

# BMJ Best Practice

## Câncer laríngeo

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	20
<b>Tratamento</b>	<b>24</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Novidades	34
<b>Acompanhamento</b>	<b>36</b>
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	38
<b>Diretrizes</b>	<b>39</b>
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
<b>Recursos online</b>	<b>41</b>
<b>Referências</b>	<b>42</b>
<b>Imagens</b>	<b>49</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>53</b>

## Resumo

- ◇ Décima primeira forma de câncer mais comum e segunda malignidade mais comum do trato aerodigestivo superior em homens.
- ◇ Tabagismo e uso de bebidas alcoólicas são frequentemente associados ao desenvolvimento da doença.
- ◇ Rouquidão, disfonia, faringite, dificuldade de deglutição, otalgia irradiada, lesões nas pregas vocais na laringoscopia indireta e massa cervical/adenopatia que persistam por >3 semanas são sinais sentinelas que devem ser avaliados por um otorrinolaringologista.
- ◇ O tratamento é orientado pelo estágio tumor-nodo-metástase (TNM).
- ◇ As modalidades incluem ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.
- ◇ As metas da terapia são erradicar o câncer com preservação do órgão.
- ◇ A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.
- ◇ No geral a mortalidade não se alterou nos últimos 30 anos, mas a taxa de preservação do órgão melhorou significativamente.

## Definição

Na maioria das vezes, o câncer laríngeo refere-se a carcinoma de células escamosas da laringe. Outros tumores malignos da laringe (por exemplo, sarcoma, linfoma, tumores neuroendócrinos) são comparativamente extremamente raros. Esta doença consiste em tumores malignos com origem nas mucosas da supraglote, glote e subglote. Especificamente, a doença abrange as seguintes estruturas: a epiglote, as pregas vocais (falsas ou verdadeiras) e a área imediatamente abaixo das pregas vocais que se estende abaixo da glote.

## Epidemiologia

A American Cancer Society estima que 13,430 novos casos de câncer laríngeo serão diagnosticados nos EUA em 2016, ou 0.79% de todos os novos cânceres diagnosticados (excluindo câncer de pele de células escamosas e células basais e carcinoma in situ, exceto bexiga urinária).[4] Dados do Reino Unido e de Porto Rico sugerem que as taxas estão em declínio.[5] [6] Entretanto, a prevalência parece aumentar nos países da Europa central e oriental.[7] Dados da Dinamarca sugerem que a incidência do câncer aumenta com a redução da posição socioeconômica.[8]

Os cânceres laríngeos respondem por cerca de um quarto de todas as neoplasias de cabeça e pescoço, a maioria das quais afeta as pregas vocais verdadeiras (cordas vocais).[9] [10] Homens negros são afetados mais comumente que homens brancos.[11] A proporção homem-mulher de incidência é de aproximadamente 4:1.[11] Entretanto, em vários países, o número de mulheres que apresentam câncer laríngeo aumentou, presumivelmente porque o número de mulheres que fumam aumentou.[8] [12] [13] [14] As taxas de aberração cromossômica e expressão de locais frágeis eram mais elevadas em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço e em seus parentes de primeiro grau que em um grupo-controle.[15] Os riscos relativos de câncer laríngeo são de 1.38 para pessoas que consomem o equivalente a duas latas de 12 onças líquidas (350 mL) de cerveja por dia e de 3.95 para oito latas de 12 onças líquidas (350 mL) (intervalo de confiança [IC] de 95%).[16] O risco relativo de câncer laríngeo é >10 para fumantes que fumam há 40 anos ou mais e para aqueles que fumam 20 ou mais cigarros por dia. A combinação de consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo tem efeitos multiplicadores no risco de evoluir para câncer laríngeo. Conforme alguns estudos, os riscos relativos estimados variam de 8.0 a >100.[17] A incidência de neoplasias de cabeça e pescoço deve aumentar em cerca de 500 a 1000 casos por ano no Reino Unido em razão do aumento do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas em faixas etárias mais jovens.[18] O carcinoma de células escamosas é o tipo histológico mais comum de câncer laríngeo, cerca de 95% dos casos.[19] Malignidades menos comuns incluem sarcoma, linfoma, adenocarcinoma e carcinoma neuroendócrino.[3]

