

2022

Cabeça e pescoço: doença localizada e localmente avançada

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

19/02/2022

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
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CDDP	cis-diamino-dicloro-platina
CEC	Carcinoma epidermóide
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i> (vírus Epstein-Barr)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EEN	Extensão extranodal
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
GORTEC	<i>Group d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i> (radioterapia de intensidade modulada)
LFN	Linfonodo
MACH	<i>Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer</i> (metanálise de quimioterapia em câncer de cabeça e pescoço)
NE	Nível de evidência
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RX	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada
TOLS	<i>Transoral laser surgery</i> (cirurgia transoral com laser)
TORS	<i>Transoral robotic surgery</i> (cirurgia robótica transoral)
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
USG	Ultrassonografia

Estadiamento¹

O estadiamento TNM deve seguir os critérios da AJCC 8ª edição (2017). Porém o tratamento destes tumores ainda é baseado na AJCC 7ª Edição.

Principais modificações da 8ª edição do TNM

Novo capítulo de câncer de orofaringe, com nova classificação prognóstica levando em conta o status de HPV. Para tal avaliação, a imunohistoquímica para p16 deve ser solicitada;

O câncer de cavidade oral incluiu a profundidade de invasão também como parâmetro para estadiamento T;

Estadiamento linfonodal incluiu o extravasamento extranodal (EEN), exceto para os tumores de orofaringe HPV positivos.

As medidas do tumor primário e LFN se referem sempre às maiores dimensões dos mesmos.

Critério de positividade para HPV: imunohistoquímica com expressão de p16 em 70% ou mais das células tumorais.

Tumor primário: cavidade oral

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2cm e até 5mm de profundidade de invasão
T2	Tumor ≤ 2cm e 5-10mm de profundidade de invasão, ou Tumor > 2cm e ≤ 4cm e até 10mm de profundidade de invasão
T3	Tumor > 2cm e ≤ 4cm e > 10mm de profundidade de invasão ou tumor > 4cm e ≤ 10mm de profundidade de invasão
T4a	Doença localizada moderadamente avançada: Tumor > 4cm e profundidade de invasão > 10mm ou invasão de estruturas adjacentes apenas (através do osso cortical da mandíbula ou maxila ou envolve o seio maxilar ou a pele da face)
T4b	Doença localizada muito avançada: Invasão do espaço mastigatório, placas pterigoideas ou base do crânio, ou circunferencialmente a artéria carótida interna

Tumor primário: orofaringe

HPV-negativo

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm ou extensão para a superfície lingual da epiglote
T4a	Invasão de laringe, musculatura extrínseca da língua, pterigoide medial, palato duro ou mandíbula (extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote a partir do tumor primário da base da língua e valécula não constitui invasão de laringe)
T4b	Invasão da musculatura pterigoide lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral ou base de crânio, ou encarcera a artéria carótida

HPV-positivo

T	Definição
T0	Sem evidência de tumor primário (LFN cervical p16-positivo)
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm ou com extensão para a superfície lingual da epiglote
T4	Invasão de alguma das estruturas seguintes: laringe, musculatura profunda/extrínseca da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), pterigoide medial, palato duro, mandíbula, músculo pterigoide lateral, placas pterigoides, nasofaringe lateral, base de crânio ou encarcera a carótida

Tumor primário: laringe

Supraglote

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a 1 subsítio da supraglote com mobilidade da corda vocal normal
T2	Tumor invade a mucosa de mais de 1 subsítio da supraglote ou glote ou alguma região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme), sem fixação da laringe
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de uma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou córtex interno da cartilagem tireoidiana
T4a	Invasão da cartilagem tireoide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço, incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago
T4b	Invasão do espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Glote

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado à corda vocal com mobilidade normal da mesma (pode envolver comissura anterior ou posterior)
T1a	Extensão para 1 corda vocal
T1b	Extensão para ambas as cordas vocais
T2	Tumor invade a supraglote e/ou subglote e/ou com mobilidade diminuída da corda vocal
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou invasão do córtex interno da cartilagem tireoidiana
T4a	Invasão além do córtex interno da cartilagem tireoídea e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago
T4b	Invasão do espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Subglote

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado à subglote
T2	Tumor se estende à corda vocal com mobilidade normal ou diminuída
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão do córtex interno da cartilagem tireóidea
T4a	Invasão das cartilagens tireoide ou cricoide e/ou estruturas além da laringe como traqueia, partes moles do pescoço, incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago
T4b	Invasão do espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Tumor primário: hipofaringe

T	Definição
Tx	Não avaliável
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe e/ou < 2cm
T2	Tumor se estende a mais de um subsítio ou sítios adjacentes ou mede entre 2 e 4cm, sem fixação da hemilaringe
T3	Tumor > 4cm ou com fixação da hemilaringe ou extensão para esôfago
T4a	Invasão das cartilagens tireoide ou cricoide, osso hioideo, glândula tireoide ou tecidos de partes moles do compartimento central
T4b	Invasão do espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Linfonodos

Todos tumores, exceto orofaringe
HPV+ e nasofaringe

Clínico

cN	Definição
cNx	Não avaliável
cN0	Sem metástases para LFN regionais
cN1	Metástase em 1 LFN ipsilateral ≤ 3 cm e sem extensão extranodal (EEN)
cN2a	Metástase em 1 LFN único ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm e sem EEN
cN2b	Metástase em múltiplos LFN ipsilaterais, nenhum > 6 cm e sem EEN
cN2c	Metástase em LFN bi-/contralaterais, nenhum > 6 cm e sem EEN
cN3a	Metástase em LFN > 6 cm sem EEN
cN3b	Metástase em qualquer LFN com EEN

Patológico

pN	Definição
pNx	Não avaliável
pN0	Sem metástases para LFN regionais
pN1	Metástase em 1 LFN ipsilateral ≤ 3 cm e sem extensão extranodal (EEN)
pN2a	Metástase em 1 LFN ipsilateral ≤ 3 cm e com EEN, ou Metástase em 1 LFN único ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm e sem EEN
pN2b	Metástase em múltiplos LFN ipsilaterais, nenhum > 6 cm e sem EEN
pN2c	Metástase em LFN bi-/contralaterais, nenhum > 6 cm e sem EEN
pN3a	Metástase em LFN > 6 cm sem EEN
pN3b	Metástase em 1 LFN ipsilateral > 3 cm e com EEN, ou Metástase em múltiplos LFN ipsi-, bi- ou contralaterais com EEN, ou Metástase em 1 LFN único contralateral de qualquer tamanho com EEN

