

Cabeça e pescoço: doença recorrente metastática

20
24



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de cabeça e pescoço: doença recorrente metastática. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Cabeça e Pescoço SBOC

Dr. Gilberto de Castro Júnior
Dra. Aline Lauda Freitas Chaves
Dra. Milena Perez Mak
Dr. Pedro Rafael Martins de Marchi
Dr. Thiago Bueno de Oliveira
Dr. Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Colaboração

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço (GBCP)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Cabeça e pescoço: doença recorrente metastática" DATA DE PUBLICAÇÃO 24/04/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Santa Catarina de Alexandria" de Rafael Sanzio, 1508) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

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

Estadiamento¹

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

VERSÃO NÃO VIGENTE



Exames para estadiamento

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

VERSÃO NÃO VIGENTE

Tratamento

Doença recorrente ou recidivada (exceto nasofaringe)

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

- QT paliativa conforme esquemas de 1ª e 2ª linha **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Em casos muito bem selecionados, considerar protocolo de re-irradiação **NE MODERADO/FR FRACA** .



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-irradiação.¹

Doença metastática (exceto nasofaringe)

1ª linha

Pacientes ECOG 0 ou 1 (poliQT):

PD-L1 CPS ≥ 1	
Pembrolizumabe monoterapia NE ALTO/FR FORTE ² - Pembrolizumabe 200 mg EV D1	a cada 3 semanas
Platina + 5-FU + Pembrolizumabe NE ALTO/FR FORTE ² - Cisplatina 100 mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1) - 5-FU 1.000 mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4 - Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Pembrolizumabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Carboplatina + Paclitaxel + Pembrolizumabe NE ALTO/FR FORTE ³ - Carboplatina AUC 5 EV D1 - Paclitaxel 175 mg/m ² EV D1 (ou Paclitaxel 100 mg/m ² EV D1 e D8) - Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; manter Pembrolizumabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
PD-L1 CPS 0	
Platina + 5-FU + Cetuximabe (Extreme) NE ALTO/FR FORTE ⁴ - Cisplatina 100 mg/m ² EV D1 (ou Carboplatina AUC 5 EV D1) - 5-FU 1.000 mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4 - Cetuximabe 250 mg/m ² (dose de ataque no C1: 400 mg/m ²) EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos; após, manter Cetuximabe isolado até progressão ou toxicidade limitante
Cisplatina + Docetaxel + Cetuximabe (TPEx) NE ALTO/FR FORTE ⁵ - Cisplatina 75 mg/m ² EV D1 - Docetaxel 75 mg/m ² EV D1 - Cetuximabe 250 mg/m ² EV D1 (dose de ataque no C1: 400 mg/m ²)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos (com suporte de G-CSF); após, manter Cetuximabe isolado com dose de 500 mg/m ² a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade limitante

Esquemas alternativos (em caso de indisponibilidade de cetuximabe e pembrolizumabe)⁷

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

Pacientes ECOG 2:

QT com agente único ou cuidados de suporte NE MODERADO/FR FORTE.

Pacientes ECOG > 2:

Cuidados de suporte, sem QT NE MUITO BAIXO/FR FORTE.



Considerações e bases científicas pra recomendações

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

O estudo foi positivo e demonstrou ganho de SG na comparação de pembrolizumabe monoterapia (200 mg 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%.⁴

Análise não-planejada apresentada na AACR demonstrou que pacientes com CPS menor que 1 não tiveram benefício de pembrolizumabe isolado e nem na inclusão junto à QT. Para este subgrupo de pacientes com CPS<1 indicamos tratamento com TPEX ou Extreme.⁶

A associação de QT + cetuximabe é baseada no estudo Extreme,⁴ que foi um estudo fase 3 que incluiu 442 pacientes com doença recorrente ou metastática, o braço de cisplatina, 5-FU e cetuximabe apresentou benefício em SG quando comparado ao braço sem cetuximabe (10,1 *versus* 7,4 meses, respectivamente). Recentemente, foi publicado o estudo de fase II

(TPEx) em que 539 pacientes foram randomizados para cisplatina 75 mg/m², docetaxel 75 mg/m² e cetuximabe 250 mg/m² a cada 3 semanas por 4 ciclos (com suporte de G-CSF), seguido por cetuximabe 500 mg/m² a cada 2 semanas, ou o braço controle com o esquema do estudo Extreme. A SG não mostrou diferença estatisticamente significativa, com a mediana do braço experimental de 14,5 meses *versus* 13,4 meses no braço Extreme (HR 0,89 IC 95% 0,74-1,08; p=0,23).⁵

