

CABEÇA E PESCOÇO: Doença recorrente e metastática

AUTORES

Dr. Gilberto de Castro Junior
Dr. Guilherme Harada
Dr. Cheng Tzu Yen
Dr^a. Milena Perez Mak

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).

O termo câncer de cabeça e pescoço (CCP) 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, tireoide, paratireóides, órbita, base de crânio, ósseos e de partes moles.

Lista de abreviaturas

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



Estadiamento¹

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



Exames para estadiamento

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

Tratamento

Doença recorrente ou recidivada

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

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



Considerações e bases científicas para recomendações

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

Doença metastática

1^a linha

Pacientes ECOG 0 ou 1 (poliQT)

PD-L1 CPS > 1	
Pembrolizumabe monoterapia²	a cada 3 semanas
Pembrolizumabe 200 mg EV (NE I/FR A)	
Platina + 5-FU + Pembrolizumabe (NE I/FR A)²	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Pembrolizumabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1	

PD-L1 CPS 0

Platina + 5-FU + Cetuximabe (EXTREME) (NE I/FR A) ³	
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Cetuximabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4	
Cetuximabe 250mg/m ² (dose de ataque no C1: 400mg/m ²) EV D1	
Cisplatina + Docetaxel + Cetuximabe (TPEx) (NE I/FR A) ⁴	
Cisplatina 75mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, por 4 ciclos (com suporte de G-CSF); após, manter Cetuximabe isolado com dose de 500mg/m ² a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade limitante
Docetaxel 75mg/m ² EV D1	
Cetuximabe 250mg/m ² EV D1	
Platina + 5-FU + Pembrolizumabe (NE I/FR A) ²	
Cisplatina 100mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1);	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Pembrolizumabe isolado até progressão ou toxicidade limitante.
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4;	
Pembrolizumabe 200 mg EV D1;	

Esquemas ativos (NE I/FR A)⁵

Platina + Paclitaxel	
Cisplatina 75mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	A cada 3 semanas
Paclitaxel 175mg/m ² EV D1	
Platina + 5-FU	
Cisplatina 75mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1)	A cada 3 semanas
5-FU 1.000mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4;	

Pacientes ECOG 2

QT com agente único ou cuidados de suporte (NE II/FR B)⁶.

Pacientes ECOG > 2

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



Considerações e bases científicas pra recomendações

O Estudo KEYNOTE-481 investigou pembrolizumabe isoladamente ou em combinação com QT (5-FU + Carboplatina ou Cisplatina) no cenário do CEC de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe, metastático ou recidivado localmente sem possibilidade de resgate com cirurgia ou RT. Este estudo teve a participação de diversos centros de pesquisa brasileiros. O braço controle foi a combinação de cetuximabe associado a quimioterapia (5-FU + Carboplatina ou Cisplatina, o esquema do estudo EXTREME)³.

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

A associação de QT + cetuximabe é baseada no estudo EXTREME³, que foi um estudo fase 3 que incluiu 442 pacientes com doença recorrente ou metastática, o braço de cisplatina, 5-FU e cetuximabe apresentou benefício em SG quando comparado ao braço sem cetuximabe (10,1 *versus* 7,4 meses, respectivamente). Em 2019, foi apresentado na ASCO o estudo TPEx, em que 539 pacientes foram randomizados para cisplatina 75mg/m², docetaxel 75mg/m² e cetuximabe 250mg/m² a cada 3 semanas por 4 ciclos (com suporte de G-CSF), seguido por cetuximabe 500mg/m² a cada 2 semanas, ou o braço controle com o esquema do estudo EXTREME. A SG não mostrou diferença estatisticamente significativa, com a mediana do braço experimental de 14,5 meses *versus* 13,4 meses no braço EXTREME (HR 0,87; IC 95% 0,71-1,05; $p=0,15$)⁴.

2ª linha

Pacientes ECOG 0 ou 1

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

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

Pacientes que utilizaram imunoterapia isolada em 1ª linha

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

Outros agentes ativos em pacientes de ECOG 0 a 2

Metotrexato 40mg/m ² EV D1 semanalmente (NE I/FR A) ⁷
Docetaxel 40mg/m ² EV D1 semanalmente ⁶
Paclitaxel 90mg /m ² EV D1 semanalmente
Cetuximabe 250mg/m ² (dose de ataque no C1: 400mg/m ²) EV D1 semanalmente (NE II/FR B) ⁸

