

CABEÇA E PESCOÇO

ALINE LAUDA FREITAS CHAVES

Oncologista Clínica, Fundação Geraldo Correa, Divinópolis, MG

THIAGO BUENO DE OLIVEIRA

Oncologista Clínico AC Camargo Cancer Center SP

MARCOS SANTOS

Radioterapeuta, Hospital Universitário de Brasília

JOÃO MARCOS ARANTES SOARES

Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Fundação Geraldo Correa, Divinópolis, MG

LUIZ PAULO KOWALSKI

Cirurgião de Cabeça e Pescoço AC Camargo Cancer Center SP

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força para cada recomendação (ver anexo).

Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada não somente quanto à relevância clínica e evidências publicadas na literatura, 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).

Introdução

O termo câncer de cabeça e pescoço refere-se neste capítulo às neoplasias malignas localizadas no trato aerodigestivo superior, sendo o carcinoma epidermóide (CEC) a histologia mais frequente, que será o foco desta diretriz. Não farão parte desta discussão os tumores de pele, glândulas salivares, tireóide, paratireóides, órbita, base de crânio, ósseos e partes moles.

Considera-se fundamental para o planejamento do tratamento de pacientes com CEC de cabeça e pescoço:

- 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, fisioterapeuta) para otimizar o tratamento, diminuir seus efeitos colaterais e favorecer a reabilitação do paciente.

Estadiamento geral

Para o estadiamento clínico TNM é recomendado utilizarem-se os critérios da AJCC 7ª. edição (2010). O estadiamento T varia de acordo com o sítio primário e extensão da doença (vide adiante). O estadiamento linfonodal (N) é o mesmo para os tumores da cavidade oral, laringe, hipofaringe e orofaringe, assim como o estágio agrupado (metástase a distância) e o estágio clínico agrupado (EC).

ESTADIAMENTO

T	Descrito em cada subsítio
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Linfonodo regional único, ipsilateral ao tumor e com ≤ 3 cm nas maiores dimensões
N2a	Linfonodo regional único, ipsilateral ao tumor com tamanho entre 3 cm e 6 cm
N2b	Múltiplos linfonodos regionais comprometidos, ipsilaterais ao tumor, nenhum com mais de 6 cm nas suas maiores dimensões
N2c	Linfonodos regionais bilaterais ou contralaterais comprometidos, nenhum maior que 6 cm em sua maior dimensão
N3	Linfonodo regional comprometido com mais de 6 cm em sua maior dimensão
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

ESTÁDIO CLÍNICO	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
IVa	T4a N0-2 M0 T1-3 N2 M0
IVb	T4q N3 M0 T4b N4q M0
IVc	T4q N4q M1

Exames para estadiamento

Estádio I e II: considerar TC de face e pescoço. Para tumores de fossas nasais, seios paranasais e nasofaringe dar preferência a RNM.

Estádio III e IV: TC de face e pescoço (+- RNM) + RX ou TC de tórax. PET CT pode ser usado, se disponível.

Considerações:

TC: contrastada, cortes de 3 mm ou menos, janelas para partes moles e ossos: Em geral, exame de estadiamento de eleição¹; superior à RNM na avaliação de destruição óssea e na detecção de doença linfonodal cervical; menor custo e aquisição de imagens mais rápida que RNM; maior disponibilidade; 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 sensibilidade.²

RNM: 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).³

PET-CT: pode ser considerado na avaliação inicial de tumores diagnosticados em estádios III e IV^{4,5}; superior na avaliação de doença metastática à distância e tumores primários simultâneos em comparação a TC e RNM; complementar na avaliação de pacientes com pescoço N+; alto custo; menor disponibilidade; resultados falso-positivos podem gerar estudos adicionais desnecessários.

CÂNCER DE CAVIDADE ORAL



ESTADIAMENTO

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm nas maiores dimensões
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm nas maiores dimensões
T3	Tumor > 4 cm nas maiores dimensões
T4a	Tumor invade somente as estruturas adjacentes (ex., através do osso cortical da mandíbula ou da maxila até musculatura profunda extrínseca da língua, como músculos genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso, ou seios maxilares, ou pele da face)
T4b	Tumor invade espaço mastigatório, placas pterigoideas ou base do crânio ou envolve circunferencialmente a artéria carótida interna

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

Doença inicial (estadiamento I e II)

Opção 1: cirurgia com ressecção ampla com margens tridimensionais. Para tumores com espessura superior a 3 mm recomenda-se com esvaziamento cervical seletivo (níveis I, IIa e III) eletivo. A pesquisa do linfonodo sentinela como opção ao esvaziamento cervical eletivo é considerada investigacional. (NE2 GRC).

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós-operatória: para tumores pT3 e pT4, ou com metástases linfonodais múltiplas (pN2 e pN3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) (NE1 GRB) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)
 - Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
 - Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)
 - Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRC)

Opção 2: radioterapia isolada deve ser reservada aos pacientes clinicamente inoperáveis ou que recusem a cirurgia. (NE2 GRA)

CONSIDERAÇÕES DOENÇA INICIAL (ESTADIAMENTO I E II)

As duas opções terapêuticas com fim curativo para pacientes com cânceres da cavidade oral são a cirurgia ou a radioterapia, 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 eleição⁶, pois está associado a resultados oncológicos iguais ou superiores⁷ e possivelmente menor morbidade quando comparado à radioterapia⁸. Um estudo prospectivo randomizado multicêntrico, desenhado para comparar cirurgia associada a radioterapia pós-operatória com radioterapia radical isolada, foi prematuramente encerrado devido à acentuada diferença na sobrevida global a favor do braço tratado por cirurgia inicial ($p = 0,0006$).⁷ Radioterapia primária pode ser indicada a pacientes clinicamente inoperáveis ou que recusem a cirurgia. A irradiação pode ser feita tanto com radioterapia 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 radioterapia externa, quando indicada (tumores de lábio $> 5 \text{ cm}$)⁹, outros tumores com profundidade $> 3 \text{ mm}$).