Tumores de orofaringe HPV-positivos

Clínico

N	Definição
cNx	Não avaliável
cN0	Sem metástases para LFN regionais
cN1	Metástase em LFN cervicais ipsilaterais ≤ 6 cm
cN2	Metástase em LFN cervicais contra- ou bilaterais ≤ 6 cm
cN3	Metástase em LFN cervicais ipsilaterais > 6 cm

Patológico

N	Definição
pNx	Não avaliável
pN0	Sem metástases para LFN regionais
pN1	Metástase em ≤ 4 LFN regionais
pN2	Metástase em > 4 LFN regionais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Todos tumores, exceto orofaringe
HPV-positivos e nasofaringe

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IVA	T1-T3	N2	M0
	T4a	N0-N2	M0
IVB	Qualquer	N3	M0
	T4b	Qualquer	M0
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

Tumores de orofaringe HPV-positivos

Clínico

Estádio	T	N	M
I	T0-T2	N0/N1	M0
II	T0-T2	N2	M0
	T3	N0-N2	M0
III	T1-T3	N3	M0
	T4	Qualquer	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Patológico

Estádio	T	N	M
I	T0-T2	N0/N1	M0
II	T0-T2	N2	M0
	T3/T4	N0/N1	M0
III	T3-T4	N2	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1



Exames para estadiamento

Fundamentais para o planejamento do tratamento

Identificar claramente o(s) subsítio(s) anatômico(s) acometido(s), tendo em vista que o comportamento clínico é diferente para cada subsítio, assim como o prognóstico e planejamento do tratamento;

Realizar o estadiamento completo e ter diagnóstico anatomopatológico confirmado antes do planejamento terapêutico;

Envolver equipe multidisciplinar: a integração entre cirurgião, oncologista e radioterapeuta é fundamental na decisão terapêutica, assim como a equipe de suporte (enfermeiro, odontólogo, nutricionista, fonoaudiólogo, psicólogo, assistente social e fisioterapeuta) para otimizar o tratamento, diminuir seus efeitos colaterais e favorecer a reabilitação do paciente.

Estádios I e II

Exame clínico (fundamental para estadiamento T);
Considerar TC de face e pescoço.

Estádios III e IV

TC de face e pescoço (considerar complementar com RM de face e pescoço);

Considerar PET/CT, se disponível, com ênfase em carcinoma de orofaringe relacionados ao HPV, devido ao risco de metástases em sítios não-habituais, como fígado, osso e SNC.

Exames específicos

Laringe

- Videonasofaringolaringoscopia (com biopsia sempre que exequível);
- Pode ser necessário realizar laringoscopia direta, sob anestesia geral, para avaliação de extensão tumoral e biopsia.

Hipofaringe

- Videonasofaringolaringoscopia (com biopsia sempre que exequível);
- Pode ser necessário realizar laringoscopia direta, sob anestesia geral, para avaliação de extensão tumoral e biopsia;
- Esofagoscopia: se o limite inferior do tumor não puder ser avaliado pelos métodos anteriores e haja planejamento cirúrgico.



Considerações e bases científicas para recomendações

TC (contrastada, cortes de 3mm ou menos, janelas para partes moles e ossos): em geral, exame de estadiamento de eleição². É superior à RM na avaliação de destruição óssea e na detecção de doença linfonodal cervical. Tem menor custo e aquisição de imagens mais rápida que RM, maior disponibilidade. As imagens podem ser prejudicadas por amálgama dentário. A radiografia simples de tórax não é recomendada na avaliação de doença metastática pulmonar em virtude da baixa sensibilidade³.

RM: em geral, complementar à TC, demonstrando melhor definição de partes moles (tumores com invasão da base da língua), invasão perineural e da base do crânio (exame de preferência para tumores de seios paranasais, fossas nasais e nasofaringe)⁴.

PET/CT: pode ser considerado na avaliação inicial de tumores diagnosticados em estádios III e IV^{5,6}. É superior na avaliação de doença metastática à distância e tumores primários simultâneos em comparação a TC e RM e complementar na avaliação de pacientes com pescoço N+. Apresenta alto custo, menor disponibilidade e resultados falso-positivos podem gerar estudos adicionais desnecessários.

Tratamento

Esquemas de QT + RT concomitante

CDDP alta dose

Cisplatina 100mg/m² EV D1, D22 e D43

Durante a RT

CDDP semanal

Cisplatina 40mg/m² EV D1 semanal

Semanal, durante a RT

Carboplatina semanal

Carboplatina AUC 2 EV D1

Semanal, durante a RT

Cetuximabe

Cetuximabe 400mg/m² EV (dose de ataque)
1 semana antes do início da RT

Seguido de Cetuximabe 250mg/m² EV

Semanal, durante a RT

Carboplatina + 5-FU

Carboplatina 70mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 600mg/m² EV D1 a D4

A cada 3 semanas, durante a RT

Esquemas de QT de indução

TPF

Docetaxel 75mg/m² EV D1

Cisplatina 75mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 750mg/m²/24h EV D1 a D5
(bomba de infusão contínua)

A cada 3 semanas, por 3 ciclos

CDDP + 5-FU

Cisplatina 80mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 1.000mg/m²/24h EV D1 a D4
(bomba de infusão contínua)

A cada 4 semanas, por 3 ciclos

Tratamento: cavidade oral

Doença inicial (estádios I e II)

Cirurgia com ressecção ampla com margens tridimensionais (NE II/FR C)

Para tumores com espessura superior a 3mm recomenda-se com esvaziamento cervical seletivo (níveis I, IIa e III) eletivo;

A pesquisa do LFN sentinela como opção ao esvaziamento cervical eletivo pode ser considerada em centros com experiência;

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitantes: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

RT isolada (NE II/FR A)

Deve ser reservada aos pacientes clinicamente inoperáveis ou que recusem a cirurgia.