Pacientes ECOG > 2

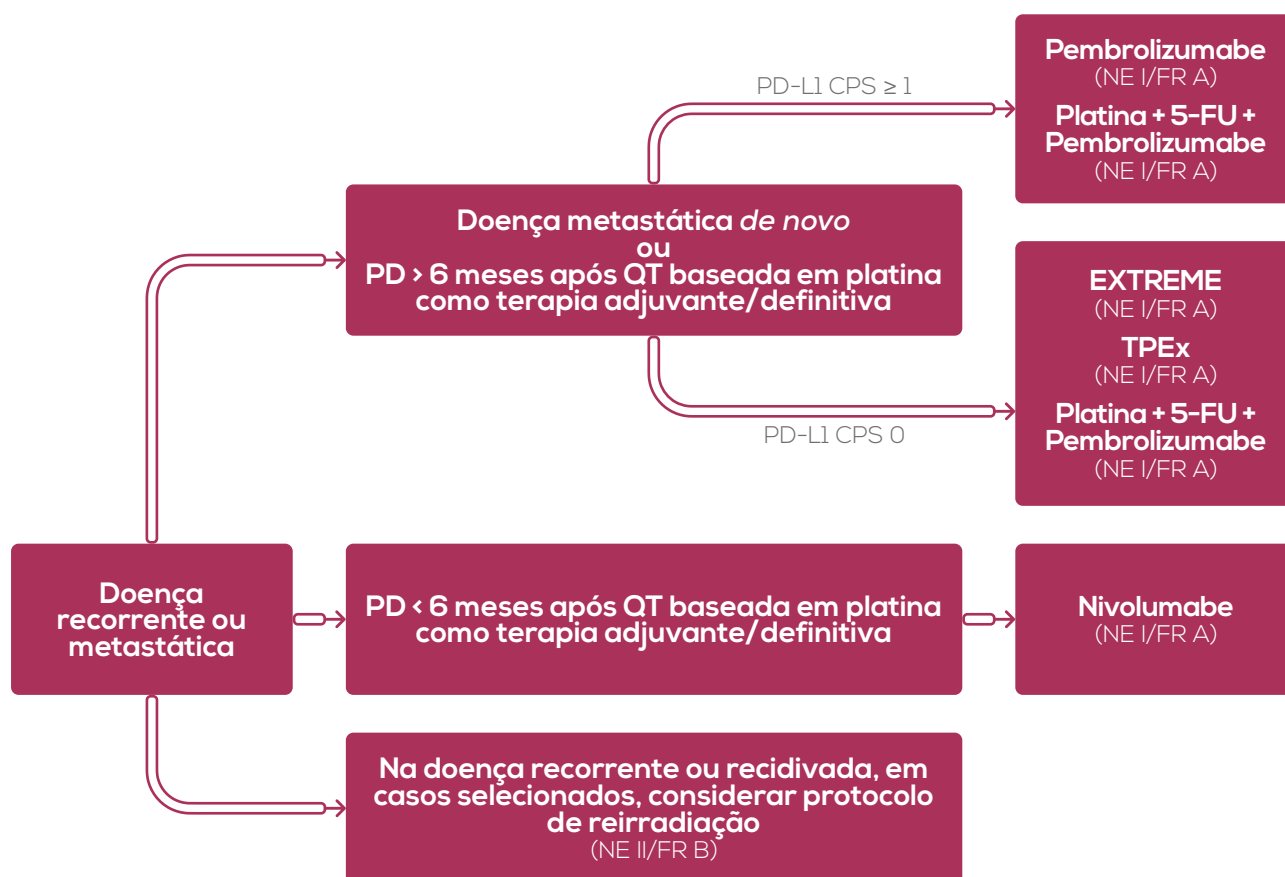
Cuidados de suporte, sem QT.

Considerações e bases científicas pra recomendações

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

Tratamento de linhas subsequentes à base de QT citotóxica sem dados robustos que comparem e comprovem superioridade de um tratamento sobre outro. Agentes únicos podem ser considerados. Porém, considera-se metotrexato semanal o tratamento de escolha⁷ dada menor toxicidade, enquanto cetuximabe pode ser alternativa aceitável⁸.

Fluxograma para tratamento da doença recorrente ou metastática



Referências

1. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R-J, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 1;26(34):5518–23.
2. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 23;394(10212):1915–28.
3. Vermorkeñ JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
4. Guigay J, Fayette J, Mesia R, Lafond C, Saada-Bouzzid E, Geoffrois L, et al. TPExtreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):6002–6002.
5. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3562–7.
6. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2004 Sep;40(14):2071–6.
7. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992 Aug;10(8):1245–51.
8. Vermorkeñ JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2171–7.
9. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856–67.