Doença localmente avançada ressecável (estadiamento III e IV)

Opção: cirurgia com ressecção ampla, podendo incluir mandibulectomia e maxilectomia, associada a esvaziamento cervical seletivo (níveis I, IIa e III, uni ou bilateral) eletivo (casos cN0) ou terapêutico (níveis I, II e III para casos cN1 situados em linfonodos de níveis I ou II; radical modificado para demais casos cN1, N2a-N2c; radical clássico ou ampliado para casos N3). Geralmente deve-se considerar reconstrução imediata com retalhos miocutâneos ou transplante microcirúrgico (quando disponível).

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós-operatória: para tumores pT3 e pT4, ou com metástases ganglionares múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)

- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) ou extensão extra-nodal de linfonodos metastáticos. (NE1 GRA)

• Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43 NE1 GRA. Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)

Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA RESSECÁVEL (ESTADIAMENTO III E IV)

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 semelhante ou superior à radioterapia⁷ e resultados funcionais satisfatórios, especialmente quando empregados 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 sobrevida¹⁰⁻¹² e ainda existem preocupações acerca de maior toxicidade, incluindo osteorradionecrose⁸. Dois ensaios randomizados¹²⁻¹³ incluindo pacientes com carcinoma epidermóide avançado e ressecável de cavidade oral não conseguiram demonstrar vantagem em sobrevida global com a quimioterapia neoadjuvante (em análise exploratória foi demonstrado aumento de sobrevida global para pacientes N2 HR 0,418; 95% CI, 0,179 to 0,974; $p = 0,043$)¹², porém o estudo italiano¹³ sugeriu menor necessidade de mandibulectomia no grupo tratado com quimioterapia pré-operatória.

Doença localmente avançada irressecável

Pacientes ECOG 0 ou 1

Opção 1: radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)

• Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia. (NE3 GRB)

Opção 2: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) seguido de quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NE2 GRB), ou cetuximabe. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE "ABORDAGEM LINFONODAL" EM "CONSIDERAÇÕES GERAIS"

Pacientes ECOG 2 ou 3 ineligíveis para uso da cisplatina

Opção 1: uso de cetuximabe (dose de ataque 400 mg/m² 1 semana antes do início da radioterapia seguido de 250 mg/m² semanal) concomitante à radioterapia, se disponível, é opção. (NE4 GRB)

Opção 2: radioterapia isolada. (NE2 GRB)

Opção 3: uso de carboplatina semanal (AUC 2) concomitante à radioterapia. (NE3 GRC)

Pacientes ECOG > 2

Suporte clínico exclusivo. (NE3 GRB)

Tratamento com radioterapia isolada (dose e fracionamento definitivo ou paliativo). (NE3 GRC)

OBSERVAÇÃO: VIDE "CONSIDERAÇÕES GERAIS"

CÂNCER DE OROFARINGE

ESTADIAMENTO

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 2cm nas maiores dimensões
T2	Tumor $>$ 2cm e \leq 4cm nas maiores dimensões
T3	Tumor $>$ 4cm nas maiores dimensões
T4a	Tumor invade a laringe, musculatura extrínseca da língua, músculo pterigoide medial, palato duro ou mandíbula (extensão mucosa para superfície lingual da epiglote a partir do tumor primário da base da língua e valécula não constitui invasão de laringe)
T4b	Tumor invade musculatura pterigoide lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral ou base de crânio ou encarcera a artéria carótida

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

Exames específicos para tumores de orofaringe

Para todos os estádios: pesquisa de p16 por imunohistoquímica: serve como marcador de doença HPV relacionada. Tumores p16 positivos (HPV relacionados) têm melhor prognóstico. Atualmente esta informação não modifica estadiamento AJCC ou tratamento, porém, se disponível, a pesquisa de p16 pode trazer informações prognósticas.

Doença inicial (estadiamento I e II)

Opção 1: radioterapia

- No tumor primário e cervical bilateral
- Em tumores pequenos (T1 ou T2 lateralizados da amígdala, NO, com mínima extensão para o palato mole ou base da língua) a irradiação cervical pode ser exclusivamente ipsilateral.¹⁴

Opção 2: cirurgia com esvaziamento cervical eletivo

- 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 voz anasalada, 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)¹⁵. (NE2 GRA)

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós operatória: considerar para tumores pT3 e pT4, ou com metástases ganglionares múltiplas (pN2 e pN3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) (NE1 GRB) ou extensão extra-nodal da metástase linfonodal. (NE1 GRA)
- Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
- Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)
- Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

Os tumores iniciais de orofaringe podem ser tratados com cirurgia ou radioterapia definitiva (RT). 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 radioterapia era bastante utilizada. Atualmente, as técnicas minimamente invasivas como a cirurgia robótica transoral (TORS) ou endoscópica a 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 radioterapia para uma eventual segunda neoplasia primitiva. Entretanto, em revisão sistemática recente, avaliando 44 trabalhos que discutiram resultados oncológicos entre TORS e Radioterapia não encontrou diferenças significativas em termos de taxas de recorrência e de sobrevida, mas destaca-se que nenhum desses trabalhos eram prospectivos e randomizados.¹⁶

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.^{17,18,19}

Doença localmente avançada ressecável (estadiamento III e IV)

Tratamento não cirúrgico é indicado para pacientes em que se antecipe grande morbidade funcional do tratamento cirúrgico.