## Etiologia

Existem fortes evidências de que o risco de câncer laríngeo aumente com o aumento do uso de tabaco.[3] Foi demonstrado também que o consumo de bebidas alcoólicas constitui um fator independente de risco para o câncer laríngeo.[17] A combinação de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas pode ter um efeito multiplicador no risco de câncer laríngeo.[20] A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode ser mais prevalente em pessoas com câncer laríngeo, pois pode haver refluxo biliar alcalino em pacientes aclorídricos que foram submetidos a gastrectomia.[21] [22] Os pacientes podem ter uma história distante de radioterapia no pescoço, e vínculos genéticos são possíveis.[15] [23] [24] A displasia das pregas vocais também parece estar implicada no desenvolvimento do câncer laríngeo.

## Fisiopatologia

O câncer laríngeo surge do acúmulo progressivo de alterações genéticas que levam à seleção de uma população clonal de células transformadas.[25] As neoplasias de cabeça e pescoço (incluindo o câncer laríngeo) podem demandar mais alterações genéticas no seu desenvolvimento que outros tumores sólidos, o que explica, assim, o período frequentemente longo (20 a 25 anos) de latência após a exposição inicial à toxina.[26] A carcinogênese é induzida por danos, mutações e aduções do ácido desoxirribonucleico (DNA).[25] O carcinoma de células escamosas de laringe pode assemelhar-se a uma irregularidade da mucosa, eritroplasia ou leucoplasia. O papilomavírus humano (HPV) foi bem descrito na patogênese do câncer orofaríngeo, mas seu papel no câncer laríngeo ainda é controverso. Um pequeno subconjunto de cânceres laríngeos apresentou resultado positivo para marcadores de HPV, mas as implicações desse achado ainda são desconhecidas.[27]

## Classificação

### Estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC)[1]

#### Tumor primário (T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- Tis: carcinoma in situ.

#### Supraglote

- T1: tumor limitado a 1 sublocalização da supraglote com mobilidade normal das pregas vocais
- T2: o tumor invade a mucosa de >1 sublocalização adjacente à supraglote, glote ou região externa à supraglote (por exemplo, mucosa da base da língua, valécua, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe
- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do seguinte: área pós-cricoide, tecido pré-epiglótico, espaço paraglótico, e/ou córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através do córtex externo da cartilagem tireoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: Doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Glote

- T1: tumor limitado às pregas vocais (pode envolver comissura posterior ou anterior) com mobilidade normal
  - T1a: limitado a 1 prega vocal
  - T1b: envolve ambas as pregas vocais

- T2: o tumor se estende à supraglote e/ou glote, e/ou com mobilidade reduzida das pregas vocais
- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através do córtex externo da cartilagem tireoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, cartilagem cricoide, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Subglote

- T1: tumor limitado à subglote
- T2: o tumor estende-se às pregas vocais com mobilidade normal ou reduzida das pregas vocais
- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através da cartilagem tireoide ou cricoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Linfonodos regionais (N)

##### N Clínicos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e extensão extranodal (ENE)(-)
- N2
  - N2a: metástases em um único linfonodo ipsilateral  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2c: metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
- N3
  - N3a: metástase em um linfonodo  $>6$  cm na maior dimensão. e ENE(-)
  - N3b: metástase em qualquer um dos linfonodos com ENE(+) clinicamente evidente.

## N Patológicos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e extensão extranodal (ENE)(-)
- N2
  - N2a: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e ENE(+); ou metástase em um único linfonodo ipsilateral  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm em sua maior dimensão e ENE(-)
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2c: metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
- N3
  - N3a: metástase em um linfonodo  $>6$  cm na maior dimensão. e ENE(-)
  - N3b: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $>3$  cm em sua maior dimensão e ENE(+); ou vários linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, qualquer um com ENE(+); ou um único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE(+).