O estudo fase IV (Keynote-B10) analisou pembrolizumabe com esquema de carboplatina e paclitaxel e demonstrou eficácia semelhante ao estudo Keynote-048 com toxicidade manejável, principalmente neutropenia e anemia.³

2ª linha

Pacientes ECOG 0 ou 1:

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

Nivolumabe NE ALTO/FR FORTE ⁸	
Nivolumabe 240 mg EV D1	A cada 2 semanas
Nivolumabe 480 mg EV D1	A cada 4 semanas
Nivolumabe 3 mg/kg EV D1	A cada 2 semanas

Pacientes que utilizaram imunoterapia isolada em 1ª linha:

Platina + 5-FU + Cetuximabe NE MODERADO/FR FORTE ⁴		
Cisplatina 100 mg/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 1.000 mg/m ² /24h EV (bomba de infusão contínua) D1 a D4		
Cetuximabe 250 mg/m ² (dose de ataque no C1: 400 mg/m ²) EV D1		
Cisplatina + Docetaxel + Cetuximabe NE MODERADO/FR FORTE ⁷		
Cisplatina 75 mg/m ² EV D1		A cada 3 semanas, por 4 ciclos (com suporte de G-CSF); após, manter Cetuximabe isolado com dose de 500 mg/m ² a cada 2 semanas até progressão ou toxicidade limitante
Docetaxel 75 mg/m ² EV D1		
Cetuximabe 250 mg/m ² EV D1 (dose de ataque no C1: 400 mg/m ²)		

Outros agentes ativos em pacientes de ECOG 0 a 2:

Metotrexato 40 mg/m ² EV D1 semanalmente NE BAIXO/FR FRACA ⁹
Docetaxel 40 mg/m ² EV D1 semanalmente NE BAIXO/FR FRACA ¹⁰
Paclitaxel 90 mg /m ² EV D1 semanalmente NE BAIXO/FR FRACA
Cetuximabe 250 mg/m ² (dose de ataque no C1: 400 mg/m ²) EV D1 semanalmente NE BAIXO/FR FRACA ¹¹
Metorexato oral 15 mg/m ² VO D1 semanalmente + Celecoxibe 200 mg VO 2x/dia NE BAIXO/FR FRACA ¹²

Pacientes ECOG > 2:

Cuidados de suporte, sem QT.

