

Cancro da Cabeça e Pescoço durante a pandemia COVID-19: Atraso no diagnóstico e tratamento?

Artigo Original

Autores

Mónica Teixeira

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho

Cristina Aguiar

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho

Rita Gama

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho

Sandra Alves

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho

Pedro Oliveira

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho

Resumo

Objetivos: Analisar o impacto da pandemia Coronavirus disease 2019 (COVID-19) na abordagem diagnóstica e terapêutica de doentes com Cancro da Cabeça e Pescoço (CCP).

Métodos: Consulta dos processos clínicos dos doentes com CCP tratados no período pré-COVID-19: entre 1 de setembro de 2018 e 10 de março de 2020 (Grupo A), e no período pós-COVID-19: entre 11 de março de 2020 e 30 de setembro de 2021 (Grupo B).

Resultados: Foram incluídos 177 doentes. No período pós-COVID-19, verificou-se uma maior extensão tumoral e envolvimento ganglionar regional mais avançado. Após a pandemia, houve um aumento do tempo de sintomas até à primeira avaliação médica ($p=0,009$). Contudo, o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi inferior ($p=0,008$), inclusive no subgrupo de doentes propostos para cirurgia.

Conclusões: Apesar do atraso significativo na procura de cuidados médicos, constatou-se uma célere resposta na abordagem aos doentes com CCP durante a pandemia COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Cancro da Cabeça e Pescoço; Atraso diagnóstico; Tempo até tratamento

Introdução

O Cancro da Cabeça e Pescoço (CCP) representa cerca de 5,3% do total de cancros a nível mundial¹. Tendo em conta o seu comportamento agressivo e evolução rapidamente progressiva, o atraso no diagnóstico e tratamento destes tumores está associado, na maioria dos casos, a um mau prognóstico a longo prazo^{2,3}. O intervalo de tempo desde o início de sintomas até à observação médica, à confirmação do diagnóstico e ao início do tratamento é influenciado por inúmeros fatores, nomeadamente, fatores dependentes do doente, das características tumorais e do serviço de saúde⁴. A 11 de março de 2020,

Correspondência:

Mónica Teixeira
monicarpteixeira.10@gmail.com

Artigo recebido a 8 de Outubro 2022.
Aceite para publicação a 20 de Dezembro de 2022.

a Organização Mundial de Saúde declarou a *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) como uma pandemia, o que conduziu, inevitavelmente, à suspensão temporária da atividade hospitalar programada e a alterações na gestão clínica de todos os doentes, incluindo os considerados prioritários, como os doentes oncológicos. Para além das restrições impostas pela pandemia COVID-19 no que ao acesso aos cuidados de saúde diz respeito, também o receio da população, especialmente durante a primeira fase pandémica, levou à diminuição da procura de cuidados médicos^{5,6}. Assim, levantaram-se preocupações acerca da possibilidade de atraso no diagnóstico e início de tratamento dos doentes com CCP. Com este estudo pretendeu-se comparar os doentes com CCP tratados no período pré e pós-COVID-19, nomeadamente em relação ao intervalo de tempo de sintomas, tempo até diagnóstico e tratamento, tipo de tratamento instituído e prognóstico. Portanto, compararam-se os doentes que iniciaram tratamento nos 18 meses anteriores ao início da pandemia COVID-19, com os doentes tratados nos 18 meses subsequentes ao início da pandemia. O objetivo principal foi avaliar o impacto da pandemia COVID-19 no diagnóstico e abordagem dos doentes com CCP.

Material e Métodos

Desenho e população do estudo:

Estudo de coorte retrospectivo unicêntrico realizado com recurso à consulta dos processos clínicos de todos os doentes adultos (>18 anos) com diagnóstico inaugural de CCP no Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, entre setembro de 2018 e setembro de 2021.

Variáveis estudadas:

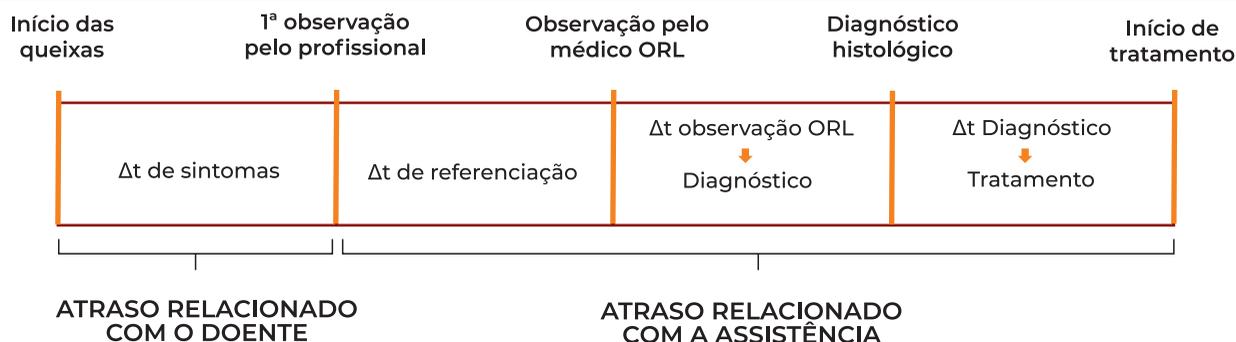
Os doentes foram divididos em 2 grupos: Grupo A (pré-COVID-19) - doentes que iniciaram tratamento antes da pandemia COVID-19 (entre 1 de setembro de 2018 e 10 de março de 2020, inclusive); Grupo B (pós-COVID-19) - doentes que iniciaram tratamento após o início da pandemia COVID-19 (entre 11 de março de 2020 e 30 de setembro de 2021, inclusive). As variáveis analisadas incluíram o género, a idade, a capacidade funcional (segundo a escala de Karnofsky e ECOG - Figura 1), o sintoma de apresentação da doença, o local da primeira avaliação médica, a localização do tumor, o tipo histológico, o tratamento primário instituído e a mortalidade 1 ano após o diagnóstico histológico. O estadiamento clínico tumoral foi categorizado de acordo com a 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer Staging* (2017).

Figura 1
Escala funcional de Karnofsky e ECOG

ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY		ESCALA DE PERFORMANCE ECOG	
100%	Sem sinais ou queixas; sem evidência de doença	0	Atividade normal, sem limitações
90%	Capaz de realizar as suas atividades com algum esforço		
80%	Atividade normal com esforço	1	Limitação para atividades que requerem um grande esforço físico
70%	Cuida de si mesmo, mas não é capaz de trabalhar		
60%	Necessita de assistência ocasional; Incapaz de trabalhar	2	Fora do leito > 50% do tempo
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes		
40%	Necessita de cuidados médicos especiais	3	No leito > 50% do tempo; apenas capaz de realizar autocuidados
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte		
20%	Muito doente, necessita de suporte	4	Acamado; incapaz de realizar autocuidados
10%	Moribundo, morte iminente		

Legenda: ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

Figura 2
 Intervalos de tempo analisados neste estudo



Legenda:

- Intervalo de tempo de sintomas: entre o início dos sintomas e a primeira avaliação médica.
- Intervalo de tempo até referênciação: entre a primeira avaliação médica e referênciação até avaliação pelo médico Otorrinolaringologista.
- Intervalo de tempo desde a avaliação pelo Otorrinolaringologista até ao diagnóstico histológico.
- Intervalo de tempo desde o diagnóstico histológico até ao início do tratamento.

Foram, ainda, analisados os seguintes intervalos de tempo (medidos em semanas), conforme representado na Figura 2:

Definiu-se o atraso relacionado com o doente como o intervalo de tempo desde o início dos sintomas até à data da primeira avaliação médica. Enquanto o atraso relacionado com a assistência compreendeu o intervalo de tempo decorrido entre a primeira avaliação médica e o início do tratamento.

Análise estatística:

Foi realizada uma análise descritiva, reportada através da média (M) e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas com distribuição normal e através de mediana e amplitude interquartil (AIQ) para aquelas com distribuição não normal. As variáveis categóricas foram

apresentadas como número de casos (n) e percentagens. Para a análise bivariada, as variáveis categóricas foram comparadas através do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e as contínuas através do teste de Mann-Whitney ou teste t de amostras independentes. Foi utilizado o *software* SPSS®, versão 25.0, e foi assumido o nível de significância estatística de $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram analisados 177 doentes - 153 do género masculino (86,4%) e 24 do género feminino (13,6%), com idades ao diagnóstico entre 28 e 98 anos (idade $M \pm DP$ $62,7 \pm 13,0$ anos). Do total da amostra, 77 doentes iniciaram tratamento antes da pandemia COVID-19 - Grupo A (43,5%)

Tabela 1
 Características demográficas e clínicas dos doentes dos 2 grupos: A e B

Característica	Grupo A (Pré-COVID-19) n = 77 (43,5%)	Grupo B (Pós-COVID-19) n = 100 (56,5%)	p valor
Género, n (%)			
Feminino	8 (10,4)	16 (16,0)	0,280
Masculino	69 (89,6)	84 (84,0)	
Idade (anos), M (DP)	61,16 (13,6)	63,39 (13,1)	0,157
Capacidade funcional, mediana (AIQ)			
ECOG	1 (0)	1 (0)	0,126
Karnovsky	8 (1)	9 (1)	
			0,035

Teste qui-quadrado, Teste de Fisher, Teste de Mann-Whitney e Teste t de amostras independentes;
 Legenda: n – número de casos; M – média; DP – desvio padrão; AIQ – amplitude interquartil

Tabela 2
 Características relacionadas com a apresentação clínica e o tipo de tumor

Característica	Grupo A (Pré-COVID-19) n = 77	Grupo B (Pós-COVID-19) n = 100	p valor*
Sinal/Sintoma de apresentação, n (%)			
Disfonia	16 (20,8)	33 (33,0)	0,254
Odinofagia	19 (24,7)	25 (25,0)	
Massa cervical	14 (18,2)	14 (14,0)	
Lesão oral	9 (11,7)	5 (5,0)	
Outra	19 (24,7)	23 (23,0)	
Local da primeira avaliação, n (%)			
Serviço de Urgência	39 (50,6)	54 (54,0)	0,905
Cuidados de saúde primários	27 (35,1)	33 (33,0)	
Cuidados de saúde secundários	11 (14,3)	13 (13,0)	
Localização do tumor, n (%)			
Laringe	22 (28,5)	32 (32,0)	0,532
Orofaringe	20 (26,0)	30 (30,0)	
Cavidade oral	11 (14,3)	6 (6,0)	
Hipofaringe	6 (7,8)	13 (13,0)	
Nasofaringe	5 (6,5)	6 (6,0)	
Cavidade nasal e SPN	6 (7,8)	6 (6,0)	
Outra	7 (9,1)	7 (7,0)	
Tipo histológico, n (%)			
Carcinoma epidermoide	65 (84,4)	86 (86,0)	0,768
Outro	12 (15,6)	14 (14,0)	

* Teste qui-quadrado

e 100 doentes após o início da pandemia COVID-19 – Grupo B (56,5%). Verificou-se um maior grau de capacidade funcional (medida pelo índice de Karnofsky) nos doentes do grupo B em relação aos doentes do grupo A (A=8; B=9) ($p=0,035$). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas nos restantes parâmetros analisados entre os dois grupos (Tabela 1).

Apresentação clínica e tipo de tumor

O sintoma de apresentação mais frequente no Grupo A foi a odinofagia (24,7%) e no Grupo B a disfonia (33,0%). O Serviço de Urgência foi o local da primeira avaliação de mais de metade dos doentes de ambos os grupos (A=50,6%; B=54,0%). Não se verificou diferença entre o local da primeira avaliação médica e o período pré/pós pandemia COVID-19 ($p=0,905$). A localização tumoral mais frequentemente observada foi a laringe (A=28,5%; B=32,0%), sendo o carcinoma epidermoide o tipo

histológico mais prevalente (A=84,4%; B=86,0%).

Estadiamento clínico tumoral

Em relação ao estadiamento clínico tumoral, a maioria dos doentes apresentou tumor localmente avançado em estadio tardio ou tumor metastático (estadio III ou IV): grupo A=76% e grupo B=85,2%. No grupo pós-COVID-19 verificou-se uma maior proporção de doentes em estadio III (A=8,0%; B=18,9%) ($p=0,04$) e estadio IVB (A=8,0%; B=24,2%) ($p=0,005$).

No grupo pós-COVID-19, a proporção de doentes com extensão tumoral avançada (T3 ou T4) foi significativamente superior (A=60,3%; B=75,8%) ($p=0,031$) bem como a proporção de doentes com envolvimento ganglionar regional avançado (N3) (A=9,3%; B=24,5%) ($p=0,009$), comparativamente aos resultados do grupo pré-COVID-19. Por outro lado, não se verificaram diferenças estatisticamente

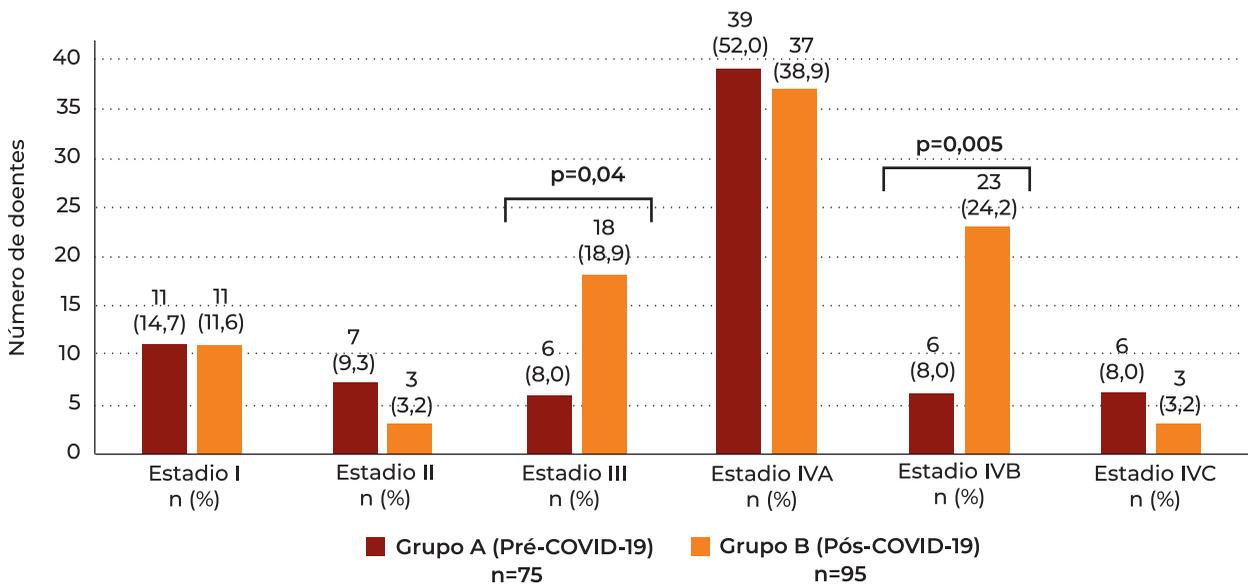
significativas entre os dois grupos em relação à proporção de doentes com metástases à distância ($p=0,09$).

Tratamento primário instituído

A maioria dos doentes de ambos os grupos realizou tratamento com intenção curativa (A=82%; B=83%). Verificou-se uma diferença

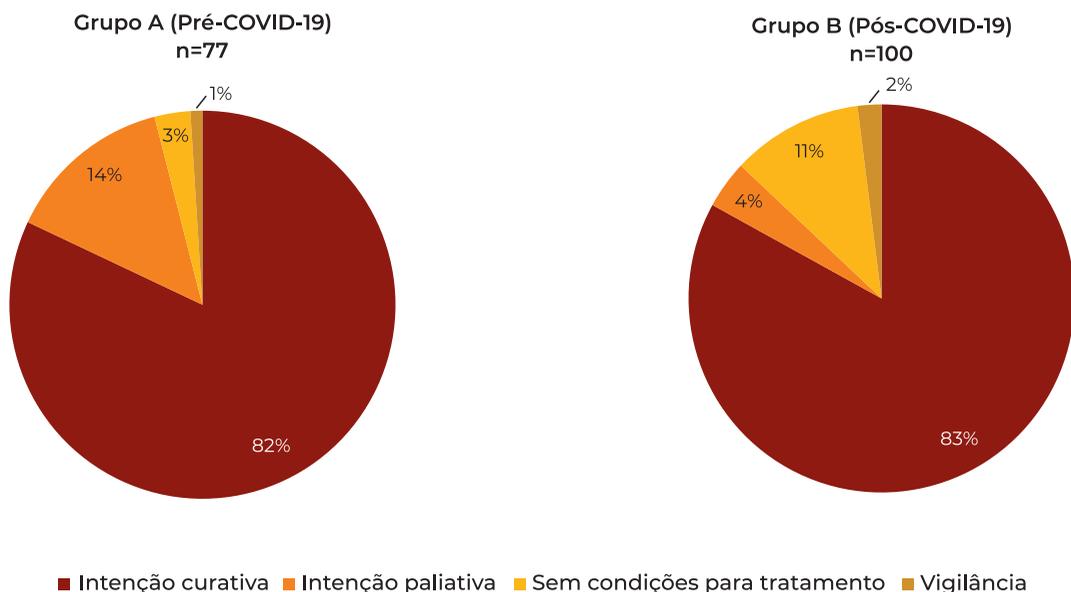
estatisticamente significativa entre a proporção de doentes submetidos a tratamento com intenção paliativa no grupo pré e pós-COVID-19 (A=14%; B=4%) ($p=0,016$). Por outro lado, uma maior proporção de doentes do grupo pós-COVID-19 não apresentou condições para o tratamento, tendo sido propostos apenas cuidados de suporte (B=11%; A=3%) ($p=0,036$).

Figura 3
Estadiamento clínico em cada grupo (8ªed. AJCC)



* Excluídos 2 tumores: linfoma não Hodgkin da nasofaringe; melanoma da nasofaringe
 † Excluídos 5 tumores: 2 melanomas da cavidade nasal e seios perinasais; melanoma da nasofaringe;
 2 linfomas não Hodgkin da cavidade nasal e seios perinasais.

Figura 4
Tratamento primário instituído



Tratamento com intenção curativa

Analisando apenas os doentes propostos para tratamento com intenção curativa, verificou-se que a proporção de doentes submetidos a cirurgia foi significativamente superior no grupo pré-COVID-19 (A=52,4%; B=31,3%) ($p=0,009$), enquanto no grupo pós-COVID-19 uma maior proporção de doentes realizou tratamento não cirúrgico (B=67,5%; A=42,9%) ($p=0,003$).

Intervalos de tempo

Relativamente aos intervalos de tempo analisados e descritos na Figura 6, verificou-se que a mediana de duração de sintomas no grupo pós-COVID-19 (B=12,9) foi superior à do grupo pré-COVID-19 (A=8,6), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,009$). Em relação ao tempo de referenciação e ao intervalo de tempo entre a observação ORL e o diagnóstico histológico, não houve diferenças entre os dois grupos. Por outro lado, o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi significativamente inferior no grupo pós-COVID-19 (B=6) em comparação com o pré-COVID-19 (A=8) ($p=0,008$). Quando analisado o atraso relacionado com a assistência (tempo decorrido desde a primeira avaliação médica

até ao início do tratamento), não houve diferenças entre os dois grupos (A=13,5; B=13) ($p=0,523$).

No global, a mediana de tempo desde o início dos sintomas até ao início do tratamento foi de 20,6 semanas no grupo pré-COVID-19 e de 24,1 semanas no grupo pós-COVID-19, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,141$).

Conforme representado na Tabela 3, no subgrupo de doentes submetidos a cirurgia, houve uma redução estatisticamente significativa no número de semanas decorridas desde o diagnóstico histológico até à intervenção no período pós-COVID-19 (A=9; B=5) ($p=0,009$). Por outro lado, no subgrupo de doentes submetidos a tratamento não cirúrgico, a mediana de intervalo de tempo até tratamento foi semelhante nos dois períodos (A=7,5; B=7) ($p=0,317$).

Observou-se ainda uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o estadiamento tumoral e o intervalo de tempo desde a primeira avaliação médica até ao início do tratamento ($r=-0,195$; $p=0,019$).

Prognóstico

Foi contabilizado o intervalo de tempo (em meses) entre o diagnóstico histológico e a data

Figura 5
Tipo de tratamento curativo instituído

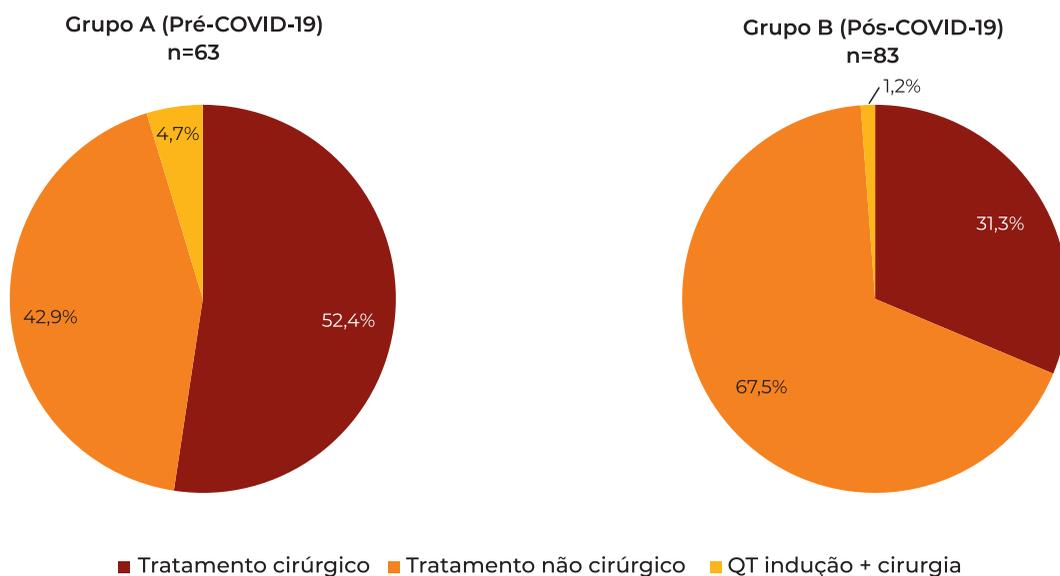
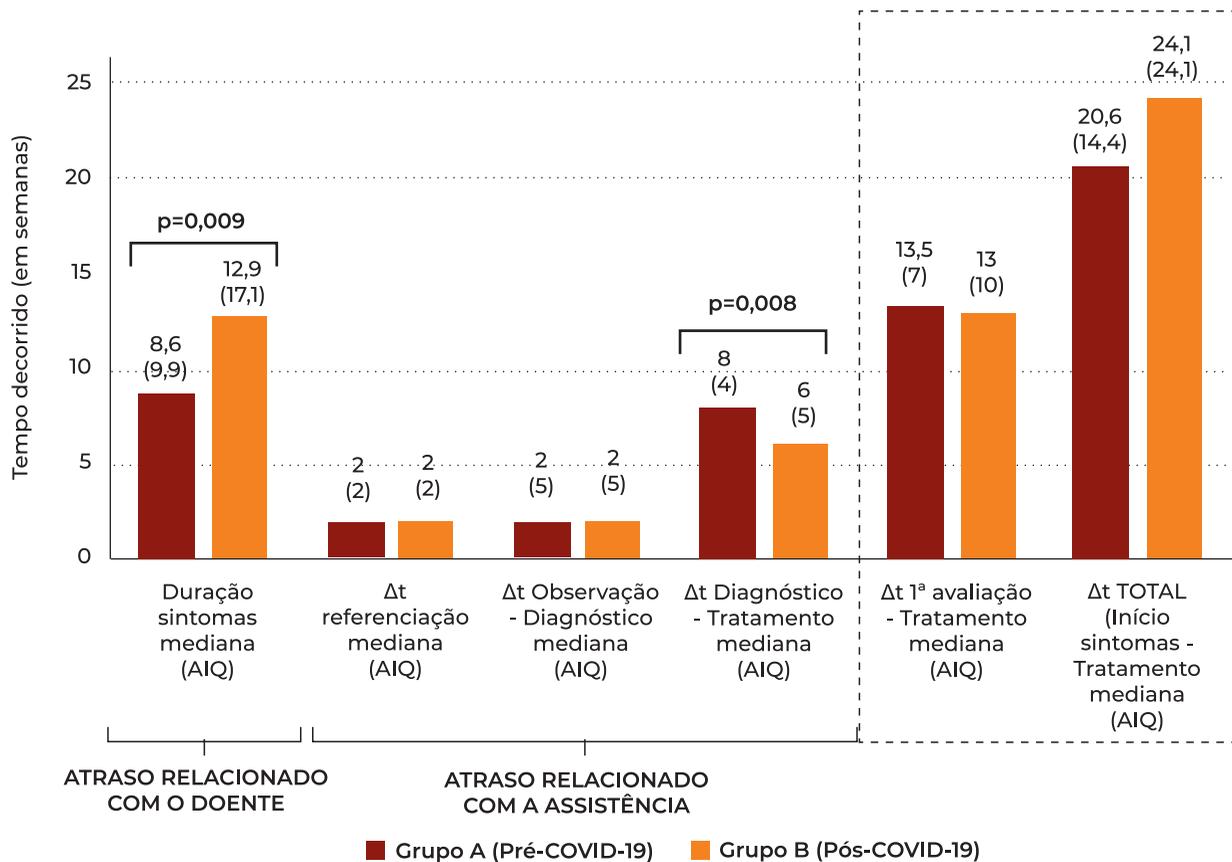


Figura 6
 Intervalos de tempo analisados nos 2 grupos, em semanas



Legenda: Δt – intervalo de tempo; AIQ – amplitude interquartil

Tabela 3
 Representação do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento, em semanas

Tipo de tratamento	Grupo A (Pré-COVID-19) Mediana (AIQ)	Grupo B (Pós-COVID-19) Mediana (AIQ)	p-valor*
Tratamento cirúrgico	9 (6)	5 (4)	0,009
Tratamento não cirúrgico	7,5 (3)	7 (6)	0,317

* Teste qui-quadrado

de morte de cada doente. Verificou-se que a proporção de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 12 meses foi semelhante nos dois grupos (A=28,6%; B=29%) (p=0,95).

Discussão

O célere diagnóstico e tratamento de doentes com Cancro da Cabeça e Pescoço está associado a um melhor prognóstico a longo prazo⁷. Este diagnóstico requer a realização de biópsia (muitas vezes efetuada

no bloco operatório) e ainda o recurso a meios complementares de diagnóstico para auxílio no estadiamento tumoral. Neste complexo processo está envolvida uma equipa Multidisciplinar, fundamental para a gestão clínica do doente oncológico.

Contudo, as restrições causadas pela emergência da pandemia COVID-19 conduziram a uma reestruturação inevitável dos serviços de saúde, traduzindo-se na mobilização de profissionais para áreas

dedicadas à COVID-19, na suspensão de consultas e cirurgias programadas, na obrigatoriedade de realização de rastreio SARS-CoV-2 antes de procedimentos cirúrgicos, entre outros.

Todas estas limitações levantaram preocupações acerca da possibilidade de atraso no diagnóstico e início de tratamento de doentes com CCP, após o início da pandemia COVID-19. Neste estudo, verificou-se que o serviço de urgência foi o local da primeira avaliação clínica de mais de metade dos doentes, tanto no período pré como pós-COVID-19. A odinofagia foi o sintoma de apresentação mais reportado no período pré-COVID-19, enquanto no período pós-COVID-19 foi a disfonia. Tal diferença poderá ser explicada pelo facto de, após a pandemia, muitos dos doentes com odinofagia terem sido triados para Áreas Dedicadas para Doentes Respiratórios e COVID-19 (ADR) e, conseqüentemente, não terem sido observados por médicos ORL.

Em relação ao estadiamento clínico tumoral, no período pós-COVID-19 verificou-se uma maior extensão tumoral (T3 ou T4), bem como um envolvimento ganglionar regional mais avançado (N3), o que é concordante com outros estudos reportados na literatura⁸⁻¹⁰. Efetivamente, segundo o estudo conduzido por KL Kiong *et al*, no período pré-COVID-19, 39,4% dos tumores foram classificados como T3/4, em comparação com 52% dos tumores no período pós-COVID-19 ($p = 0,025$)¹⁰. Para além disso, de acordo com MN Stevens *et al*, no período pós-COVID-19 verificou-se um risco cerca de duas vezes superior de envolvimento ganglionar avançado ao diagnóstico (N3, N3a, N3b), em relação ao período pré-COVID-19 ($OR=2,14$; $p=0,011$)⁸.

O atraso no diagnóstico e abordagem de doentes com CCP pode ser classicamente atribuído a:

- 1) fatores relacionados com o paciente: nomeadamente, o receio do diagnóstico, a iliteracia e baixo estrato socioeconómico;
- 2) fatores relacionados com a natureza da doença: como a duração do período assintomático e a localização tumoral;

3) fatores relacionados com o sistema de saúde¹¹. O surgimento da pandemia COVID-19 obrigou à redução da atividade assistencial programada, constituindo, assim, mais uma barreira ao acesso atempado aos cuidados de saúde. Para além disso, o confinamento obrigatório e o receio de contrair a infeção COVID-19, especialmente numa primeira fase da pandemia, contribuiu para exacerbar esta situação⁶.

De facto, tal como descrito por outros autores^{9,12}, no período pós-COVID-19 observou-se um aumento significativo no número de semanas entre o início dos sintomas e a primeira avaliação médica (A=8,6; B=12,9) ($p=0,009$). Contudo, na nossa amostra, o intervalo de tempo entre o diagnóstico histológico e o início do tratamento foi significativamente inferior no período pós-COVID-19 (A=8; B=6) ($p=0,008$). Esta diferença foi resultante da diminuição do tempo até à intervenção no subgrupo de doentes propostos para cirurgia (A=9; B=5) ($p=0,009$). Este resultado poderá ser conseqüente da suspensão da maioria da atividade cirúrgica programada durante o período pandémico, realizando-se quase exclusivamente intervenções prioritárias, como a cirurgia oncológica. Não obstante, durante este período foi menor a proporção de doentes propostos para cirurgia, o que poderá ser, em parte, explicado pelo facto de no grupo pós-COVID-19 os doentes se apresentarem com doença num estadio mais avançado.

Os nossos resultados vão de encontro aos publicados no estudo de RC Schoonbeek *et al*, que avaliou um total de 8468 doentes com diagnóstico inaugural de CCP durante o período de 2018, 2019 e 2020. Neste trabalho os autores verificaram que, independentemente do tipo de tratamento realizado, o intervalo de tempo decorrido desde a primeira avaliação médica até ao início do tratamento foi consideravelmente inferior no ano de pandemia COVID-19 (2020), inclusive durante a primeira vaga pandémica (março – junho, 2020) ($p<0,001$)¹³. O nosso estudo tem como principais limitações a sua natureza retrospectiva e o facto de apresentar

uma amostra de pequenas dimensões. Para além disso, é um estudo unicêntrico, pelo que poderá não refletir por inteiro a realidade nacional.

Com este estudo demonstrou-se que, durante a pandemia, se manteve a capacidade de abordagem e tratamento de doentes com diagnóstico de CCP inaugural. Contudo, são necessários mais estudos, multicêntricos e prospetivos, para avaliar o verdadeiro impacto da pandemia COVID-19 no prognóstico dos doentes com CCP a longo prazo.

Conclusão

Durante a pandemia COVID-19 verificou-se um atraso significativo na procura de cuidados médicos por parte dos doentes com CCP. Contudo, houve uma redução no intervalo de tempo desde o diagnóstico desta doença até ao início do seu tratamento. Assim, apesar da sobrecarga e da reestruturação dos serviços de saúde com a emergência da pandemia COVID-19, neste estudo unicêntrico foi verificada uma resposta eficiente na prestação de cuidados aos doentes com CCP.

Conflito de Interesses

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

Confidencialidade dos dados

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

Proteção de pessoas e animais

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

Financiamento

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

Referências bibliográficas

1. Collaboration GBoDC. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
2. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJA, Marres HAM. et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr;162(4):446-457. doi: 10.1177/0194599820906387.
3. Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Jul;84(1):5-10. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.001.
4. Schoonbeek RC, Zwertbroek J, Plaat BEC, Takes RP, Ridge JA, Strojan P. et al. Determinants of delay and association with outcome in head and neck cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Aug;47(8):1816-1827. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.029
5. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: World Health Organization; 2020 [Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>].
6. COVID-19 - Impacto na atividade e no acesso ao SNS: Tribunal de contas; 2020 [Available from: <https://www.tcontas.pt/pt-pt/ProdutosTC/Relatorios/relatorios-oac/Documents/2020/relatorio-oac-2020-05.pdf>].
7. Schutte HW, van den Broek GB, Steens SCA, Hermens RPMG, Honings J, Marres HAM. et al. Impact of optimizing diagnostic workup and reducing the time to treatment in head and neck cancer. *Cancer.* 2020 Sep 1;126(17):3982-3990. doi: 10.1002/cncr.33037.
8. Stevens MN, Patro A, Rahman B, Gao Y, Liu D, Cmelak A. et al. Impact of COVID-19 on presentation, staging, and treatment of head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2022 Jan-Feb;43(1):103263. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103263
9. Tevetoglu F, Kara S, Aliyeva C, Yıldırım R, Yener HM. Delayed presentation of head and neck cancer patients during COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Dec;278(12):5081-5085. doi: 10.1007/s00405-021-06728-2.
10. Kiong KL, Diaz EM, Gross ND, Diaz EM Jr, Hanna EY. The impact of COVID-19 on head and neck cancer diagnosis and disease extent. *Head Neck.* 2021 Jun;43(6):1890-1897. doi: 10.1002/hed.26665.
11. Nieminen M, Hasselquist EM, Mosquera V, Ukonmaanaho L, Sallantausta T, Sarkkola S. Factors influencing patient and health care delays in oropharyngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr 23;49(1):22. doi: 10.1186/s40463-020-00413-w.
12. Yao P, Cooley V, Kuhel W, Tassler A, Banuchi V, Long S. et al. Times to diagnosis, staging, and treatment of head and neck cancer before and during COVID-19. *OTO Open.* 2021 Nov 22;5(4):2473974X211059429. doi: 10.1177/2473974X211059429.
13. Schoonbeek RC, Festen S, van der Laan BFAM, Plaat BEC, Langendijk JA, van Dijk BAC. et al. Fewer head and neck cancer diagnoses and faster treatment initiation during COVID-19 in 2020: a nationwide population-based analysis. *Radiother Oncol.* 2022 Feb;167:42-48. doi: 10.1016/j.radonc.2021.12.005.