Opção 1: radioterapia concomitante a cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43 é terapia não-cirúrgica padrão neste contexto. (NE1 GRA)
- Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina semanal 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia. (NE3 GRB)
- Para pacientes não candidatos ao uso de cisplatina, radioterapia concomitante a cetuximabe 400 mg/m² dose de ataque 1 semana antes da radioterapia seguido de 250 mg/m² semanal é a terapia de escolha. (NE1 GRB)
- Se cetuximabe não disponível: uso de carboplatina AUC 2 semanal isolada (NE2 GRC) ou carboplatina 70 mg/m² D1 associada a 5-fluorouracil 600 mg/m² D1 a D4 x 3 ciclos, durante a radioterapia, é opção. (NE2 GRB)

Opção 2: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) seguido de radioterapia ou quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NE1 GRB) ou cetuximabe. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL” EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

Tratamento cirúrgico: cirurgia com esvaziamento cervical seguida de radioterapia com ou sem quimioterapia adjuvante é indicada quando a avaliação de uma equipe experiente em ressecção e reconstrução associada a equipe multiprofissional de reabilitação antecipe resultados funcionais satisfatórios, com potenciais vantagens sobre a morbidade tardia da radio e quimioterapia.

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós-operatória: para tumores pT3 e pT4, ou com metástases ganglionares múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)

Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1A)
Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NEII GRC) Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

Doença localmente avançada irressecável

Pacientes ECOG 0 ou 1

Opção 1: radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)

- Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia. (NE3 GRB)

Opção 2: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) seguido de radioterapia ou quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NE2 GRB), ou cetuximabe. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL” EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

Pacientes ECOG 2 ou ineleáveis para uso da cisplatina

Opção 1: radioterapia concomitante a cetuximabe 400 mg/m² dose de ataque 1 semana antes da radioterapia seguido de 250 mg/m² semanal é a terapia de escolha. (NE1 GRB)

Opção 2: se cetuximabe não disponível: uso de carboplatina AUC 2 semanal isolada (NE2 GRC) ou carboplatina 70 mg/m² D1 associada a 5-fluorouracil 600 mg/m² D1 a D4 x 3 ciclos, durante a radioterapia, é opção. (NE2 GRB)

Pacientes ECOG > 2

Suporte clínico exclusivo. (NE3 GRB)

Tratamento com radioterapia isolada (dose e fracionamento definitivo ou paliativo). (NE3 GRC)

OBSERVAÇÃO: VIDE “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

CÂNCER DE LARINGE



Exames específicos para tumores de laringe

Videonasofaringolaringoscopia

(com biópsia sempre que exequível)

Pode ser necessário realizar **laringoscopia direta** para avaliação da extensão tumoral e biópsia.

ESTADIAMENTO

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ

SUPRAGLOTE

T1 Tumor limitado a um subsítio da supraglote com mobilidade de corda vocal normal

T2 Tumor invade a mucosa de mais de um 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 interna da cartilagem tireoidiana

T4a Tumor invade a cartilagem tireóide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireóide ou esôfago

T4b Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

GLOTE

T1	Tumor limitado a corda vocal com mobilidade normal da mesma (pode envolver comissura anterior ou posterior)
T1a	tumor limitado a uma corda vocal
T1b	tumor envolve ambas as cordas vocais
T2	Tumor invade a cartilagem tireóide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireóide ou esôfago
T3	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais
T4a	Tumor invade além da córtex interna da cartilagem tireóidea e/ou estruturas além da laringe, como traquéia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoide ou esôfago
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

SUBGLOTE

T1	Tumor limitado a subglote
T2	Tumor se estende à corda vocal, com mobilidade normal ou diminuída
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal
T4a	Tumor invade a cartilagem tireóide ou cricoide e/ou invade tecidos além da laringe (traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoide ou esôfago)
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

Doença inicial (estadiamento I e II)

Tumores da região supraglótica

(epiglote, prega ari-epiglótica, aritenóide, bandas ventriculares)

Estadio I e II: cirurgia (laringectomia parcial por via aberta ou endoscópica clássica ou a laser ou robótica) para pacientes com condições respiratórias favoráveis quando a equipe contar com cirurgiões experientes e haja disponibilidade de equipamentos, ou radioterapia (preferência do paciente, condições respiratórias desfavoráveis, falta de equipe multidisciplinar de reabilitação). Nos casos operados e também nos irradiados, recomenda-se tratamento eletivo dos linfonodos de níveis IIa e III (podendo-se estender para nível IV) uni ou bilateral (sempre que epiglote comprometida).