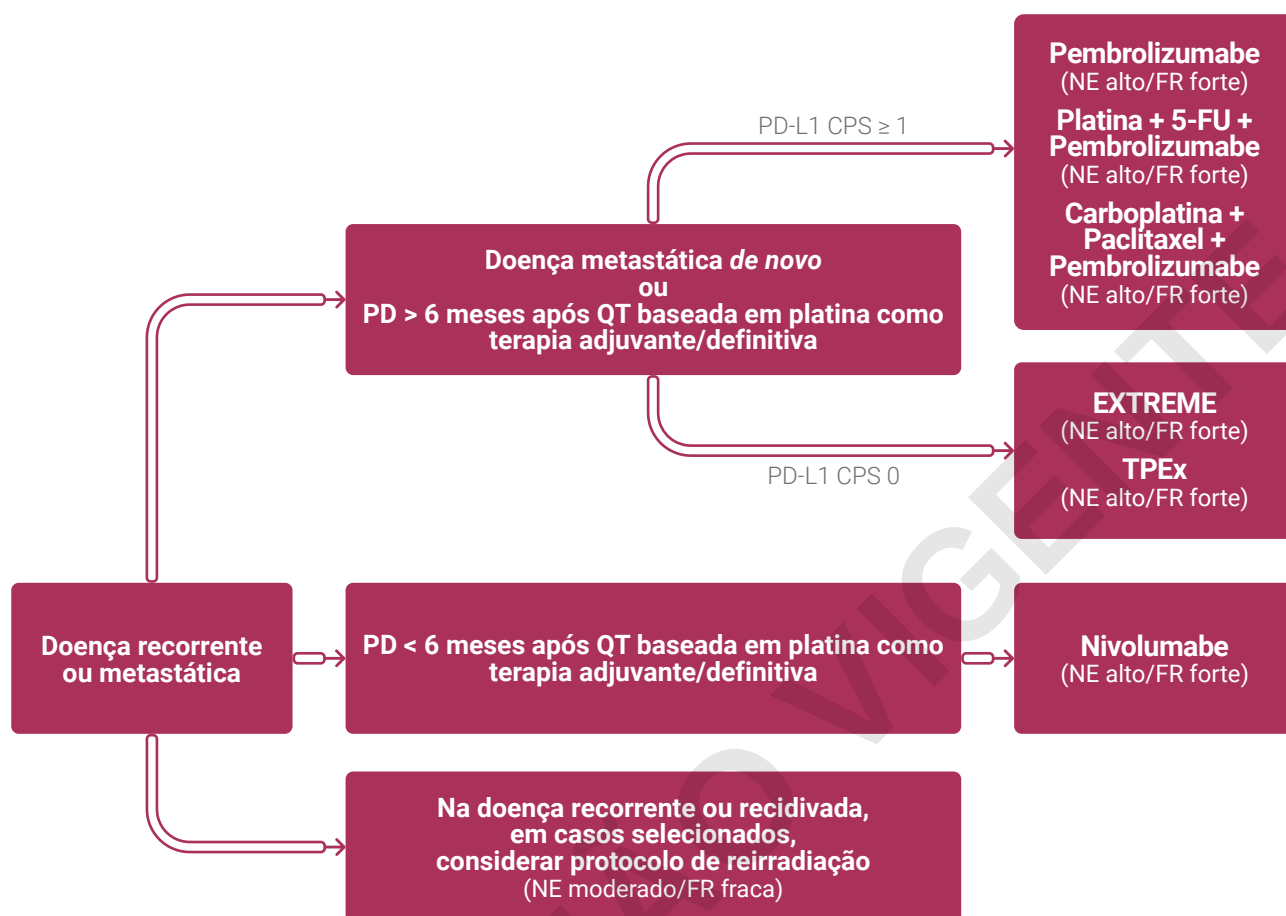


Considerações e bases científicas pra recomendações

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 positivo.¹⁰

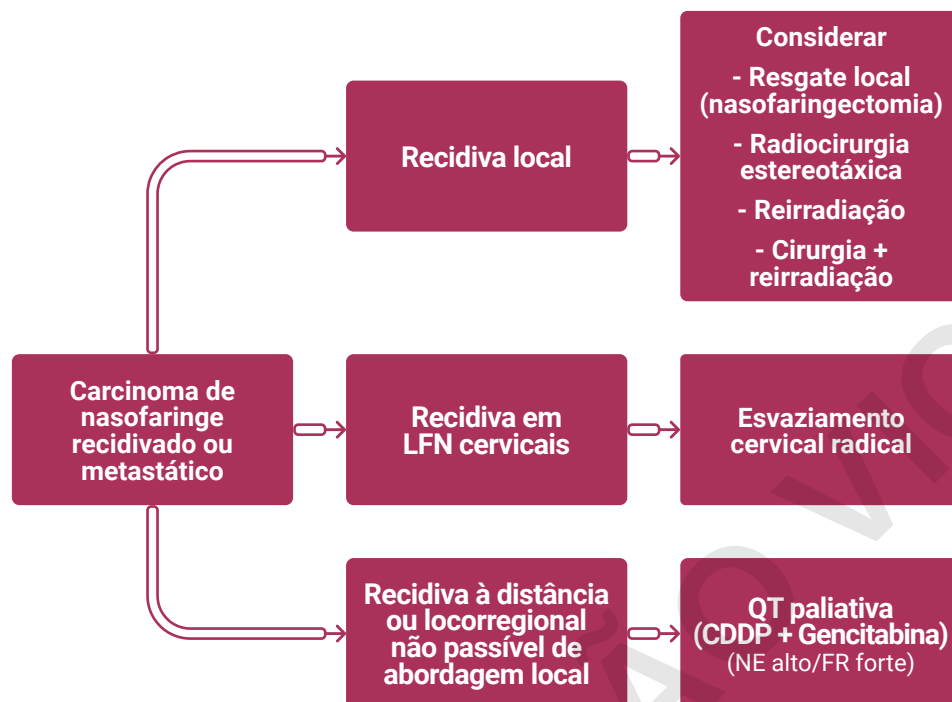
Tratamento de linhas subsequentes à base de QT citotóxica sem dados robustos que comparem e comprovem superioridade de um tratamento sobre outro. Agentes únicos podem ser considerados. Porém, considera-se metotrexato semanal o tratamento de escolha⁷ dada menor toxicidade, enquanto cetuximabe pode ser alternativa aceitável.¹⁰

