pacientes com tumores irresecáveis, e a comorbidade (9%) e a rejeição do paciente ou a família (5.1%) foram as razões principais para oferecer um tratamento sub-ótimo. No estudo de (DERKS et al. 2003), 36% dos pacientes tiveram comorbidades moderadas e severas, similar aos nossos pacientes (29.5%). No entanto, a nossa série teve um número maior de pacientes com índice de Karnofsky ≤ 80 (51.2 vs 31.0%), provavelmente pela seleção de pacientes cirúrgicos no estudo dela. Num segundo estudo, (DERKS et al. 2005b) acharam uma frequência de tratamento sub-ótimo em 38% dos pacientes acima de 70 anos e de 64% nos pacientes acima de 80 anos. Além disso, 14% dos pacientes não receberam tratamento na sua série e 11.8% dos pacientes rejeitaram o tratamento, número muito maior do que em nossa série.

DERKS et al. (2005b) também achou que a idade maior, o estágio clínico, a localização na faringe, as comorbidades e o estado funcional estiveram associadas à administração do tratamento sub-ótimo na análise univariada, mas somente as comorbidades, o estágio clínico e a idade se mantiveram na análise multivariada.

HIRANO e MORI (1998) exploraram o efeito prognóstico do tratamento sub-ótimo na sobrevida. A sobrevida global de 3 anos foi 18% para o grupo de tratamento sub-ótimo versus 77% para o grupo do tratamento padrão, mais os pacientes não foram divididos por idade. Depois, KUSABA et al. (2001) mostrou uma sobrevida não atuarial de 40.4% em pacientes submetidos a tratamento padrão versus 4.6% em pacientes submetidos a tratamento padrão. A sobrevida global pelo tipo de tratamento recebido foi diferente em nosso estudo (40% para o grupo de tratamento padrão versus 20% para grupo de tratamento padrão) e este achado pode ser explicado pela inclusão de pacientes mais jovens no estudo de Hirano e de pacientes com tumores irresecáveis ou metastáticos no estudo de Kusaba. A nossa análise demonstrou que além dos fatores comuns associados com um pior prognóstico como o estágio clínico e o estado funcional, existe um efeito independente do tratamento sub-ótimo na sobrevida específica. As comorbidades ficaram associadas fortemente com o tratamento sub-ótimo e isto pode explicar porque o seu efeito prognóstico independente não pode ser isolado. Os nossos resultados são comparáveis aos outros estudos publicados, mas oferece um tamanho de amostra maior, uma melhor seleção de pacientes, condutas de tratamento uniformes e uma análise estatística mais detalhada que explorou fatores associados com a administração de um tratamento sub-ótimo e seus efeitos em longo prazo.

Não há clareza quanto às razões porque o tratamento sub-ótimo é mais freqüentemente oferecido aos pacientes idosos. Os cirurgiões consideram os pacientes idosos menos resistentes aos procedimentos cirúrgicos e mais suscetíveis às complicações pós-operatórias, embora, esta idéia não tenha sido demonstrada na literatura (KOWALSKI et al. 1994). Outra razão pode ser a crença de que a qualidade de vida é mais importante do que a quantidade de vida em pacientes idosos. Como resultado, os médicos oferecem procedimentos menos radicais que levam a uma grande chance de recorrência (MCKENNA 1994). Além disso, as razões dos pacientes e suas famílias para rejeitar o tratamento padrão podem ser conseqüências de informações erradas a respeito de uma menor tolerância dos pacientes idosos, mas também pode ser resultado da influência dos cirurgiões sobre a escolha do paciente.

Finalmente é necessário enunciar as possíveis fraquezas deste estudo. Pelo seu caráter retrospectivo, ele pode ser afetado por viés de seleção. Outro fator relevante, e a falta de informação do valor do Índice de Karnofsky em 10% dos pacientes, o que pode influir nos resultados da análise multivariada. Um outro fator pode ser a definição retrospectiva das razões associadas com a escolha de um tratamento sub-ótimo. Todas estas fraquezas foram identificadas na fase do protocolo e o desenho do estudo as levou em conta e se planejou uma estratégia para diminuir ao máximo os seus possíveis efeitos. O viés de seleção foi diminuído criando critérios de inclusão e exclusão estritos e obtendo os prontuários no registro hospitalar, sem conhecer as intervenções e os resultados. Para os dados faltantes, foi feita uma análise de sensibilidade usando valores extremos nos dados ausentes e avaliando os resultados finais. O resultado deste exercício não mostrou diferenças