Considerações e bases científicas para recomendações

As duas opções terapêuticas com fim curativo para pacientes com cânceres da cavidade oral são a cirurgia ou a RT, cada uma com vantagens e desvantagens. Não existem dados suficientes, a partir de ensaios clínicos randomizados, para definir a estratégia ideal de tratamento. As recomendações são em sua maioria baseadas em séries retrospectivas.

Em geral, o tratamento cirúrgico é o de eleição⁷, pois está associado a resultados oncológicos iguais ou superiores⁸ e possivelmente menor morbidade quando comparado à RT⁹. Um estudo prospectivo randomizado multicêntrico, desenhado para comparar cirurgia associada a RT pós-operatória com RT radical isolada, foi prematuramente encerrado devido à acentuada diferença na SG a favor do braço tratado por cirurgia inicial ($p = 0,0006$)⁸.

RT primária pode ser indicada a pacientes clinicamente inoperáveis ou que recusem a cirurgia. A irradiação pode ser feita tanto com RT externa quanto com braquiterapia, com a observação de que esta última não engloba, como volume de tratamento, as cadeias de drenagem linfática. A irradiação cervical deve, então, ser completada, com RT externa, quando indicada (tumores de lábio > 5cm)¹⁰, outros tumores com profundidade > 3mm).

Esvaziamento cervical eletivo deve ser feito em paciente com tumores maiores que 3 mm de profundidade¹¹.

Doença localmente avançada ressecável (estádios III e IV)

Cirurgia com ressecção ampla + esvaziamento cervical

Pode incluir mandibulectomia e maxilectomia;

Esvaziamento cervical seletivo (níveis I, IIa e III, uni ou bilateral)

- Eletivo: casos cN0;
- Terapêutico
 - Níveis I, II e III: casos cN1 situados em LFN de níveis I ou II;
 - Radical modificado: demais casos cN1, N2a-N2c;
 - Radical clássico ou ampliado: casos N3.

Geralmente deve-se considerar reconstrução imediata com retalhos miocutâneos ou transplante microcirúrgico (quando disponível);

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);
- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B);
- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Assim como nos tumores iniciais, o tratamento cirúrgico é o de eleição diante de pacientes com cânceres avançados e ressecáveis da cavidade oral, pois apresenta controle oncológico superior à RT⁸ e resultados funcionais satisfatórios, especialmente quando empregadas técnicas microvasculares de reconstrução e programas de reabilitação pós-cirúrgica.

Abordagens de preservação de órgãos, amplamente utilizadas diante de tumores localmente avançados de faringe e laringe, não têm sido tão estudadas e aplicadas a pacientes com carcinomas de cavidade oral estádios III e IV ressecáveis. Os dados são limitados, não há vantagem em termos de sobrevida¹²⁻¹⁴ e ainda existem preocupações acerca de maior toxicidade, incluindo osteorradição⁹. Dois ensaios randomizados^{14,15} incluindo pacientes com CEC avançado e ressecável de cavidade oral não conseguiram demonstrar vantagem em SG com a QT neoadjuvante. Em análise exploratória foi demonstrado aumento de SG para pacientes com metástases classificadas como N2 (HR 0,418; IC 95% 0,179-0,974; p = 0,043)¹⁴, porém o estudo italiano¹⁵ sugeriu menor necessidade de mandibulectomia no grupo tratado com QT pré-operatória.

Doença localmente avançada irresssecável (estádios III e IV)

Pacientes ECOG 0 ou 1

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE III/FR B).

- QT de indução → RT + QT concomitante (NE II/FR B)

Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3);

Esquemas de QT

- Indução (NE II/FR B)
TPF 3 ciclos.
- Concomitante
Carboplatina semanal (NE II/FR B);
CDDP semanal (NE III/FR B);
Cetuximabe (NE III/FR B).

ECOG 2 ou inelegíveis à CDDP

- RT + Cetuximabe concomitante (NE IV/FR B);
- RT isolada (NE II/FR B);

ECOG > 2

- Suporte clínico exclusivo (NE III/FR B);
- RT isolada (NE III/FR C)
Dose e fracionamento definitivo ou paliativo.

Abordagem linfonodal: vide considerações do final do capítulo.

Tratamento: orofaringe

Doença inicial (estádios I e II)

RT isolada (NE I/FR A)

No tumor primário e cervical bilateral;

Em tumores pequenos (T1 e T2 lateralizados de amígdala, N0, com mínima extensão para o palato mole ou base da língua) a irradiação cervical pode ser exclusivamente ipsilateral¹⁶.

Cirurgia + esvaziamento cervical eletivo (NE II/FR A)

Nos casos em que o resultado funcional esperado com a ressecção seja satisfatório e existam condições anatômicas para uma boa exposição tumoral para ressecção endoral por técnicas cirúrgicas clássicas, robótica (TORS) ou a laser (TOLS);

Em tumores de palato mole, as ressecções podem cursar com algum grau de refluxo oronasal e rinolalia aberta, quando não se dispõe de métodos de reconstrução adequados;

Tumores primários da base da língua, palato mole, e parede posterior da faringe, que são consideradas estruturas de linha média, podem ter uma drenagem linfática bilateral e, portanto, o tratamento cervical bilateral é recomendado, com dissecação dos níveis II a IV ou I a III nos casos cN0 ou cN1 e esvaziamentos radicais ou radicais modificados (se cN2-N3)¹⁷;

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B);

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Os tumores iniciais de orofaringe podem ser tratados com cirurgia ou RT definitiva. Embora não existam trabalhos prospectivos randomizados, as taxas de controle local e sobrevida são semelhantes comparando as duas abordagens. A morbidade associada a cada abordagem é um fator importante na decisão da modalidade de tratamento.

Antes da disponibilidade do emprego de robô cirúrgico ou do laser de CO₂, por se tratar de uma modalidade não invasiva, a RT era bastante utilizada. Atualmente, as técnicas minimamente invasivas como a cirurgia robótica transoral (TORS) ou endoscópica à laser (TOLS), a cirurgia passou a ser o tratamento de escolha em centros que dispõem da tecnologia e de equipe treinada para realização deste tipo de procedimento, considerando-se a menor morbidade e a preservação da RT para uma eventual segunda neoplasia primitiva. Entretanto, em revisão sistemática recente, avaliando 44 trabalhos que discutiram resultados oncológicos entre TORS e RT não encontrou diferenças significativas em termos de taxas de recorrência e de sobrevida, mas destaca-se que nenhum desses trabalhos eram prospectivos e randomizados¹⁸.

A incidência de micrometástases cervicais em pacientes com doenças iniciais (T1/T2) em câncer de orofaringe e um pescoço clinicamente negativo é relativamente alta. Assim, o tratamento eletivo do pescoço deve sempre ser realizado. Os tumores iniciais de amígdala que não envolvam o palato mole ou base de língua são considerados lateralizados e, portanto, o tratamento eletivo do pescoço pode ser ipsilateral a lesão primária.

Os níveis cervicais mais envolvidos em tumores de orofaringe são os níveis II, III e IV. Entretanto, em 2003, observou-se que o nível I poderia apresentar uma incidência alta de metástases e em alguns centros, recomenda-se o tratamento desse nível cervical nos esvaziamentos cervicais eletivos^{17,19,20}.

Doença localmente avançada ressecável (estádios III e IV)

Tratamento não-cirúrgico (pacientes em que se antecipe grande morbidade funcional do tratamento cirúrgico)

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)

Elegíveis à CDDP

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE III/FR B).

Inelegíveis à CDDP

- Cetuximabe (NE I/FR B);
- Se Cetuximabe indisponível
 - Carboplatina + 5-FU (NE II/FR B).

- QT de indução → RT + QT concomitante (NE II/FR B)

- Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3);

Esquemas de QT

- Indução
 - TPF 3 ciclos.
- Concomitante
 - Carboplatina semanal (NE II/FR B);
 - CDDP semanal (NE III/FR B);
 - Cetuximabe (NE II/FR B).

Tratamento cirúrgico

Cirurgia + esvaziamento cervical → RT ± QT

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

Doença localmente avançada irresssecável (estádios III e IV)

ECOG 0 ou 1

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
 - Alternativo: CDDP semanal (NE III/FR B).
-
- QT de indução → RT + QT concomitante (NE II/FR B)

Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3);

Esquemas de QT

- Indução
 - TPF 3 ciclos.
- Concomitante
 - Carboplatina semanal (NE II/FR B);
 - CDDP semanal (NE III/FR B);
 - Cetuximabe (NE II/FR B).

ECOG 2 ou inelegíveis à CDDP

- RT + Cetuximabe concomitante (NE IV/FR B);
- RT isolada (NE II/FR B).

ECOG > 2

- Suporte clínico exclusivo (NE III/FR B);
- RT isolada (NE III/FR C)
Dose e fracionamento definitivo ou paliativo.

Abordagem linfonodal: vide considerações do final do capítulo.

Doença localmente avançada HPV-positivo

Em geral, tratamento conforme HPV-negativo;

Ver considerações no final do capítulo.

Tratamento: laringe

Doença inicial (estágios I e II)

Supraglote

(epiglote, prega ariepiglótica, aritenóide e bandas ventriculares)

- Laringectomia parcial aberta ou endoscópica clássica ou à laser ou robótica

Requisitos

- Condições respiratórias favoráveis;
- Equipe cirúrgica experiente;
- Disponibilidade de equipamentos.

- RT

Indicações

- Preferência do paciente;
- Condições respiratórias desfavoráveis;
- Falta de equipe multidisciplinar de reabilitação.

- Linfadenectomia eletiva níveis IIa e III

Para todos pacientes operados;

Extensão para nível IV uni ou bilateral (se epiglote comprometida).

Glote (pregas vocais)

Estádio I

- Laringectomia parcial aberta ou endoscópica clássica ou à laser ou robótica

Requisitos

- Equipe cirúrgica experiente;
- Disponibilidade de equipamentos.

- RT

Opção à cirurgia, sem diferença em SG.

- Não se indica tratamento eletivo das cadeias linfonodais.

Estádio II

- Laringectomia parcial aberta ou endoscópica

Requisitos

- Equipe cirúrgica experiente;
- Disponibilidade de equipamentos.

- RT

Indicações

- Baixo PS;
- Idosos.

As duas opções (cirurgia e RT) são equivalentes em termos de SG. No entanto, quando se observam persistência ou recorrência pós-RT, a maior parte dos pacientes necessita laringectomia total de resgate. Por esta razão, especialmente nos casos com redução da mobilidade das cordas vocais há preferência para tratamento cirúrgico;

Linfadenectomia eletiva: em caso de extensão supraglótica (tumores transglóticos).

Tratamento adjuvante à cirurgia

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

Doença localmente avançada ressecável (estádios III e IV)

Tumores T3 (passíveis de preservação de laringe, desde que a mesma esteja funcionando; N0-N3)

- Laringectomia aberta + linfadenectomia + RT ± QT

Cirurgia endoscópica à laser em casos elegíveis;

Requisitos

- Equipe cirúrgica experiente;
- Disponibilidade de equipamentos.

Esvaziamento cervical

- cN0 e cN1: Níveis II a IV uni- ou bilateral + disseção nível VI (se subglote comprometida);
- cN2+: Níveis I a VI, radical clássico ou radical ampliado;

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)

Para casos em que a opção cirúrgica seria laringectomia total;
O campo da RT deve incluir as cadeias linfonodais;
cN3: considerar esvaziamento cervical prévio à RT + QT;
cN2: considerar PET/CT em 90 dias com esvaziamento cervical planejado;

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- QT de indução → RT + QT concomitante (NE I/FR C)

Esquemas de QT

- Indução: TPF 3 ciclos.
- Concomitante: Carboplatina semanal (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com tumores localmente avançados da laringe não candidatos a laringectomias parciais, com tumores sem invasão maciça de cartilagem, sem invasão de base de língua maior que 1cm e não-traqueostomizados podem ser tratados de forma conservadora, desde que a função laríngea esteja preservada. Atenção deve ser dada a pacientes acima de 70 anos (apresentam maior morbidade e menor tolerância ao tratamento), sendo os dados da metanálise negativa nesta população²¹.

O principal estudo neste contexto é o RTOG 9111 que demonstrou, em sua atualização de 10 anos, que o melhor tratamento para preservação do órgão (objetivo primário do estudo) foi a QT concomitante à RT. Porém a análise de SG em 10 anos demonstrou excesso de morte (10%) no grupo da concomitância, sendo melhor sobrevida atingida pelo grupo de QT de indução seguida de RT (38,8 x 27,5 x 31,5%) para indução *versus* concomitância *versus* RT isolada, respectivamente²².

Outra opção de estratégia preservadora de órgão neste cenário, embasada por estudo prospectivo e randomizado de fase 3, é o uso de QT de indução com esquema TPF seguido de RT isolada nos respondedores^{23,24}. Esta estratégia foi superior ao emprego de PF de indução seguido de RT em taxa de preservação de laringe em 3 anos (70,3% *versus* 57,5%; $p=0,03$), sem diferença significativa em SG, mesmo na análise de longo prazo do estudo.

A decisão de melhor tratamento deverá ser individualizada e baseada na experiência do serviço com o tratamento proposto. Importante pontuar que preservação de laringe deve ser feita somente se houver disponibilidade de seguimento adequado e cirurgia de resgate em tempo hábil. Na inexistência dessas condições, o tratamento preferencial é a laringectomia total com esvaziamento cervical seguido de tratamento adjuvante.

Tumores T4a/N0-N3

- Laringectomia total + esvaziamento cervical

Considerar prótese fonatória, se disponível.

- Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);

- Alternativo: CDDP semanal (NE II/FR C);

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

Doença localmente avançada irresssecável (estádios III e IV)

Inclui T4b/N0-3, LFN irresssecáveis ou inaptos para cirurgia (considerar o PS);

ECOG 0 ou 1

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);

- Alternativo: CDDP semanal (NE III/FR B).

- QT de indução → RT + QT concomitante (NE II/FR B)

Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3);

Esquemas de QT

Indução

- TPF 3 ciclos.

Concomitante

- Carboplatina semanal (NE II/FR B);

- CDDP semanal (NE II/FR B);

- Cetuximabe (NE II/FR B).

ECOG 2 ou inelegíveis à CDDP

- RT + Cetuximabe concomitante (NE I/FR B);

- RT isolada (NE II/FR B).

ECOG > 2

- Suporte clínico exclusivo (NE III/FR B);

- RT isolada (NE III/FR C).

Dose e fracionamento definitivo ou paliativo.

Abordagem linfonodal: vide considerações do final do capítulo.

Tratamento: hipofaringe (seio piriforme, área retrocricóidea e parede posterior da hipofaringe)

Doença inicial (estádios I e II)

- T1 e T2

Faringectomia parcial ± laringectomia parcial

Laringectomia de acordo com extensão tumoral;

Métodos: convencional, endoscópico à laser ou robótico;

Tratamento adjuvante

RT adjuvante: Margem positiva

RT isolada.

- Abordagem linfonodal

Níveis I a IV e VI bilateral: se comprometimento da parede posterior ou área retrocricóidea.

Doença localmente avançada ressecável (estádios III e IV)

- T2 (que requeira faringectomia + laringectomia total para ressecção) e T3

Faringectomia + laringectomia total + esvaziamento cervical (NE II/FRA)

Indicações

- Preferência do paciente;

- Condições inadequadas para seguimento e cirurgia de resgate.

Considerar

- Tireoidectomia parcial ipsilateral;

- Esvaziamento níveis II a VI.

Poderá ser necessário retalho miocutâneo ou transplante microcirúrgico;

Considerar prótese fonatória, se disponível

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);

- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

RT + QT concomitante (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE III/FR B);

QT de indução → RT + QT concomitante (NE I/FR C)

Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3);

Esquemas de QT

Indução

- TPF 3 ciclos.

Concomitante

- Carboplatina semanal (NE II/FR B);
- CDDP semanal (NE II/FR B);
- Cetuximabe (NE II/FR B).

- T4a/N0-3

Faringectomia + laringectomia total + esvaziamento cervical

Esvaziamento linfonodal

- cN0: Níveis II a IV;
- cN1: Níveis II a V;
- cN2 e cN3: radical clássico ou modificado;
- Considerar nível VI.

Considerar tireoidectomia parcial ipsilateral;

Poderá ser necessário retalho miocutâneo ou transplante microcirúrgico;

Considerar prótese fonatória, se disponível;

Tratamento adjuvante

- RT adjuvante: tumores pT3/pT4 ou com metástases LFN múltiplas (pN2/pN3), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea (NE II/FR B);

- RT + QT concomitante: margens comprometidas (NE I/FR B) ou extensão extranodal (NE I/FR A)

Esquemas de QT

- Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
- Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B).

- RT isolada: pacientes não-candidatos à CDDP (NE II/FR B).

Doença localmente avançada irressecável

Inclui T4b/N0-3, LFN irressecáveis ou inaptos para cirurgia (considerar o PS);

ECOG 0 ou 1

- RT + QT concomitante (NE I/FR A)
Esquemas de QT
 - Preferencial: CDDP alta dose (NE I/FR A);
 - Alternativo: CDDP semanal (NE I/FR B);
- QT de indução → RT + QT concomitante (NE II/FR B)
Para pacientes jovens, sem comorbidades e com alto volume de doença (T4 e/ou N2b, N2c ou N3).
Esquemas de QT
Indução
 - TPF 3 ciclos.Concomitante
 - Carboplatina semanal (NE II/FR B);
 - CDDP semanal (NE II/FR B);
 - Cetuximabe (NE II/FR B);

ECOG 2 ou ineligíveis à CDDP

- RT + Cetuximabe concomitante (NE I/FR B);
- RT isolada (NE II/FR B).

ECOG > 2

- Suporte clínico exclusivo (NE III/FR B);
- RT isolada (NE III/FR C)
Dose e fracionamento definitivo ou paliativo.

Abordagem linfonodal: vide considerações do final do capítulo.



Considerações e bases científicas para recomendações

Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe:

RT pós-operatória: O uso da RT pós-operatória isolada está estabelecido desde a década de 80, sendo os principais indicadores do tratamento a presença de tumores em estágio T3 ou T4²⁵ ou a presença de 2 ou mais LFN comprometidos, sem outros fatores de risco²⁶. A dose padrão é de 66Gy em 33 frações com IMRT, dada a melhor qualidade de vida exibida pelos pacientes submetidos a esta técnica de tratamento, quando comparada à RT conformacional^{27,28}. O tempo ótimo para início do tratamento adjuvante é de até 6 semanas após a cirurgia. O tratamento deve ser completado em menos de 100 dias desde a data da abordagem cirúrgica^{29,30}. É fundamental o suporte odontológico antes (preparo da cavidade oral), durante e após a RT, assim como toda a equipe multidisciplinar.

QT concomitante à RT: Para pacientes com CEC irressecável, o tratamento de escolha consiste em RT concomitante à CDDP, baseada em estudos prospectivos e randomizados de fase 3 e, principalmente, na metanálise do grupo MACH, demonstrando que o uso concomitante de QT baseada em platina trazia um benefício absoluto de 8% em SG em 5 anos (HR 0,81; IC 95% 0,76-0,88; $p < 0,0001$). Estes resultados foram confirmados na sua mais recente atualização²¹, que analisou mais de 17.000 pacientes. A dose preferencial de cisplatina é de 100mg/m² D1, D22 e D43 concomitante à RT, por ser a dose mais utilizada neste contexto. Alternativamente, pode ser utilizada dose de 40mg/m² semanal, conforme discutido no tópico de QT adjuvante.

Para tumores de orofaringe estudo prospectivo de fase III³¹ randomizou 226 pacientes para RT isolada ou concomitante a carboplatina e 5-FU. O tratamento combinado se traduziu em benefício de SLD (42 *versus* 20%; $p = 0,02$) e SG (51 *versus* 31%; $p = 0,02$), ambos aos 3 anos (NE II/FR B).

Pacientes ineleáveis para uso de CDDP concomitante à RT: Para pacientes não candidatos a cisplatina, o uso de cetuximabe concomitante à RT foi superior à RT isolada em estudo prospectivo e randomizado de fase III³² com 424 pacientes estádios III e IV, irressecáveis ou candidatos a estratégia preservadora de órgão, submetidos a tratamento com RT isolada *versus* cetuximabe associado à RT. O uso de cetuximabe se traduziu num benefício significativo em controle locorregional (47 *versus* 34% aos 3 anos; $p = 0,005$) e SG (46 x 36% aos 5 anos; $p = 0,018$). Existem comparações diretas entre o uso de radiosensibilização com CDDP *versus* cetuximabe, especificamente em populações com câncer de orofaringe HPV relacionado^{33,34}. Em ambos os estudos, o cetuximabe foi inferior em desfechos de eficácia em comparação com a cisplatina, incluindo diferença significativa em SG tanto no estudo DE-ESCALATE (sobrevida em 2 anos de 89,4% *versus* 97,5%; $p = 0,001$), quanto no estudo RTOG 1016 (sobrevida em 5 anos de 77,9% *versus* 84,1%; $p = 0,0163$), este último sendo negativo para não-inferioridade. Baseado nestes resultados, o emprego de cetuximabe deve ser reservado a pacientes com contraindicação ao uso de CDDP (NE I/FR A). O uso de carboplatina AUC 2 semanal concomitante à RT é outra opção para pacientes não candidatos à CDDP, apesar de resultados sugerirem inferioridade em termos de eficácia³⁵, pelo seu potencial radiosensibilizante (NE II/FR C).

Orofaringe HPV+: Pacientes com câncer de orofaringe HPV positivo têm prognóstico mais favorável quando comparados com pacientes HPV negativo. Estudos recentes utilizam várias estratégias para desintensificar o tratamento objetivando menor toxicidade. Uma das estratégias é a substituição da cisplatina pelo cetuximabe no tratamento concomitante a RT. Dois estudos fase III avaliaram pacientes com câncer de orofaringe HPV positivo localmente avançado comparando cisplatina associada a RT com cetuximabe associado a RT. O RTOG 1016 foi um estudo de não inferioridade, que avaliou a sobrevida global como endpoint primário. O estudo foi negativo, sendo que cetuximabe não se mostrou não inferior a cisplatina neste contexto³³. O estudo DE-ESCALATE teve como endpoint primário toxicidades graus 3 a 5 em 24 meses. O estudo foi negativo, sendo a toxicidade semelhante entre os dois braços de tratamento. A sobrevida em 2 anos (97,5% *versus* 89,4%; HR 5,0; IC 95% 1,7–14,7; $p = 0,001$), assim como a taxa de recidiva em 2 anos (6,0% *versus* 16,1%; HR 3,4 IC 95% 1,6–7,2; $p = 0,0007$) foi favorável ao braço de cisplatina³⁴.

QT + RT adjuvante: Recomenda-se a associação de QT concomitante à RT pós-operatória aos pacientes com alto risco de recorrência, ou seja, aqueles com margens cirúrgicas comprometidas e extensão extracapsular da metástase linfonodal baseado em 2 estudos prospectivos e randomizados (EORTC 22931 e RTOG 9501) e

em sua análise combinada²⁶, demonstrando ganho significativo em termos de controle locorregional e SG com a adição de CDDP 100mg/m² D1, D22 e D43 concomitante à RT para pacientes com algum desses fatores de risco. Alternativamente, esquema semanal com cisplatina 50mg dose cheia foi testado em um pequeno estudo prospectivo e randomizado³⁶, também com benefício significativo. Entretanto, ao se comparar a dose de 100mg/m² a cada 3 semanas com uma dose semanal de 30mg/m², em estudo prospectivo e randomizado de fase 3 com população majoritariamente em cenário adjuvante de tratamento, o uso da dose semanal foi inferior em controle locorregional em 2 anos (58,5% *versus* 73,1%; p=0,014). A principal crítica a este estudo é a dose cumulativa de CDDP baixa no braço semanal, o que potencialmente prejudica os desfechos de eficácia³⁷. Portanto, alternativamente à dose alta a cada 3 semanas, dose semanal de 40mg/m² é opção, atentando-se a necessidade de se chegar a uma dose cumulativa total de cisplatina acima de 200mg/m² (NE I/FR B). Carboplatina concomitante à RT foi testada no cenário adjuvante com resultado negativo³⁸ (NE II/FR D).

Estudo fase III apresentado na ASCO de 2020 demonstrou a equivalência de cisplatina semanal 40mg/m² com cisplatina 100mg/m² a cada 21 dias³⁹.

QT de indução: O uso de QT de indução renovou-se nos últimos anos graças aos bons resultados obtidos com a adição de taxanos ao clássico esquema PF. Pelo menos 5 estudos prospectivos e randomizados^{24,40-43} compararam o uso de indução com PF *versus* TPF em câncer de cabeça e pescoço localmente avançado e a superioridade do regime triplo hoje é bem clara com base nestes estudos e na metanálise do grupo MACH⁴⁴, que analisou estes 5 estudos num total de 1.772 pacientes. O esquema TPF se associou a uma melhor SLP (HR 0,78; IC 95% 0,69-0,87; p<0,001), SG (HR 0,72; IC 95% 0,63-0,83; p<0,001), controle locorregional (HR 0,79; IC 95% 0,66-0,9; p=0,007) e redução do risco de recidiva à distância (HR 0,63; IC 95% 0,45-0,89; p=0,009). Consequentemente, ao se indicar QT de indução, o esquema triplo TPF (docetaxel 75mg/m² D1, CDDP 75mg/m² D1 e 5-FU 750mg/m² D1 a D5) é preferencial (NE I/FR A). Porém não está comprovada até o momento a superioridade da estratégia de QT de indução sobre o tratamento padrão de QT + RT concomitante. Pelo menos 2 estudos prospectivos e randomizados, DECIDE⁴⁵ e PARADIGM⁴⁶, falharam em demonstrar a superioridade da indução sobre o tratamento concomitante, mas ambos sofreram com baixo recrutamento e fechamento precoce, o que limita seu poder, e têm críticas metodológicas. O único com resultados positivos é o estudo prospectivo de fase 3 do grupo italiano de estudos do câncer de cabeça e pescoço⁴⁷, que num desenho 2:2 comparou QT de indução seguido de tratamento local *versus* tratamento local inicial (desfecho primário: SG) e QT + RT concomitante *versus* biorradioterapia (desfecho primário: toxicidade) em 415 pacientes. O desfecho primário do estudo favoreceu a QT de indução com aumento significativo de SG, com mediana de 54,7 *versus* 31,7 meses e taxa em três anos de 57,5% *versus* 46,5% (HR 0,75; IC 95% 0,55-0,97; p=0,029). Além disso, TPF de indução levou a melhores taxas de resposta completa ao tratamento (43,5% *versus* 28%; p=0,0028), menores taxas de recaída locorregional (41% *versus* 48%; HR 0,74; IC 95% 0,55-0,98; p=0,036) e maior SLP em três anos (47% *versus* 38,5%; HR 0,72; IC 95% 0,55-0,93; p=0,013), numa população composta em sua maioria por pacientes com doença localmente muito avançada (mais de 40% T4; mais de 70% N2 ou N3). Em contraste aos resultados do grupo italiano, o grupo francês GORTEC publicou o estudo 2007-02, que randomizou 370 pacientes com doença cervical avançada (N2b, N2c e N3) para QT + RT concomitante

(esquema carboplatina + 5-FU) ou TPF indução seguido de RT concomitante a cetuximabe⁴⁸. Após um seguimento mediano de 2,8 anos, não houve diferença em SLP em dois anos, que era o desfecho primário do estudo, com 36% para TPF de indução *versus* 38% para QT + RT inicial (HR 0,93; IC 95% 0,73-1,20; $p=0,58$). Também não houve diferença em controle locorregional (HR 0,98; IC 95% 0,74-1,30; $p=0,90$) ou SG (HR 1,12; IC 95% 0,86-1,46; $p=0,39$), embora se observe uma diferença significativa em taxa de metástases a distância, favorecendo o grupo TPF (HR 0,54; IC 95% 0,86-1,46; $p=0,05$). Portanto, o uso de QT de indução é uma opção de tratamento, podendo ser discutida para pacientes jovens, com boa performance para tolerar o tratamento, com doença de alto volume ou alto risco de recidiva à distância (T4, N2c, N3). Cabe lembrar que, como estratégia preservadora de órgão, para tumores de laringe e hipofaringe, o uso de QT de indução com esquema TPF é embasado por estudo prospectivo e randomizado de fase 3^{23,24}, sendo opção de tratamento bem estabelecida. Após QT de indução não se recomenda uso de CDDP em altas doses concomitante à RT, pelo risco de complicações e toxicidade significativa, sendo indicado RT isolada⁴¹, carboplatina semanal⁴², cetuximabe^{47,49} ou CDDP semanal⁴⁹ (NE II/FR B).

Abordagem linfonodal: Nos pacientes portadores de doença linfonodal volumosa, classificados como N3, deve-se discutir a realização de esvaziamento cervical antes do início do tratamento com RT e QT, pelo elevado risco de progressão e desta doença tornar-se irressecável, caso não ocorra a resposta desejada ao tratamento não-cirúrgico. Para pacientes N2 ou N3 submetidos a tratamento não-cirúrgico primariamente e com resposta completa no tumor primário, considerar:

- a. Esvaziamento cervical programado após o término da RT.
- b. Se disponibilidade de PET/CT: realização do mesmo 12 semanas após o término do tratamento. Se resposta completa, indicado seguimento clínico mensal no primeiro ano e bimensal no segundo ano. Se persistência de doença cervical após 12 semanas, evidenciada por LFN residual suspeito à imagem da TC ou captação suspeita ao PET, indicado esvaziamento cervical terapêutico⁵⁰ (NE I/FR A).

Doença recorrente ou metastática

Os casos confirmados de recorrência ou metástases precisam ser reestadiados. Geralmente recomenda-se o PET/CT para avaliação sistêmica e RM ou TC para avaliação de ressecabilidade;

Nos casos elegíveis para tratamento cirúrgico de resgate, esta é a opção preferencial;

Alternativamente pode-se considerar reirradiação. Para casos irressecáveis, inoperáveis ou metastáticos indica-se tratamento sistêmico – vide capítulo a seguir de abordagem da doença metastática.