Tumores da região glótica

(pregas vocais)

Estadio I: cirurgia (laringectomia parcial por via aberta ou endoscópica clássica ou a laser) é opção quando se conta com equipe cirúrgica experiente e disponibilidade de equipamentos ou radioterapia. As duas opções são equivalentes em termos de sobrevida global. Para casos com envolvimento de comissura anterior, há preferência para tratamento cirúrgico, ou este achado deve ser considerado no planejamento da radioterapia. Não se indica tratamento eletivo de cadeias linfonodais.

Estadio II: cirurgia (laringectomia parcial por via aberta ou endoscópica quando existirem equipe cirúrgica experiente e disponibilidade de equipamentos) ou radioterapia (preferencial para pacientes com baixo performance status ou idosos). As duas opções são equivalentes em termos de sobrevida global. No entanto, quando se observam persistência ou recorrência pós radioterapia, 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. Tratamento eletivo das cadeias linfáticas está indicado somente nos casos com extensão supraglótica (tumores transglóticos)

OBSERVAÇÃO

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós operatória: para tumores pT3 e pT4, ou com metástases ganglionares múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
 - Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) (NE1 GRB) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)
- Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
- Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)
- Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

Doença localmente avançada

Tumores T3: passível de preservação de laringe, desde que a mesma esteja funcionante - NO a N3.

Opção 1: Laringectomia parcial (endoscópica a laser em casos elegíveis, realizada por equipe experiente e na disponibilidade de equipamentos, ou laringectomia supracricóidea) com esvaziamento cervical (níveis II a IV, associada a dissecação de nível VI se subglote comprometida, uni ou bilateral nos casos cN0 ou cN1, ou esvaziamento cervical seletivo de níveis I a VI, radical clássico ou radical ampliado nos casos > cN1) seguida de radioterapia adjuvante – considerar quimioterapia adjuvante com cisplatina 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da radioterapia se extravasamento capsular em linfonodos de esvaziamento cervical e/ou margem positiva. (NE1 GRA)

Opção 2: Radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da radioterapia, para casos em que a opção cirúrgica seria laringectomia total. O campo da radioterapia deve incluir as cadeias linfonodais. Para casos cN3 considerar esvaziamento cervical prévio a quimioradioterapia. Para casos N2, se não houver possibilidade de realizar PET-CT em 90 dias, considerar esvaziamento cervical planejado. (NE1 GRA)

Opção 3: Quimioterapia de indução com docetaxel 75 mg/m² no D1, cisplatina 75 mg/m² no D1 e 5-fluorouracil 750 mg/m² D1 a D5 - seguida de radioterapia com ou sem carboplatina AUC 2 semanal. (NE1 GRC)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL”
EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

CONSIDERAÇÕES

Base científica para preservação de laringe:

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 1 cm e não traqueostomizados podem ser tratados de forma conservadora, desde que a função laringea esteja preservada. 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 quimioterapia concomitante a radioterapia. Porém a análise de sobrevida global em 10 anos demonstrou excesso de morte (10%) no grupo da concomitância, sendo melhor sobrevida atingida pelo grupo de quimioterapia de indução seguida de radioterapia (38,8 x 27,5 x 31,5%) para indução vs. concomitância vs. radioterapia isolada, respectivamente²⁰. 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.

Tumores T4a, N0 a N3

Laringectomia total com esvaziamento cervical. Deve-se considerar colocação imediata de prótese fonatória, se disponível.

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós-operatória: considerar para tumores pT3 e pT4, ou com metástases linfonodais múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV, V ou VI), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós-operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)

- Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
- Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)
- Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

Doença localmente avançada irressecável

T4b, N0 a N3, ou pacientes com linfonodos irressecáveis ou não aptos para cirurgia, considerar o performance status:

Pacientes com ECOG 0 ou 1

Opção 1: radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)

- Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia (NE3 GRB).

Opção 2: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) seguido de radioterapia ou quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NE2 GRB), ou cetuximabe. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL”
EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

Paciente não elegível para uso de cisplatina ou ECOG 2

Opção 1: radioterapia concomitante a cetuximabe 400 mg/m² dose de ataque 1 semana antes da radioterapia seguido de 250 mg/m² semanal é a terapia de escolha. (NE1 GRB)

Opção 2: se cetuximabe não disponível: uso de carboplatina AUC 2 semanal isolada (NE2 C) ou carboplatina 70 mg/m² D1 associada a 5-fluorouracil 600 mg/m² D1 a D4 x 3 ciclos, durante a radioterapia, é opção. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL”
EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

Pacientes com ECOG > 2

Suporte clínico exclusivo. (NE3 GRB)

Tratamento com radioterapia isolada,
(dose e fracionamento definitivo ou paliativo). (NE3 GRC)

CÂNCER DE HIPOFARINGE



ESTADIAMENTO

- | | |
|------------|---|
| T1 | Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe e/ou menor que 2 cm em sua maior dimensão |
| T2 | Tumor invade mais de um subsítio ou sítios adjacentes ou mede entre 2 e 4 cm, sem fixação da hemilaringe |
| T3 | Tumor com mais de 4 cm na sua maior dimensão ou com fixação da hemilaringe ou extensão para o esôfago |
| T4a | Tumor invade cartilagem tireóide ou cricoide, osso hioideo, glândula tireóide ou tecidos de partes moles do compartimento central |
| T4b | Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais |

ESTADIAMENTO LINFONODAL E AGRUPAMENTO:
VIDE SESSÃO ESTADIAMENTO GERAL.