nas conclusões. Com respeito à definição retrospectiva de alguns dados, foram utilizados dois avaliadores e a concordância interavaliadores foi medida para garantir uma adequada classificação dos pacientes. Desta forma, as conclusões devem ser analisadas cuidadosamente e validadas em outras séries de pacientes.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Concluindo, a idade foi um fator prognóstico para sobrevida global e específica em pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço e sua influência é independente da presença ou severidade das comorbidades. A comorbidade medida com o índice ACE-27 também é um fator prognóstico para a sobrevida global em pacientes acima de 70 anos com câncer de cabeça e pescoço e deve ser usado em estudos que avaliem fatores prognósticos como uma variável de ajuste. O índice de Karnofsky também se associou com a sobrevida, de melhor forma do que o índice ACE-27, e deve ser uma variável essencial a se considerar em estudos clínicos e pesquisas com populações geriátricas. Não foi possível achar uma associação estatística entre a comorbidade e a sobrevida específica, entretanto, deve-se considerar que estes resultados dependem de muitos outros fatores, tais como, as condutas terapêuticas e o estado funcional dos pacientes avaliados.

Também foi demonstrado que a seleção de um tratamento sub-ótimo diminui a sobrevida global e específica. Os fatores relacionados com a escolha do tratamento sub-ótimo foram o estado funcional pobre, o estágio clínico avançado, a presença de uma comorbidade severa, a idade cronológica e a localização do tumor.

Finalmente, a idéia de que as comorbidades são *per se* o mais importante fator prognóstico em pacientes idosos com tumores de cabeça e pescoço deve ser reconsiderada. O presente estudo sugere que o cirurgião atua também como fator prognóstico selecionando tratamentos inferiores ao padrão, e que tal conduta é influenciada pela severidade das comorbidades e o estado funcional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, et al. Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** 2006; 12:954-64.

Bliss R, Patel N, Guinea A, Reeve TS, Delbridge L. Age is no contraindication to thyroid surgery. **Age Ageing** 1999; 28:363-6.

Borggreven PA, Kuik DJ, Quak JJ, et al. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. **Head Neck** 2003; 25:808-15.

Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har-El G. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 131:605-9.

Bradley CJ, Given CW, Roberts C. Disparities in cancer diagnosis and survival. **Cancer** 2001; 91:178-88.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chronic Dis** 1987; 40:373-83.

Clayman GL, Eicher SA, Sicard MW, Razmpa E, Goepfert H. Surgical outcomes in head and neck cancer patients 80 years of age and older. **Head Neck** 1998; 20:216-23.

Cohen HJ. Biology of aging as related to cancer. **Cancer** 1994; 74:2092-100.

D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. **J Clin Epidemiol** 1996; 49:1429-33.

de Cassia Braga RK, Kowalski LP, Latorre MR. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2003; 129:219-28.

Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** 2005a; 13:92-6.

Derks W, De L, Jr, Hordijk GJ, Winnubst JA. Elderly patients with head and neck cancer: short-term effects of surgical treatment on quality of life. **Clin Otolaryngol Allied Sci** 2003; 28:399-405.

Derks W, De L, Jr., Hordijk GJ, Winnubst JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 2005b; 262:21-6.

Dunne AA, Folz BJ, Kuropkat C, Werner JA. Extent of surgical intervention in case of N0 neck in head and neck cancer patients: an analysis of data collection of 39 hospitals. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 2004; 261:295-303.

Ershler WB, Longo DL. The biology of aging: the current research agenda. **Cancer** 1997b; 80:1284-93.

Ershler WB, Longo DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. **J Natl Cancer Inst** 1997a; 89:1489-97.

Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. **Eur J Cancer** 2000b; 36:453-71.

Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. **Crit Rev Oncol Hematol** 2000a; 35:181-200.

Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. **J Clin Oncol** 1998; 16: 1582-7.

Fanning J, Gangestad A, Andrews SJ. National Cancer Data Base/Surveillance Epidemiology and end Results: potential insensitive-measure bias. **Gynecol Oncol** 2000; 77:450-3.

Faye-Lund H, Abdelnoor M. Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1996; 32B:83-90.

Ferrier MB, Spuesens EB, Le CS, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 131:27-32.

Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002a; 52:1047-57.

Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2002b; 54:357-64.

Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Barbone F, La VC. Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1994; 3:299-304.

Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L. Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. **Onkologie** 2003; 26: 355-360.

Gourin CG, McAfee WJ, Neyman KM, et al. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. **Laryngoscope** 2005; 115:1371-5.

Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, et al. Glottic cancer in Ontario, Canada and the SEER areas of the United States. Do different management philosophies produce different outcome profiles? **J Clin Epidemiol** 2001; 54:301-15.

Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, et al. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. **J Clin Oncol** 2003; 21:496-505.

Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, et al. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. **Laryngoscope** 2002; 112:1988-96.

Harries M, Lund VJ. Head and neck surgery in the elderly: a maturing problem. **J Laryngol Otol** 1989; 103:306-9.

Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. **Cancer** 1994; 74:2101-6.

Hirano M, Mori K. Management of cancer in the elderly: therapeutic dilemmas. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1998; 118:110-4.

Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. **J Clin Oncol** 2002; 20:770-5.

Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. **Thorax** 2004; 59:602-7.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. **CA Cancer J Clin** 2006; 56:106-30.

Jun MY, Strong EW, Saltzman EI, Gerold FP. Head and neck cancer in the elderly. **Head Neck Surg** 1983; 5:376-82.

Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluatin the outcome of diabetes mellitus. **J Chronic Dis** 1974; 27:387-404.

Kennedy BJ. Aging and cancer. **Oncology (Williston Park)** 2000; 14:1731-3.

Kowalski LP, Alcantara PS, Magrin J, Parise JO. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. **Am J Surg** 1994; 168:485-90.

Kusaba R, Sakamoto K, Mori K, Umeno T, Nakashima T. Laboratory data and treatment outcomes of head and neck tumor patients in the elderly. **Auris Nasus Larynx** 2001; 28:161-8.

Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. **Control Clin Trials** 1981; 2:93-113.

Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2000; 122: 253-258.

Lampe HB, Lampe KM, Skillings J. Head and neck cancer in the elderly. **J Otolaryngol** 1986; 15:235-8.

Lloyd-Sherlock P. Social policy and population ageing: challenges for north and south. **Int J Epidemiol** 2002; 31:754-7.

Magnano M, De SA, Usai A, et al. Carcinoma of the larynx in the elderly: analysis of potentially significant prognostic variables. **Aging (Milano)** 1999; 11:316-22.

McKenna RJ, Sr. Clinical aspects of cancer in the elderly. Treatment decisions, treatment choices, and follow-up. **Cancer** 1994; 74:2107-17.

[NCHS] National Center for Health Statistics. Center for Disease Control and Prevention. **U.S. Decennial Life Tables for 1989-91. Center for Disease Control 1, 1-12.** [2006 set 5].

[NIA] National Institute on Aging. U.S. National Institutes of Health. **Exploring the role of cancer centers for integrating aging and cancer research.** Available from: URL:<http://www.nia.nih.gov/ResearchInformation/ConferencesAndMeetings/WorkshopReport>. [2006 set 9].

Paleri V, Narayan R, Wight RG. Descriptive study of the type and severity of decompensation caused by comorbidity in a population of patients with laryngeal squamous cancer. **J Laryngol Otol** 2004; 118:517-21.

Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. **J Laryngol Otol** 2002; 116:200-5.

Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. **Am J Epidemiol** 1988; 127:893-904.

Piccirillo JF. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer. **Oncology (Williston Park)** 1995; 9:831-6.

Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. **Laryngoscope** 2000; 110:593-602.

Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2002; 128:1172-9.

Piccirillo JF, Spitznagel EL, Jr., Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. **Med Care** 2004a; 42:482-6.

Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. **JAMA** 2004b; 291: 2441-7.

Prout GR, Jr., Wesley MN, Yancik R, et al. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. **Cancer** 2005; 104:1638-47.

Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. **J Clin Oncol** 2004; 22:3099-103.

Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. **Cancer** 2001; 92:2109-16.

Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. **J Clin Oncol** 2002; 20:494-502.

Repetto L, Venturino A, Fratino L, et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. **Eur J Cancer** 2003; 39:870-80.

Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003**. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003>. [2006 set 5]

Rogers SN, Aziz A, Lowe D, Husband DJ. Feasibility study of the retrospective use of the Adult Comorbidity Evaluation index (ACE-27) in patients with cancer of the head and neck who had radiotherapy. **Br J Oral Maxillofac Surg** 2005; 44:283-8.