Seguimento⁶⁰⁻⁶²

Vigilância para recidiva (local e sistêmica) e segundo tumor primário;

Individualizar seguimento pelos fatores de risco, prognóstico e comorbidades do paciente

- Tabagistas e alcoolistas: maior risco de recidiva locorregional;
- HPV-positivos: maior risco de recidiva a distância.

Avaliação clínica periódica

- A cada 1 a 3 meses no 1º ano;
- A cada 2-6 meses no 2º ano;
- A cada 4-8 meses entre 3º e 5º ano;
- Anualmente, a partir do quinto ano.

Exames de imagem de rotina não são recomendados em pacientes assintomáticos;

TC de tórax (rastreamento de câncer de pulmão)

- De acordo com a história de tabagismo (> 50 anos e +20 anos-maço).

TSH anual

- Pacientes submetidos a RT na região da cabeça e pescoço devido ao risco de hipotireoidismo secundário.

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997 Feb;123(2):149–52.
3. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. Head Neck. 2005 Nov;27(11):990–4.
4. Mazziotti S, Ascenti G, Scribano E, Mileto A, Racchiusa S, Visalli C, et al. CT-MR integrated diagnostic imaging of the oral cavity: neoplastic disease. Radiol med. 2013 Feb 1;118(1):123–39.
5. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. Laryngoscope. 2012 Sep;122(9):1974–8.
6. Johnson JT, Branstetter BF. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. Laryngoscope. 2014 Apr;124(4):913–5.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology [Internet]. [cited 2019 Sep 24]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
8. Robertson AG, Soutar DS, Paul J, Webster M, Leonard AG, Moore KP, et al. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998;10(3):155–60.
9. Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity—evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. Radiother Oncol. 1996 Oct;41(1):21–9.
10. Mazon J-J, Ardiet J-M, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol. 2009 May;91(2):150–6.

- 11.** D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Aug 6;373(6):521–9.
- 12.** Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EEW, Portugal LD, Blair E, Haraf DJ, et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope*. 2010 Jan;120(1):93–9.
- 13.** Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):462–6.
- 14.** Zhong L, Zhang C, Ren G, Guo W, William WN, Sun J, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):744–51.
- 15.** Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):327–33.
- 16.** Lee NY, Lu JJ, editors. Target Volume Delineation and Field Setup: A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013 [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783642288593>
- 17.** Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990 Jun;12(3):197–203.
- 18.** Yeh DH, Tam S, Fung K, MacNeil SD, Yoo J, Winkquist E, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1603–14.
- 19.** Lim YC, Koo BS, Lee JS, Lim J-Y, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1148–52.
- 20.** Vartanian JG, Pontes E, Agra IMG, Campos OD, Gonçalves-Filho J, Carvalho AL, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal carcinoma and its implications for the elective treatment of the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jul;129(7):729–32.
- 21.** Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009 Jul;92(1):4–14.

- 22.** Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):845–52.
- 23.** Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, $\pm$ Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Apr;108(4).
- 24.** Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchaïs C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Apr 1;101(7):498–506.
- 25.** Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan;20(1):21–8.
- 26.** Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843–50.
- 27.** Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004 May 6;350(19):1945–52.
- 28.** Santos MA, Silva LFO e, Kohler HF, Curioni O, Vilela RDA, Fang M, et al. Impact of Radiotherapy Technique on Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients, in Brazil: Prospective Real-World Data Study. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 2019 Sep 1;105(1):E382.
- 29.** Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):571–8.
- 30.** Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1;39(1):137–48.
- 31.** Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Dec 15;91(24):2081–6.

- 32.** Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21–8.
- 33.** Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 05;393(10166):40–50.
- 34.** Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 05;393(10166):51–60.
- 35.** Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol.* 2004;21(2):95–107.
- 36.** Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Dec 1;36(5):999–1004.
- 37.** Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018 10;36(11):1064–72.
- 38.** Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun R-J, Martin M, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol.* 2008 May;87(2):164–72.
- 39.** Kiyota N, Tahara M, Hirofumi F, et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol.* 2020 38;15_suppl, 6502-6502
- 40.** Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol.* 2010 Jul;21(7):1515–22.
- 41.** Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2007 Oct 25;357(17):1695–704.

- 42.** Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007 Oct 25;357(17):1705–15.
- 43.** Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):216–25.
- 44.** Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2854–60.
- 45.** Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2735–43.
- 46.** Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):257–64.
- 47.** Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Cossu Rocca M, Verri E, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *JCO*. 2014 May 20;32(15_suppl):6004–6004.
- 48.** Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 17;JCO2017762591.
- 49.** Hitt R, Mesia R, Grau JJ, Iglesias L, Del Barco E, Lozano A, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy (ICT) with docetaxel-cisplatin-5fluorouracil (DCF) followed by cisplatin-radiotherapy (CRT) or cetuximab-radiotherapy (CetRT) in patients (pts) with locally advanced unresectable head and neck cancer (LAUHNC). *JCO*. 2016 May 20;34(15_suppl):6001–6001.

- 50.** Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 14;374(15):1444–54.
- 51.** Gao Y, Zhu G, Lu J, Ying H, Kong L, Wu Y, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1397–402.
- 52.** Chen Q-Y, Wen Y-F, Guo L, Liu H, Huang P-Y, Mo H-Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7;103(23):1761–70.
- 53.** Chen L, Hu C-S, Chen X-Z, Hu G-Q, Cheng Z-B, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):163–71.
- 54.** Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):1012–24.
- 55.** Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Tung SY, Cheng ACK, Ng WT, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *JCO*. 2018 Jul 10;36(31):3091–100.
- 56.** Sun Y, Li W-F, Chen N-Y, Zhang N, Hu G-Q, Xie F-Y, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1509–20.
- 57.** Hong RL, Hsiao CF, Ting LL, Ko JY, Wang CW, Chang JTC, et al. Final results of a randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with stage IVA and IVB nasopharyngeal carcinoma-Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) 1303 Study. *Ann Oncol*. 2018 01;29(9):1972–9.
- 58.** Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, Zhang N, Zhu X-D, Yang K-Y, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 19;381(12):1124–35.
- 59.** Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii83-85.

60. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1606–21.

61. Roman BR, Goldenberg D, Givi B, Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series--Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):168–74.

62. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Follow-up in Head and Neck Cancer: Do More Does It Mean Do Better? A Systematic Review and Our Proposal Based on Our Experience. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;9(4):287–97.

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