Exames específicos para tumores de laringe

Videonasofaringolaringoscopia

(com biópsia sempre que exequível)

Pode ser necessário realizar **laringoscopia direta** para avaliação da extensão tumoral e biópsia.

Esofagoscopia se limite inferior do tumor não pode ser avaliado pelos métodos anteriores e seja planejado tratamento cirúrgico.

Doença inicial (estadiamento I e II)

T1 e T2: cirurgia (faringectomia parcial com ou sem laringectomia parcial dependendo da extensão tumoral, realizada por métodos convencional, endoscópico a laser ou robótico) ou radioterapia. Incluir o tratamento da drenagem cervical (níveis I a IV e VI, bilateralmente se comprometimento de parede posterior ou da área retrocricóidea).

Se margem positiva: indicar radioterapia adjuvante ou re-
operação

Se pN positivo: indicar radioterapia adjuvante. Se presença de extravasamento capsular: indicado radioterapia adjuvante concomitante a quimioterapia cisplatina 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da radioterapia.

Doença localmente avançada ressecável (estadiamento III e IV)

T2 que requer faringectomia com laringectomia total para ressecção e T3:

Opção 1: faringectomia com laringectomia total com esvaziamento cervical ou se for esta a preferência do paciente ou não existir condição para seguimento ou cirurgia de resgate.⁶ (NE2 GRA)

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós operatória: considerar para tumores pT3 e pT4, ou com metástases ganglionares múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV e V), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
 - Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)
- Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
- Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)
- Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada.

Doença localmente avançada

Tumores T3: passível de preservação de laringe, desde que a mesma esteja funcionante - N0 a N3.

Opção 1: laringectomia parcial (endoscópica a laser em casos elegíveis, realizada por equipe experiente e na disponibilidade de equipamentos, ou laringectomia supracricóidea) com esvaziamento cervical (níveis II a IV, associada a dissecação de nível VI se subglote comprometida, uni ou bilateral nos casos cN0 ou cN1, ou esvaziamento cervical seletivo de níveis I a VI, radical clássico ou radical ampliado nos casos > cN1) seguida de radioterapia adjuvante – considerar quimioterapia adjuvante com cisplatina 100 mg/m² nos dias 1, 22 e 43 da radioterapia se extravasamento capsular em linfonodos de esvaziamento cervical e/ou margem positiva. (NE1 GRA)

Opção 2: radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia. (NE3 GRB)

Opção 3: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) - seguido de radioterapia ou quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NEII GRB) ou cetuximabe. (NE2 GRB)

Tumores T4a, N0 a N3

Faringectomia com laringectomia total com esvaziamento cervical bilateral (seletivo de níveis II a IV) para casos cN0, ou de níveis II a V se cN1, ou radical clássico ou modificado se cN2-N3. Em todos os casos considerar tireoidectomia parcial ipsilateral e esvaziamento de nível VI. Poderá ser necessário reconstrução com retalho miocutâneo ou transplante microcirúrgico. Considerar instalação imediata de prótese fonatória.

Tratamento adjuvante a cirurgia:

- Radioterapia pós operatória: considerar para tumores pT3 e pT4, ou com metástases linfonodais múltiplas (N2 e N3) ou em níveis cervicais baixos (IV, V e VI), infiltração perineural ou embolização vascular linfática ou sanguínea. (NE2 GRB)
- Radioterapia concomitante a quimioterapia: para pacientes que apresentam no pós operatório margens comprometidas (na impossibilidade de ampliação) ou extensão extra-nodal. (NE1 GRA)
 - Esquema preferencial de quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante: cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)
 - Alternativamente pode ser utilizado esquema semanal: 40 mg/m² ou 50 mg dose cheia. (NE2 GRC)

Pacientes não candidatos ao uso de cisplatina devem receber radioterapia isolada. (NE2 GRB)

Se cirurgia não possível: vide abordagem de tumores irresssecáveis

Doença localmente avançada irressecável

T4b , N0 a N3, ou pacientes com linfonodos irressecáveis ou não aptos para cirurgia, considerar o performance status:

ECOG 0 ou 1

Opção 1: radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43. (NE1 GRA)

- Alternativamente pode ser utilizado esquema de cisplatina 40 mg/m² semanal concomitante a radioterapia. (NE3 GRB)

Opção 2: quimioterapia de indução com esquema TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1, 5-FU 750 mg/m² D1 a D5): para pacientes jovens, sem comorbidades, com alto volume de doença (tumores T4 e/ ou N2b, N2c, N3) (NE2 GRB) seguido de radioterapia ou quimiorradioterapia com carboplatina (AUC 2 semanal) (NE2 GRB), OU cisplatina (40 mg/m² semanal) (NE2 GRB), ou cetuximabe. (NE2 GRB)

OBSERVAÇÃO: VIDE “ABORDAGEM LINFONODAL”
EM “CONSIDERAÇÕES GERAIS”

Paciente não elegível ao uso de cisplatina ou ECOG 2

Opção 1: radioterapia concomitante a cetuximabe 400 mg/m² dose de ataque 1 semana antes da radioterapia seguido de 250 mg/m² semanal é a terapia de escolha. (NE1 GRB)