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



Carcinoma de nasofaringe recidivado ou metastático

Tratamento do carcinoma de nasofaringe recidivado ou metastático



Considerações e bases científicas pra recomendações

O carcinoma de nasofaringe é um tumor quimiossensível com taxas de resposta em torno de 80%. Zhang L et al randomizaram 362 pacientes para gencitabina (1.000 mg/m² EV D1 e D8) e cisplatina (80 mg/m² EV D1) ou 5-FU (4.000 mg/m² EV em infusão contínua endovenosa em 96 h) e cisplatina (80 mg/m² EV D1) a cada 3 semanas por até 6 ciclos. Com objetivo primário de SLP, o estudo demonstrou um ganho no grupo da combinação com gencitabina (mediana de 7 meses *versus* 5,6 meses; HR 0,55; IC 95% 0,44-0,68). Na análise preliminar de SG, o estudo também sugere um ganho nos pacientes que utilizaram gencitabina (mediana de 29,1 *versus* 20,9 meses; HR=0.62, IC 0,45-0,84) [NE ALTO/FR FORTE](#).¹³

Recentemente, dois estudos fase III randomizados mostraram um aumento na SLP quando a imunoterapia anti-PD-1 (camrelizumabe ou toripalimabe) foi adicionada ao tratamento de 1ª linha com cisplatina e gencitabina seguida de imunoterapia de manutenção (camrelizumabe ou toripalimabe).^{14,15} O estudo associado toripalimabe foi atualizado na ASCO 2023 demonstrando ganho em SG.¹⁶ Porém, essas drogas não estão disponíveis no Brasil até o momento [NE ALTO/FR FORTE](#).

Rationale-309 é um estudo de fase 3 que randomizou 263 pacientes com doença recidivada ou metastática, virgens de tratamento para tislelizumabe ou placebo associado a QT por 4-6 ciclos, seguido de tislelizumabe ou placebo de manutenção. A análise interina demonstrou aumento SLP a favor do braço do estudo (HR 0,52; IC 95% 0,38-0,73; $p < 0,0001$). O perfil de segurança foi semelhante entre os braços. Não há dados maduros de sobrevida global.¹⁷

Recentemente, estudo randomizado fase III demonstrou ganho de SLP no uso de capecitabina de manutenção (1.000 mg/m² 12/12 h por 14 dias a cada 3 semanas) após tratamento de 1ª linha quando comparado com melhor cuidado suportivo [NE MODERADO/FR FRACA](#).¹⁸

A combinação de três drogas é superior, em termos de taxa de resposta, ao uso de duas drogas, mas aumenta significativamente a toxicidade. Não há um protocolo de tratamento padrão de 2ª linha. Para os pacientes que já receberam QT em 1ª linha com cisplatina, podem ser usados docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, ifosfamida, doxorubicina, irinotecano ou oxaliplatina, em monoterapia ou combinação. Poliquimioterapia tem maior taxa de resposta (em torno de 64%) que monoquimioterapia (em torno de 24%). Não há indicações de terapia alvo fora de estudos clínicos [NE MODERADO/FR FRACA](#).¹⁹

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. Dzienis MR, Cundom JE, Fuentes CR, Hansen AR, Nordlinger MJ, Pastor AV, et al. 6510 – Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Phase VI KEYNOTE-B10 study. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.
4. Vermorken 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.
5. Guigay, J., Aupérin, A., Fayette, J., Saada-Bouzið, E., Lafond, C., Taberna, M., Geoffrois, L., et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021, 22(4), pp.463-475.
6. Burtneß B, Rischin D, Greil R, et al. LB-258 / 2 - Efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score <1, 1-19, and ≥20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. Session LBPO.CL02 – Late-Breaking Research: Clinical Research 2. LB-258.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

- 10.** 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.
- 11.** Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2171–7.
- 12.** Patil V, Noronha V, Dhumal SB, et al. Low-cost oral metronomic chemotherapy versus intravenous cisplatin in patients with recurrent, metastatic, inoperable head and neck carcinoma: an open-label, parallel-group, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Global Health*. 2020;8(9):E1213-22.
- 13.** Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 15 de outubro de 2016;388(10054):1883–92.
- 14.** Yang Y, Qu S, Li J, Hu C, Xu M, Li W, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2021;22(8):1162–74.
- 15.** Mai HQ, Chen QY, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med*. setembro de 2021;27(9):1536–43.
- 16.** Mai HQ, Chen QY, Chen DP, Hu C, Yang K, Wen J, et al. Final overall survival analysis of JUPITER-02: A phase 3 study of toripalimab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol*. 2023 Jun;41(16_suppl):6009–6009.
- 17.** Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*. 2023 Jun 12;41(6):1061-1072.e4.
- 18.** Liu GY, Li WZ, Wang DS, Liang H, Lv X, Ye YF, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs Best Supportive Care Alone on Progression-Free Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Who Had Received Induction Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1o de abril de 2022;8(4):553.
- 19.** Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. abril de 2021;32(4):452–65.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA