

2022

Cabeça e pescoço: doença recorrente metastática

AUTORES

Coordenação

Comitê de tumores de cabeça e pescoço SBOC

Dr^a. Aline Lauda

Dr. Eduardo Moraes

Dr. Gilberto de Castro Jr.

Dr^a. Milena Perez Mak

Dr. Pedro de Marchi

Colaboração

Grupo Brasileiro de Cabeça e Pescoço (GBCP)

Realização



Colaboração



Publicação

26/05/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AACR	<i>American Association for Cancer Research</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
CEC	Carcinoma de células escamosas
CPS	<i>Combined positive score</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
NE	Nível de evidência
PD	Progressão de doença
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global



Estadiamento¹

Vide diretriz “Cabeça e pescoço: doença localizada e localmente avançada”.



Exames para estadiamento

Vide diretriz “Cabeça e pescoço: doença localizada e localmente avançada”.

Tratamento

Doença recorrente ou recidivada

Considerar cirurgia de resgate ou salvamento. Caso não seja possível realizar:

- QT paliativa conforme esquemas de 1ª e 2ª linha (NE V/FR C);
- Em casos muito bem selecionados, considerar protocolo de re-irradiação (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

O prognóstico é reservado para pacientes com recorrência em área previamente irradiada. A decisão envolve decisão compartilhada e time multidisciplinar. A cirurgia de salvamento ou resgate é o tratamento padrão quando há intenção curativa ou palição de sintomas. Se a cirurgia não for possível de ser realizada, considerar re-irradiação¹.

Doença metastática

1ª linha

Pacientes ECOG 0 ou 1 (poliQT)

PD-L1 CPS ≥ 1	
Pembrolizumabe monoterapia (NE I/FR A) ²	a cada 3 semanas
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	
Platina + 5-FU + Pembrolizumabe (NE I/FR A) ²	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Pembrolizumabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	

PD-L1 CPS 0

Platina + 5-FU + Cetuximabe (EXTREME) (NE I/FR A) ³		A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Cetuximabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)		
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4		
Cetuximabe 250mg/m ² (dose de ataque no C1: 400mg/m ²) EV D1		
Cisplatina + Docetaxel + Cetuximabe (TPEx) (NE II/FR A) ⁴		A cada 3 semanas, por 4 ciclos (com suporte de G-CSF); após, manter Cetuximabe isolado com dose de 500mg/m ² a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 75mg/m ² EV D1		
Docetaxel 75mg/m ² EV D1		
Cetuximabe 250mg/m ² EV D1 (dose de ataque no C1: 400mg/m ²)		

Esquemas alternativos (em caso de indisponibilidade de cetuximabe e pembrolizumabe)⁶

Platina + Paclitaxel	
Cisplatina 75mg/m² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	A cada 3 semanas
Paclitaxel 175mg/m² EV D1	
Platina + 5-FU	
Cisplatina 75mg/m² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	A cada 3 semanas
5-FU 1.000mg/m²/24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4	

Pacientes ECOG 2

QT com agente único ou cuidados de suporte (NE II/FR B).

Pacientes ECOG > 2

Cuidados de suporte, sem QT (NE V/FR C).



Considerações e bases científicas pra recomendações

O Estudo KEYNOTE-048 investigou pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com QT (5-FU + Carboplatina ou Cisplatina) no cenário do CEC de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe, metastático ou recidivado localmente sem possibilidade de resgate com cirurgia ou RT. Este estudo teve a participação de diversos centros de pesquisa brasileiros. O braço controle foi a combinação de cetuximabe associado a quimioterapia (5-FU + Carboplatina ou Cisplatina, o esquema do estudo EXTREME)².

O estudo foi positivo e demonstrou ganho de SG na comparação de pembrolizumabe monoterapia (200mg EV a cada 3 semanas) *versus* EXTREME, nos pacientes cuja neoplasia apresentava CPS superior a 1 (12,3 *versus* 10,3 meses; HR 0,78; $p=0,0086$) e 20 (mediana 14,9 meses *versus* 10,7 meses; HR 0,61; $p=0,0007$). Da mesma forma, o estudo foi positivo na comparação de pembrolizumabe + QT *versus* EXTREME, independentemente da expressão de PD-L1 avaliada por CPS (13,0 *versus* 10,7 meses; HR 0,77; $p=0,0034$). Em termos de resposta, pembrolizumabe isoladamente ofereceu uma taxa de resposta de 19% em comparação com EXTREME 35%, enquanto a combinação pembrolizumabe + QT teve uma resposta muito semelhante à do EXTREME 36%³.

Análise não-planejada apresentada na AACR demonstrou que pacientes com CPS menor que 1 não tiveram benefício de pembrolizumabe isolado e nem na inclusão junto à QT. Para este subgrupo de pacientes com CPS<1 indicamos tratamento com TPEX ou EXTREME⁵.

A associação de QT + cetuximabe é baseada no estudo EXTREME³, que foi um estudo fase 3 que incluiu 442 pacientes com doença recorrente ou metastática, o braço de cisplatina, 5-FU e cetuximabe apresentou benefício em SG quando comparado ao braço sem cetuximabe (10,1 *versus* 7,4 meses, respectivamente). Recentemente, foi publicado o estudo de fase II (TPEX) em que 539 pacientes foram randomizados para cisplatina 75mg/m², docetaxel 75mg/m² e cetuximabe 250mg/m² a cada 3 semanas por 4 ciclos (com suporte de G-CSF), seguido por cetuximabe 500mg/m² a cada 2 semanas, ou o braço controle com o esquema do estudo EXTREME. A SG não mostrou diferença estatisticamente significativa, com a mediana do braço experimental de 14,5 meses *versus* 13,4 meses no braço EXTREME (HR 0,89 IC 95% 0,74-1,08; $p=0,23$)⁴.

2ª linha

Pacientes ECOG 0 ou 1

Virgens de imunoterapia ou progressão/recidiva de doença dentro de 6 meses após a última dose de QT contendo platina (adjuvante/definitiva)

Nivolumabe (NE I/FR A) ⁷	
Nivolumabe 240mg EV D1	A cada 2 semanas
Nivolumabe 480mg EV D1	A cada 4 semanas

Pacientes que utilizaram imunoterapia isolada em 1ª linha

Platina + 5-FU + Cetuximabe (NE II/FR A) ³		A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Cetuximabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)		
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4		
Cetuximabe 250mg/m ² (dose de ataque no C1: 400mg/m ²) EV D1		
Cisplatina + Docetaxel + Cetuximabe (NE II/FR A) ⁶		A cada 3 semanas, por 4 ciclos (com suporte de G-CSF); após, manter Cetuximabe isolado com dose de 500mg/m ² a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 75mg/m ² EV D1		
Docetaxel 75mg/m ² EV D1		
Cetuximabe 250mg/m ² EV D1 (dose de ataque no C1: 400mg/m ²)		

Outros agentes ativos em pacientes de ECOG 0 a 2

Metotrexato 40mg/m ² EV D1 semanalmente (NE I/FR B) ⁸
Docetaxel 40mg/m ² EV D1 semanalmente ⁹
Paclitaxel 90mg /m ² EV D1 semanalmente
Cetuximabe 250mg/m ² (dose de ataque no C1: 400mg/m ²) EV D1 semanalmente (NE II/FR B) ¹⁰
Metorexato oral 15mg/m ² VO D1 semanalmente + Celecoxibe 200mg VO 2x/dia ¹¹ .

Pacientes ECOG > 2

Cuidados de suporte, sem QT.

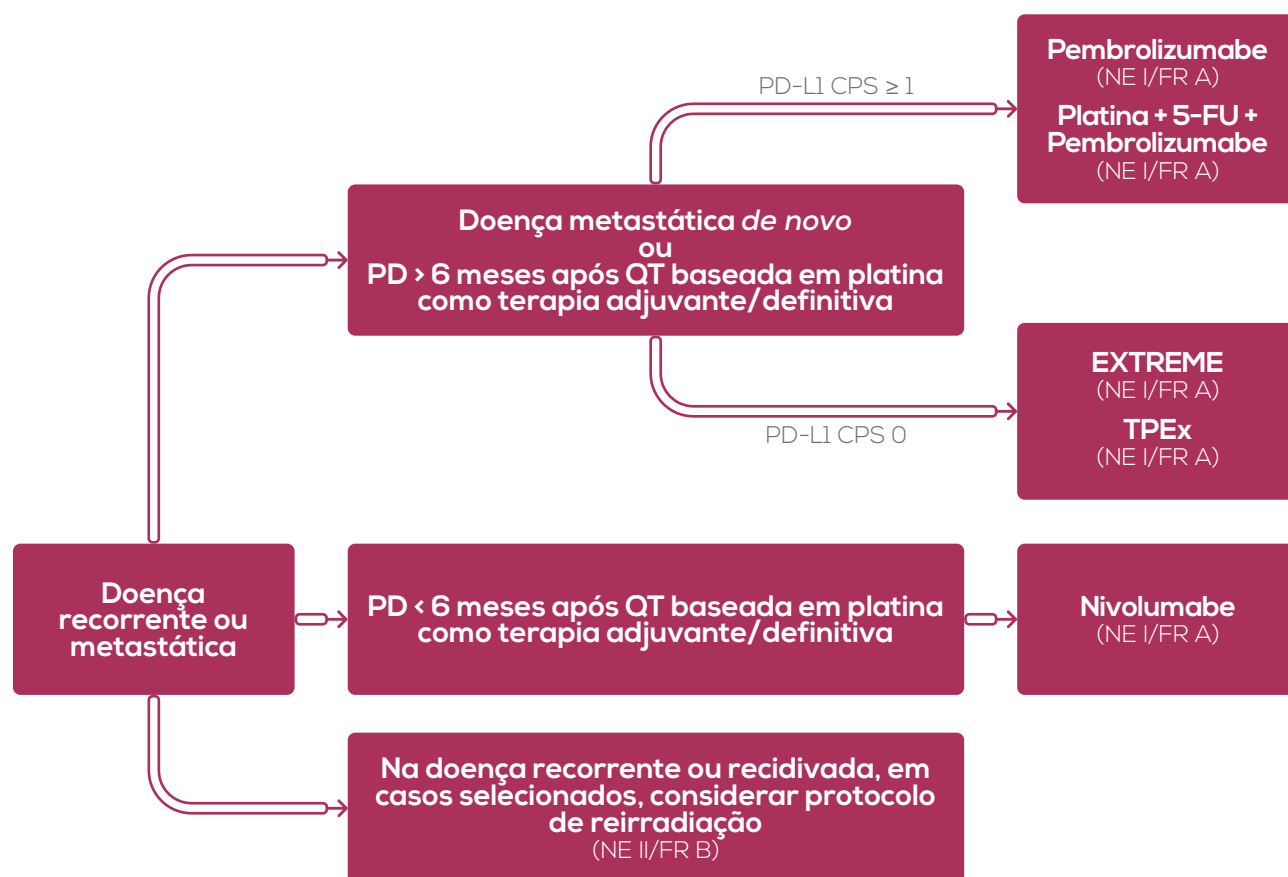


Considerações e bases científicas pra recomendações

Entre os pacientes com CEC de cabeça e pescoço que apresentaram progressão tumoral ou recorrência dentro de 6 meses após a última dose de QT contendo platina como terapia adjuvante/definitiva ou terapia para doença metastática, o tratamento com nivolumabe resultou em significativo ganho de SG comparado a terapia padrão com QT (7,5 *versus* 5,1 meses; HR 0,7; $p=0,01$), com maior magnitude entre os pacientes PD-L1 positivo e p16 positivo⁹.

Tratamento de linhas subsequentes à base de QT citotóxica sem dados robustos que comparem e comprovem superioridade de um tratamento sobre outro. Agentes únicos podem ser considerados. Porém, considera-se metotrexato semanal o tratamento de escolha⁷ dada menor toxicidade, enquanto cetuximabe pode ser alternativa aceitável⁹.

Fluxograma para tratamento da doença recorrente ou metastática (pacientes ECOG 0-1)



Referências

- 1.** Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R-J, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5518–23.
- 2.** Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 23;394(10212):1915–28.
- 3.** Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rotteý S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
- 4.** Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzið, E., Lafond, C., Taberna, M., Geoffrois, L., et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021, 22(4), pp.463-475.
- 5.** Burtneß B, Rischin D, Greil R, et al. LB-258 / 2 - Efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score <1, 1-19, and ≥20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. Session LBPO.CL02 – Late-Breaking Research: Clinical Research 2. LB-258
- 6.** Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3562–7.
- 7.** Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
- 8.** Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10(8):1245–51.

- 9.** Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Sep;40(14):2071–6.
- 10.** Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2171–7.
- 11.** Patil V, Noronha V, Dhumal SB, et al. Low-cost oral metronomic chemotherapy versus intravenous cisplatin in patients with recurrent, metastatic, inoperable head and neck carcinoma: an open-label, parallel-group, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Global Health*. 2020;8(9):E1213-22.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021