Opção 2: se cetuximabe não disponível: uso de carboplatina AUC2 semanal isolada (NE2 GRC) ou carboplatina 70 mg/m² D1 associada a 5-fluorouracil 600 mg/m² D1 a D4 x 3 ciclos, durante a radioterapia, é opção. (NE2 GRB)

ECOG >2

Suporte clínico exclusivo. (NE3 GRB)

Tratamento com radioterapia isolada (dose e fracionamento definitivo ou paliativo). (NE3 GRC)

CONSIDERAÇÕES GERAIS PARA TUMORES DE CAVIDADE ORAL, OROFARINGE, HIPOFARINGE E LARINGE

Radioterapia pós-operatória

O uso da radioterapia pós-operatória isolada está estabelecido desde a década de 80, sendo os principais indicadores do tratamento a presença de tumores em estágio T3 ou T4²¹ ou a presença de 2 ou mais gânglios comprometidos, sem outros fatores de risco.²² A dose padrão é de 66 Gy em 33 frações.²³ Tempo ótimo para início do tratamento adjuvante: até 6 semanas após a cirurgia. O tratamento deve ser completado em menos de 100 dias desde a data da abordagem cirúrgica.^{24,25}

Quimioterapia concomitante a radioterapia

Para pacientes com carcinoma epidermóide irresssecável o tratamento de escolha consiste em radioterapia concomitante a cisplatina, baseada em estudos prospectivos e randomizados de fase 3 e, principalmente, na metanálise do grupo MACH, demonstrando que o uso concomitante de quimioterapia

baseada em platina trazia um benefício absoluto de 8% em sobrevida global em 5 anos (HR 0,81, IC95%: 0,76-0,88, $p < 0,0001$). Estes resultados foram confirmados na sua mais recente atualização²⁶ que analisou mais de 17.000 pacientes. A dose preferencial de cisplatina é de 100 mg/m² D1, D22 e D43 concomitante a radioterapia, por ser a dose mais utilizada neste contexto. Alternativamente pode ser utilizada dose de 40 mg/m² semanal, embora não existam estudos prospectivos comparando ambas estratégias.

Pacientes inelegíveis para uso da ao uso de cisplatina concomitante a radioterapia

Para pacientes não candidatos a cisplatina, uso de cetuximabe concomitante a radioterapia foi superior a radioterapia isolada em estudo prospectivo e randomizado de fase III²⁷ com 424 pacientes estádios III e IV, irressecáveis ou candidatos a estratégia preservadora de órgão, submetidos a tratamento com radioterapia isolada versus cetuximabe associado a radioterapia. O uso de cetuximabe se traduziu num benefício significativo em controle locorregional (47 x 34% aos 3 anos; $p = 0,005$) e sobrevida global (46 x 36% aos 5 anos; $p = 0,018$). Como não há comparações prospectivas diretas de eficácia entre quimiorradioterapia com cisplatina e biorradioterapia com cetuximabe, a segunda

opção fica reservada a pacientes com contraindicação ao uso de cisplatina.

O uso de carboplatina AUC 2 semanal concomitante à radioterapia é outra opção para pacientes não candidatos a cisplatina, apesar de resultados sugerirem inferioridade em termos de eficácia²⁸, pelo seu potencial radiosensibilizante.

Quimioterapia adjuvante

Recomenda-se a associação de quimioterapia concomitante à radioterapia pós-operatória aos pacientes com alto risco de recorrência, ou seja, aqueles com margens cirúrgicas comprometidas e extensão extracapsular linfonodal baseado em 2 estudos prospectivos e randomizados (EORTC 22931 e RTOG 9501) e em sua análise combinada²⁹, demonstrando ganho significativo em termos de controle locorregional e sobrevida global com a adição de cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43 concomitante a radioterapia para pacientes com algum desses fatores de risco. Alternativamente esquema semanal com cisplatina 50 mg dose cheia foi testado em um pequeno estudo prospectivo e randomizado³⁰ também com benefício significativo. Carboplatina concomitante a radioterapia foi testada no cenário adjuvante com resultado negativo³¹ Para tumores de orofaringe estudo prospectivo de fase III³² randomizou

226 pacientes para radioterapia isolada ou radioterapia concomitante a carboplatina e 5-FU. O tratamento combinado se traduziu em benefício de sobrevida livre de doença (42 x 20%; $p = 0,02$) e sobrevida global (51 x 31%; $p = 0,02$), ambos aos 3 anos

Quimioterapia de indução

O uso de quimioterapia de indução se renovou nos últimos anos graças aos bons resultados obtidos com a adição de taxanos ao clássico esquema PF. Pelo menos 5 estudos prospectivos e randomizados^{33,34,35,36,37} 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 metáanálise do grupo MACH³⁸ NC que analisou estes 5 estudos num total de 1.772 pacientes. O esquema TPF se associou a uma melhor sobrevida livre de progressão (HR 0,78; IC95: 0,69-0,87, $p < 0,001$), sobrevida global (HR 0,72; IC95: 0,63-0,83, $p < 0,001$), controle locorregional (HR 0,79; IC95: 0,66-0,94, $p = 0,007$) e redução do risco de recidiva à distância (HR 0,63; IC95: 0,45-0,89, $p = 0,009$). Consequentemente ao se indicar quimioterapia de indução o esquema triplo TPF (docetaxel 75 mg/m² D1, cisplatina 75 mg/m² D1 e 5-FU 750 mg/m² D1 a D5) é preferencial.