Sabin SL, Rosenfeld RM, Sundaram K, Har-El G, Lucente FE. The impact of comorbidity and age on survival with laryngeal cancer. **Ear Nose Throat J** 1999; 78:578, 581-578, 584.

Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. **JAMA** 1986; 255:3385-90.

Sarini J, Fournier C, Lefebvre JL, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: a long-term retrospective review of 273 cases. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 127:1089-92.

Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. **Ann Intern Med** 1994; 120:104-10.

[SEER] Surveillance Epidemiology and end Results. **Incidence - age distribution of incidence cases by site, 1998-2002**. Available from: <URL: <http://seer.cancer.gov>> [2006 set 9]

Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. **J Natl Cancer Inst** 2001; 93:850-7.

Seshamani M, Gray A. Health care expenditures and ageing: an international comparison. **Appl Health Econ Health Policy** 2003; 2:9-16.

Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Chao C, Chaudry OA. Analysis of treatment results for base of tongue cancer. **Laryngoscope** 2003; 113:1252-61.

Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. **Laryngoscope** 2002; 112:616-25.

Sesterhenn AM, Teymoortash A, Folz BJ, Werner JA. Head and neck cancer in the elderly: a cohort study in 40 patients. **Acta Oncol** 2005; 44:59-64.

Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. **Laryngoscope** 1997; 107:1469-75.

Singh B, Bhaya M, Zimble M, et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Head Neck** 1998; 20:1-7.

Sobin LH, Witteking Ch. **TNM classification of malignant tumours**. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002. Head and neck tumours; p.21-32.

Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. **Cancer** 1994; 74:2208-14.

Truong PT, Kader HA, Lacy B, et al. The effects of age and comorbidity on treatment and outcomes in women with endometrial cancer. **Am J Clin Oncol** 2005; 28:157-64.

[UN] United Nations. Division for Social Policy and Development. Department of Economic and Social Affairs UN. **World population ageing: 1950-2050**. Available from: <URL:<http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050>> [2006 set 9].

Verschuur HP, Irish JC, O'Sullivan B, et al. A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. **Laryngoscope** 1999; 109:249-58.

Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, et al. Cancer and comorbidity in older patients: a descriptive profile. **Ann Epidemiol** 1996; 6:399-412.

Yates JW. Comorbidity considerations in geriatric oncology research. **CA Cancer J Clin** 2001; 51:329-36.

Zabrodsky M, Calabrese L, Tosoni A, et al. Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. **Surg Oncol** 2004; 13:249-55.

ANEXOS

Anexo 1 - Carta de aprovação Comitê de Ética e Pesquisa

**HOSPITAL
DO CÂNCER**

**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

São Paulo, 24 de abril de 2006.

Ao
Dr. Álvaro Enrique Sanabria Quiroga

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 779/06
"Fatores prognósticos em pacientes com idade superior a 70 anos portadores de câncer de cabeça e pescoço."

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo, em sua última reunião de 28/03/2006, aprovaram a realização deste estudo.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à Assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dra. Vilma Regina Martins
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

CC
Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Anexo 2 - Carta de aceitação do artigo científico 2.

Date: Jan 05, 2007
To: "Alvaro Sanabria" alvarosanabria@gmail.com
From: "The Laryngoscope" lynchjj@upmc.edu
Subject: Your Submission

Ref.: Ms. No. LS4396R1
FACTORS THAT INFLUENCE TREATMENT DECISION IN OLDER PATIENTS WITH RESECTABLE HEAD
AND NECK CANCER.
The Laryngoscope

Dear Dr Sanabria,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in The Laryngoscope.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Jonas T. Johnson, M.D.
Editor
The Laryngoscope

Anexo 3. Adult Comorbidity Index (ACE-27) Versão portuguesa

Avaliação de comorbidade no adulto – ACE 27

Nome da paciente: _____ RG _____

Identificar importantes comorbidade médicas e graduar usando o índice. O escore de comorbidade global é definido conforme o maior grau de doença, exceto no caso em que dois ou mais grau 2 ocorrer em diferentes sistemas orgânicos. Nesta situação, a contagem global de comorbidade deverá ser designada como grau 3.

Comorbidade	Grau 3 Descompensação severa	Grau 2 Descompensação moderada	Grau 1 Descompensação leve
Sistema Cardiovascular			
Infarto do miocárdio	☐ Infarto ≤ 6 meses	☐ Infarto > 6 meses	☐ ECG com infarto antigo apenas, idade indeterminada.
Angina/Doença coronariana	☐ Angina instável	☐ Angina crônica com o exercício ☐ Enxerto derivativo em artéria coronária (CABG) ou angioplastia coronária (PTCA) < 6 meses ☐ Stent coronário ≤ 6 meses	☐ ECG, teste de stress ou cateterismo com evidência de coronariopatia sem sintomas. ☐ CABG ou PTCA (> 6 meses) ☐ Stent coronário (> 6 meses)
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	☐ Hospitalização por ICC nos últimos 6 meses ☐ Fração de ejeção < 20%	☐ Hospitalização por ICC maior que 6 meses atrás ☐ ICC com dispnéia limitando atividades	☐ ICC responsiva ao tratamento ☐ Dispnéia com o exercício ☐ Dispnéia paroxística noturna
Arritmias	☐ Arritmia ventricular ≤ 6 meses	☐ Arritmia ventricular > 6 meses atrás ☐ Fibrilação atrial crônica ou flutter ☐ Marca passos	☐ Síndrome do seio doente
Hipertensão	☐ PD ≥ 130mmHg ☐ Papiledema maligno grave ou outras alterações oculares ☐ Encefalopatia	☐ PD 115-129 mm Hg ☐ Sintomas cardiovasculares secundários: vertigem, epistaxe ou cefaléia.	☐ PD 90-114 mm Hg ☐ PD < 90 mm Hg durante uso de medicamentos antihipertensivos
Doença venosa	☐ TEP ≤ 6 meses ☐ Uso de filtro venoso devido a TEP	☐ TVP controlado com anticoagulantes oral ou intravenoso ☐ TEP > 6 meses	☐ TVP antiga não tratada mais com anticoagulantes
Doença artéria periférica	☐ Derivação ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial < 6 meses atrás ☐ Aneurisma torácico ou abdominal não tratado ≥ 6 cm	☐ Derivação ou amputação por gangrena ou insuficiência arterial > 6 meses ☐ Insuficiência crônica	☐ Claudicação intermitente ☐ Aneurisma abdominal ou torácico não tratado < 6 cm ☐ Aneurisma abdominal ou torácico tratado

Sistema respiratório	☐ Insuficiência pulmonar importante ☐ DPOC ou doença pulmonar restritiva com dispnéia em repouso apesar de tratamento ☐ Suplementação crônica com oxigênio ☐ Retenção CO ₂ (pCO ₂ 50 mmHg) ☐ Linha base de pO ₂ < 50 mmHg ☐ FEV1 < 50%	☐ Doença pulmonar restritiva ou DPOC (bronquite crônica, enfisema ou asma) com dispnéia que limita atividades. ☐ FEV1 51-65%	☐ Doença pulmonar restritiva ou DPOC (bronquite crônica, enfisema ou asma) com dispnéia que responde ao tratamento. ☐ FEV1 66-88%
Sistema gastrointestinal Hepático	☐ ☐ Hipertensão portal e/ou sangramento esofágico ≤ 6 meses (encefalopatia, ascite, icterícia com bilirrubina > 2 mg/L). ☐ Transplante ≤ 6 meses ou rejeição aguda	☐ ☐ Hepatite crônica, cirrose, hipertensão portal com sintomas moderados (insuficiência hepática compensada).	☐ ☐ Hepatite crônica ou cirrose sem hipertensão portal ☐ Doença hepática crônica manifestada em biópsia ou bilirrubinas persistentemente elevadas
<i>Estômago/intestino</i>	☐ Úlcera ≤ 6 meses requerendo ≥ 6 unidades de transfusão sanguínea	☐ Úlcera requerendo cirurgia ou transfusão de < 6 unidades de sangue	☐ Úlcera tratada com medicamentos ☐ Síndrome de mal-absorção crônica ☐ Doença inflamatória intestinal em tratamento ou com história de complicações ou cirurgia
<i>Pâncreas</i>	☐ Pancreatite aguda ou crônica com complicações maiores (flegmão, abscesso ou pseudocisto).	☐ Pancreatite aguda não complicada ☐ Pancreatite crônica com complicações menores (mal-absorção, tolerância à glicose prejudicada ou sangramento gastrointestinal).	☐ Pancreatite crônica sem complicações
Sistema renal Doença renal em estágio final	☐ Creatinina > 3 mg/dL com falência de múltiplos órgãos, choque ou sepse. ☐ Rejeição aguda de transplante ☐ Diálise aguda	☐ IRC com Creatinina > 3 mg/dL ☐ Transplante estável ≤ 6 meses ☐ Diálise crônica	☐ IRC com creatinina 2-3 mg/dL ☐ Transplante estável > 6 meses atrás
Sistema endócrino Diabetes mellitus (marcar a comorbidade com * em ambos os sistema endócrino e ou sistema se aplicável)	☐ Hospitalização ≤ 6 meses cetoacidose diabética ☐ Diabetes causando falência orgânica incluindo retinopatia, neuropatia, nefropatia*, doença coronária* ou doença arterial periférica.	☐ DM insulina dependente sem complicações ☐ Mau controle da DM do adulto	☐ DM do adulto controlada com agentes orais apenas
Sistema neurológico AVC	☐ AVC agudo sem déficit neurológico significativo	☐ AVC antigo com déficit neurológico residual significativo	☐ AVC sem déficit ☐ AIT passado ou recente
Demência	☐ Demência severa requerendo suporte completo para atividades diárias	☐ Paraplegia ou hemiplegia requerendo cadeira de rodas, mas capaz de fazer alguns cuidados pessoais.	☐ Paraplegia ou hemiplegia, mas capaz de suprir a maior parte dos cuidados pessoais.
Neuromuscular	☐ Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis ou outra desordem neuromuscular requerendo suporte completo para atividades do dia	☐ Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis ou outra desordem neuromuscular, mas capaz de fazer alguns cuidados pessoais.	☐ Esclerose múltipla, Parkinson, miastenia gravis ou outra desordem neuromuscular, mas capaz de fazer a maior parte dos cuidados pessoais.

Psiquiátrico	☐ Tentativa recente de suicídio ☐ Esquizofrenia ativa	☐ Depressão maior ou transtorno bipolar não controlado ☐ Esquizofrenia controlada com medicamentos	☐ Depressão maior ou transtorno bipolar controlado com medicamentos
<i>Reumatológico (inclue artrite reumatóide, LES, doença mista do tecido conectivo, polimiosite).</i>	☐ Doença do tecido conectivo com falência orgânica secundária, renal, cardíaca ou sistema nervoso central.	☐ Doença do tecido conectivo com medicações esteróides e imunossupressoras	☐ Doença do tecido conectivo em uso de AINE ou sem tratamento
Sistema imunológico <i>AIDS</i>	☐ AIDS fulminante com sarcoma de Kaposi, infecção por mycobacterias e pneumonia por <i>P. carinii</i> (doença definida).	☐ HIV + com doença definida e CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$.	☐ HIV assintomático ☐ HIV + com AIDS doença definida e CD4- $> 200/\mu\text{L}$
<i>Tumores (excluindo CBC, CEC cutâneo, carcinoma in situ ou neoplasia intraepitelial).</i> Tumores sólidos incluindo melanoma	☐ Câncer sem controle ☐ Recém diagnosticado, mas não tratado. ☐ Tumor sólido metastático	☐ Qualquer tumor sólido sem metástase documentada, mas inicialmente diagnosticado e tratado nos últimos 5 anos.	☐ Qualquer tumor sólido sem metástase documentada, mas inicialmente diagnosticado e tratado > 5 anos atrás.
<i>Leucemia ou mieloma</i>	☐ Recidivado ☐ Doença fora de controle	☐ Primeira remissão de novo diagnóstico < 1 ano ☐ Terapia supressiva crônica	☐ Leucemia ou mieloma com última recidiva > 1 ano atrás
<i>Linfoma</i>	☐ Recidivado	☐ Primeira remissão de novo diagnóstico < 1 ano ☐ Terapia supressora crônica	☐ Linfoma com última recidiva > 1 ano atrás
<i>Abuso de substâncias</i> Álcool	☐ Delirium tremens	☐ Abuso ativo de álcool com alteração comportamento social ou complicações médicas	☐ História de abuso de álcool, mas sem beber no momento.
Drogas ilícitas	☐ Síndrome aguda de abstinência	☐ Uso ativo de Substância com alteração no comportamento social ou complicações médicas	☐ História de uso de substância, mas sem uso no momento.
<i>Obesidade</i>		☐ Mórbida (i.e., IMC ≥ 38)	

Escore de comorbidade global (circular um) 0 1 2 3