Porém não está comprovada até o momento a superioridade da estratégia de quimioterapia de indução sobre o tratamento padrão de Quimiorradioterapia concomitante. Pelo menos 2 estudos prospectivos e randomizados, Decide³⁹ e Paradigm⁴⁰, 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 tem críticas metodológicas. O estudo mais recente que analisou estas estratégias⁴¹, ainda não publicado, analisou 415 pacientes com um desenho 2:2 comparando quimioterapia de indução seguida de tratamento local versus tratamento local inicial (desfecho primário: sobrevida global) e quimiorradioterapia versus biorradioterapia (desfecho primário: toxicidade). A quimioterapia de indução demonstrou melhor taxa de resposta completa radiológica (43,5 x 28%, $p = 0,002$), sobrevida livre de progressão (29,7 x 18,5 meses, $p = 0,015$) e sobrevida global (53,7 x 30,3 meses, $p = 0,025$), numa população composta em sua maioria por pacientes com doença localmente muito avançada (irressecáveis; mais de 40% T4; mais de 70% N2 ou N3). Após quimioterapia de indução não se recomenda uso de cisplatina em altas doses concomitante a radioterapia, pelo risco de complicações e toxicidade significativa, sendo indicado carboplatina semanal³⁵, cetuximabe^{41,42} ou cisplatina⁴² semanal .

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 radioterapia e quimioterapia, 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:
 - Esvaziamento cervical programado após o término da radioterapia.
 - Se disponibilidade de PET-CT: realização do mesmo entre 9 e 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 – indicado esvaziamento cervical terapêutico.⁴³ (NE1 GRA)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;123(2):149.
2. 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;27(11):990.
3. Mazziotti S, Ascenti G, Scribano E, Mileto A, Racchiusa S, Visalli C, Salamone I, Vinci S, Blandino A. CT-MR integrated diagnostic imaging of the oral cavity: neoplastic disease. Radiol Med. 2013 Feb;118(1):123-39.
4. 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.
5. Johnson JT, Branstetter BF 4th. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. Laryngoscope. 2014 Apr;124(4):913-5.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (Acessado em 15 de maio de 2016).
7. Robertson AG, Soutar DS, Paul J, Webster M, Leonard AG, Moore KP, McManners J, Yosef HM, Canney P, Errington RD, Hammersley N, Singh R, Vaughan D. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumors. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1998;10(3):155-60.
8. 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.
9. Mazerun J, Ardiet J, 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; p. 150-6.
10. Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EE, Portugal LD, Blair E, Haraf DJ, Salama J, Vokes EE. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. Laryngoscope. 2010;120(1):93.
11. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, Locati L, Scaramellini G, Fallai C, Licitra L. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):462-6.

12. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN Jr, Sun J, Zhu HG, Tu WY, Li J, Cai YL, Wang LZ, Fan XD, Wang ZH, Hu YJ, Ji T, Yang WJ, Ye WM, Li J, He Y, Wang YA, Xu LQ, Wang BS, Kies MS, Lee JJ, Myers JN, Zhang ZY. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):744-51.
13. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, Quattrone P, Valagussa P, Bonadonna G, Molinari R, Cantù G. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):327.
14. Unger K, Riaz N, Chen A, Lee N. Oral Cavity Cancers. In Lee N, Lu J. *Target Volume Delineation and Field Setup*. New York: Springer; 2013. p. 35-44
15. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12:197.
16. Yeh DH, Tam S, Fung K, MacNeil SD, Yoo J, Winquist E, Palma DA, Nichols AC. 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.)
17. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12:197.
18. Lim YC, Koo BS, Lee JS, et al. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 2006; 116:1148.
19. Vartanian JG, Pontes E, Agra IM, Campos OD, Gonçalves-Filho J, Carvalho AL, Kowalski LP. 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
20. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS 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
21. Tupchong L, Scott C, Blitzer P, Marcial V, Lowry L, Jacobs J, 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; p. 21-8.
22. Bernier J, Cooper J, Pajak T, 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; p. 843-50.

23. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; p. 1945-52.
24. Ang KK, Trotti A, Brown BW, 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; 51:571-8.
25. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. 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; 39:137-48.
26. Pignon JP, 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.
27. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, 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;11:21-8
28. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Athanassiou E, Tzitzikas J, Ciuleanu T, Nikolaou A, Pantelakos P, Zaraboukas T, Zamboglou N, Daniilidis J, Ghilezan N. *Med Oncol.* 2004;21(2):95-107. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study.
29. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. 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
30. 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
31. Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun RJ, Martin M, Malaurie E, Favre V, Housset M, Durdux C, Journal C, Calais G, Huet J, Pillet G, Hennequin C, Haddad E, Diana C, Blaska-Jaulerry B, HeNEy-Amar M, Géhanno P, Baillet F, Mazon JJ. 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
32. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. 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.

33. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, Bonetti A, Campostrini F, Gardani G, Ardizzoia A, Dondi D, Guaraldi M, Cavallo R, Tomio L, Gava A; Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. 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.
34. Vermorker JB, Remenar E, van Herper C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1695-704.
35. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-15.
36. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoreadiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 216-25.
37. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial in induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498-506, 2009.
38. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. 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; 31: 2854-60.
39. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, 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; 32: 2735-43.
40. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, 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; 14: 257-64.
41. Ghi M. 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). *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s): suppl abstract 6004.
42. Hitt R, Mesia R, Grau JJ 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 (LAUHCN). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 6001)
43. Mehana H, wong WL, McConkey CC et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer *N Engl J Med* 2016; 374:1444-1454

CÂNCER DE NASOFARINGE



ESTADIAMENTO

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado à nasofaringe com ou sem extensão para orofaringe, fossa nasal, mas sem extensão parafaríngea*
T2	Tumor com extensão parafaríngea*
T3	Tumor que invade estruturas ósseas do crânio e/ou seios paranasais
T4	Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita ou espaço mastigador

Nota: * a extensão parafaríngea indica infiltração posterolateral do tumor além da fáscia faringobasilar.

ESTADIAMENTO

Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase cervical unilateral, com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da fossa supraclavicular ou linfonodo(s) retrofaringeo(s), unilateral ou bilateral, com menos de 6 cm em sua maior dimensão
N2	Metástases em linfonodos cervicais bilaterais, com 6 cm ou menos em sua maior dimensão, acima da fossa supraclavicular
N3	Metástase em linfonodo(s) com mais de 6 cm em sua maior dimensão ou em fossa supraclavicular
N3a	Linfonodo(s) com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N3b	Linfonodo(s) na fossa supraclavicular

Nota: os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

ESTADIAMENTO

Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

ESTADIAMENTO TNM

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
Estádio III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Estádio IVA	T4	N0-2	M0
Estádio IVB	Tqq	N3	M0
Estádio IVC	Tqq	Nqq	M1

Exames recomendados para estadiamento

Fibronasolaringscopia

TC ou RNM de face e pescoço

Rx ou TC de tórax

Pacientes com linfonodos comprometidos:
cintilografia óssea e ultrassom (ou TC)
abdominal. PET CT, se disponível, substitui
os exames anteriores.

Doença inicial (estadiamento I)

Estádio I: radioterapia exclusiva. (NE1A)

CONSIDERAÇÃO

Em tumores iniciais (estádio I), observa-se taxas de SG ao redor de 90% em 5 anos com RT isolada (13). A irradiação deve dirigir-se ao tumor primário e, mesmo nos tumores iniciais NO, também às cadeias de drenagem, níveis II, III e Va. Níveis IV e Vb podem ser poupados, na ausência de gânglios comprometidos.¹

Doença localmente avançada (estadiamento II, III e IV)

Radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina 100 mg/m^2 nos dias 1, 22 e 43, (NE1A) seguida ou não por quimioterapia adjuvante com três ciclos adjuvantes de cisplatina (80 mg/m^2 D1) associada à fluorouracil em infusão contínua (1.000 mg/m^2 EV D1 a D4), a cada 4 semanas. (NE1B)

Quimioterapia neoadjuvante (docetaxel 75 mg/m^2 + cisplatina 75 mg/m^2 a cada 21 dias x 2) ou TPF (docetaxel 75 mg/m^2 no D1, cisplatina 75 mg/m^2 no D1 e 5-fluorouracil 750 mg/m^2 D1 a D5) - seguida de radioterapia. (NE2C)

CONSIDERAÇÕES

Em nova publicação da metanálise MAC-NPC² comprovou-se o maior benefício da associação de quimio e radioterapia concomitante em relação a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, redução de recidiva locoregional e a distância. A adição de quimioterapia adjuvante posteriormente a quimio e radioterapia concomitante apresentou benefício superior no teste de interação do momento da quimioterapia: hazard ratio (HR) quimio-radioterapia concomitante seguida de quimioterapia adjuvante foi de 0,65 (0,56–0,76) quimio-radioterapia concomitante 0,79 (0,68–0,92), quimioterapia de indução (HR 0,96 [0,80– 1,16]) e quimioterapia adjuvante isolado (HR 0,93 [0,70–1,24]). Porém devido a toxicidade associada ao esquema adjuvante e dados de estudo randomizado³ questionando seu benefício – importante individualizar sua indicação.

Os estudos de quimioterapia de indução na nasofaringe – teoricamente mais factível do que a quimioterapia adjuvante – são inconclusivos e não demonstraram até o momento, ganho na sobrevida global. Portanto, essa estratégia de tratamento permanece como investigacional.^{4,5,6}

A técnica de radioterapia indicada, dada a potencial diminuição de xerostomia a médio prazo, é a IMRT, apesar do aumento da fadiga observado nestes pacientes, possivelmente associado à maior dose total absorvida pelo paciente, quando comparada a radioterapia conformacional.⁷ A dose de RT deve ser de pelo menos 70 Gy no tumor macroscópico e de 50 a 60 Gy em áreas de alto risco de acometimento subclínico.^{8,9}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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; p. 1397-402.
2. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645-55.
3. Chen L, Hu CS, Chen XZ, 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;13(2):163-71.
4. Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016; 387: 1012-24
5. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(2):242-9
6. Daoud J, Aupe'rin A, Tao YG, et al. A randomized trial of concomitant cisplatin induction TPF in locally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Radiother Oncol* 2015;114(Suppl 1) [abstract: OC-004].
7. Lee A, Sze W, Au J, Leung S, Leung T, Chua D, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; p. 1107-16.
8. 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; p. 1397-402.
9. Chan A, Grégoire V, Lefebvre J, Licitra L, Hui E, Leung S, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2012; p. vii 83-5.