## Metástase à distância (M)

- cM0: ausência de metástases à distância (ou seja, fora da região da cabeça e do pescoço)
- cM1: metástases à distância presentes.
- pM1: metástases à distância, confirmadas microscopicamente.

Os seios piriformes e a mucosa pós-cricoide são considerados parte da hipofaringe e não estão incluídos neste tema.

**Estadiamento clínico[1]**

Estádio 0: Tis N0 M0

Estádio I: T1N0M0

Estádio II: T2N0M0

Estádio III: T3N0M0, T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0

Estádio IVA: T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0M0, T4aN1M0, T4aN2M0

Estádio IVB: qualquer T N3M0, T4b qualquer N M0

Estádio IVC: qualquer T, qualquer N M1



## Prevenção primária

Abandono do hábito de fumar e evitar bebidas alcoólicas são medidas essenciais na prevenção primária de câncer laríngeo. Além disso, existem dados limitados para dar suporte a declarações de que o tratamento profilático da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com o uso de inibidores da bomba de prótons evite câncer laríngeo.[33]

## Rastreamento

Em razão da baixa incidência de câncer laríngeo, nenhum teste de rastreamento mostrou ser eficaz.

## Prevenção secundária

Pacientes com 1 malignidade da cabeça e pescoço têm risco maior de desenvolver outra, particularmente quando continuam a fumar. Não há profilaxia efetiva para câncer laríngeo, mas muitos estudos examinaram a prevenção da malignidade subsequente do trato aerodigestivo superior e de recorrência de câncer após cessação do tabagismo.

Uma terapia combinada com um derivado de vitamina E, vitamina A e interferona pode prevenir efetivamente a recorrência de tumores e novos tumores primários do trato aerodigestivo superior em pacientes com doença avançada.[81] Investigações adicionais com estudos randomizados e controlados são necessárias. Ensaio clínico indicam que derivados de vitamina A em doses elevadas atuam como agentes antitumorais.[82] Um ensaio que examinou doses mais baixas de isotretinoína em humanos não diminuiu a taxa de um novo tumor primário, morte ou doença relacionada ao tabagismo.[83] Extratos de chá verde e inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) diminuem a progressão do tumor in vitro e em modelos animais.[66] [84]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 57 anos apresenta história de 6 meses de rouquidão. Ele tem diagnóstico de doença reativa das vias aéreas e é tratado para asma. Na semana anterior, o paciente notou dificuldade progressiva para respirar. O paciente também apresenta otalgia, disfagia, odinofagia (deglutição dolorosa) e perda de peso de 9 kg. Ele tem história de 80 maços-ano de tabaco e bebe 8 cervejas por dia. Ao exame físico, a cavidade oral e a orofaringe estão dentro dos limites normais. O exame do pescoço demonstra massa firme e fixa à direita. O exame dos nervos cranianos é normal. Presença de estridor bifásico leve em inspiração e expiração profundas, mas o paciente não tem dificuldade para respirar em repouso, e o murmúrio vesicular é claro. Uma laringoscopia com fibra óptica flexível revela massa ulcerativa necrótica envolvendo as pregas vocais verdadeiras e falsas à direita, bem como a extensão para a epiglote e para as pregas ariepiglóticas. A prega vocal verdadeira à direita está imóvel. As vias aéreas da região glótica estão parcialmente obstruídas.

### Caso clínico #2

Um homem de 45 anos apresenta história de 3 meses de faringite e massa cervical à esquerda, indolor, de aumento progressivo. Dois ciclos de antibióticos e uma tentativa terapêutica com corticosteroide não eliminaram a faringite e a massa. Ele também relata disfagia com sólidos e agravamento da odinofagia (deglutição dolorosa), além de perda de peso de 7 kg nos últimos 2 meses. Sua história médica pregressa é significativa para hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ambas bem controladas com medicamentos. Ele tem história de tabagismo de 50 maços-ano. O exame físico encontra uma massa firme, móvel e insensível à palpação, de 2 cm, anterior ao músculo esternocleidomastóideo na cadeia de linfonodos da região cervical mediana esquerda do paciente. Ausência de eritema ou induração sobrejacente. No exame, a cavidade oral e a orofaringe estão normais, assim como os nervos cranianos. O murmúrio vesicular é claro, sem estridor ou estertor. Uma laringoscopia com fibra óptica flexível revela epiglote espessada com massa ulcerativa e necrótica na sua superfície laríngea que se estende envolvendo as pregas ariepiglóticas e as pregas vocais verdadeiras e falsas à esquerda. As pregas vocais verdadeiras são bilateralmente móveis e parecem normais.

### Outras apresentações

O câncer subglótico é raro e manifesta-se como uma dificuldade progressiva para respirar. Muitos desses pacientes podem ser erroneamente diagnosticados como portadores de asma, mas o teste da função pulmonar mostra um padrão consistente com obstrução das vias aéreas superiores. Alguns pacientes, cerca de 10% a 15%, se apresentam com metástases à distância. Os locais mais comuns de metástases são os pulmões, o fígado e o sistema esquelético.[2] Pacientes com câncer laríngeo têm risco elevado de uma nova malignidade primária, mais comumente nos pulmões. Pacientes imunocomprometidos podem apresentar tumores agressivos na ausência de histórias significativas de tabaco ou bebidas alcoólicas. O número de mulheres com câncer laríngeo tem aumentado porque o número de mulheres que fumam aumentou.[3]

Os pacientes podem apresentar alteração vocal quando a lesão começa nas pregas vocais, ou podem não apresentar sintomas, caso a lesão comece na epiglote ou nas cartilagens aritenoides. À medida que

o tumor cresce, ele pode ulcerar ou necrosar. As alterações vocais geralmente são evidentes em tumores das pregas vocais verdadeiras. Os pacientes sentem dor e sofrem hemoptise. Disfagia e odinofagia (deglutição dolorosa) são mais comuns em tumores que envolvem a laringe supraglótica (por exemplo, a epiglote), mas também ocorrem com tumores nas pregas vocais. Com disfagia grave, os pacientes podem se apresentar com pneumonia por aspiração. Se não tratado, o tumor causará desvio e obstrução das vias aéreas. Isso ocorre em alguns dias, não apenas horas, e os pacientes geralmente apresentam uma dispneia insidiosa que se torna intolerável. Estridor e disфонia são comuns. Os pacientes também podem apresentar desconforto respiratório extremo, que requer intervenção imediata para proteger as vias aéreas. Massas cervicais (metástases nos linfonodos cervicais) e perda de peso são achados típicos de doença avançada.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma história focada e o exame físico podem identificar a malignidade laríngea em pacientes com rouquidão, faringite, disfagia, odinofagia (deglutição dolorosa), otalgia e massa cervical. Embora as evidências sejam menos marcadas que para outras malignidades, o atraso no diagnóstico aumenta moderadamente o risco de mortalidade por neoplasias da cabeça e pescoço.<sup>[34]</sup>

### História

Fortes fatores de risco para câncer laríngeo incluem tabagismo e uso de bebidas alcoólicas, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e refluxo biliar, radioterapia prévia no pescoço, história de displasia das pregas vocais e história familiar de câncer laríngeo. Os pacientes frequentemente se apresentam com um início insidioso de rouquidão, faringite, disfagia, odinofagia (deglutição dolorosa), otalgia e massa cervical. A maioria dos casos de carcinoma laríngeo é em homens >40 anos de idade, com predileção em homens negros. Quase sempre existe uma história de uso atual ou prévio de tabaco e álcool. Uma história de lesões pré-malignas, como displasia das pregas vocais, aumenta a suspeita de uma lesão laríngea maligna. Exposição prévia a amianto, Agente Laranja ou vírus do papiloma humano (HPV), bem como história de imunocomprometimento ou papilomatose respiratória, também representam risco leve para câncer laríngeo. Uma laringite crônica que dure >3 semanas deve ser encaminhada a um especialista.

Pacientes com câncer laríngeo que envolva as pregas vocais verdadeiras (câncer glótico) podem tornar-se sintomáticos com alterações fônicas e buscar atendimento médico mais cedo que pacientes com câncer supraglótico. Isso geralmente ocorre por causa dos sintomas mais óbvios de alteração vocal, que ocorre mesmo com pequenas alterações na morfologia das pregas vocais. Em geral, pacientes com câncer supraglótico apresentam primeiro uma faringite persistente e odinofagia (deglutição dolorosa). Metástases no pescoço são mais comuns em pacientes com câncer supraglótico. Eles podem buscar atendimento médico para uma massa cervical (metastática) antes de apresentar rouquidão ou disfagia.

### Exame físico

Uma voz arquejante e rouca ou uma condição afônica sugere a presença de câncer laríngeo e pode ser aparente na avaliação inicial do paciente. Caquexia, perda de peso e sofrimento generalizado são sinais de doença avançada. Homens negros são afetados mais comumente que homens brancos.<sup>[11]</sup> A proporção homem-mulher de incidência é de aproximadamente 4:1.<sup>[11]</sup>

Os sinais de câncer laríngeo incluem (por sistema de órgãos):

- Orelha: otalgia (por exemplo, efusão do ouvido médio, otite externa).
- Cavidade oral e orofaringe: massas ou leucoplasia da parede posterior da faringe, pilares tonsilares, amígdalas e palato, superfícies da língua oral, soalho da boca e base da língua.
- Entrada da laringe: lesões das pregas vocais, pregas ariepiglóticas e extensão local do tumor. Um espelho de mão e uma lanterna podem proporcionar uma visão excelente da base da língua e da laringe. Uma laringoscopia indireta também permite a avaliação imediata de lesões óbvias que envolvam a glote. O exame de muitas pessoas é limitado por um forte reflexo faríngeo.
- Pescoço: linfonodos ou massas cervicais (observando tamanho aproximado, localização, mobilidade e grau de firmeza), crepitação laríngea (a ausência pode indicar um estágio mais avançado de câncer), nódulos ou massas palpáveis na parótida ou tireoide.
- Pulmões: estridor (bifásico, inspiratório e expiratório), murmúrio vesicular diminuído (sugere pneumonia, especialmente quando há suspeita de aspiração). A dificuldade do paciente para respirar em repouso, enquanto fala e em posição supina deve ser observada. Pacientes que pareçam confortáveis na posição ereta podem ter dispneia significativa na posição supina. Em casos avançados, as vias aéreas podem estar comprometidas.
- Coração: instabilidade hemodinâmica pode estar presente (por exemplo, fístula vascular-aerodigestiva catastrófica).

[Fig-1]

[Fig-2]

## Laboratório

A aspiração por agulha fina (AAF) é indicada para pacientes com massa cervical palpável. A análise citológica do aspirado pode frequentemente confirmar o diagnóstico de carcinoma de células escamosas bem como de outras malignidades. Um resultado negativo não descarta câncer. A biópsia de achados laríngeos no exame inicial geralmente é deixada a cargo do especialista e é precedida por uma investigação radiográfica formal. A visualização direta de uma lesão laríngea é altamente sugestiva de câncer laríngeo, mas o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia de tecido.

## Exames por imagem

Na suspeita de malignidade laríngea, uma tomografia computadorizada (TC) do pescoço com contraste é indicada. O ideal é que esse exame seja realizado antes da biópsia, para limitar o fator de confundimento do edema após biópsia. A TC do pescoço com contraste é essencial no estadiamento completo de câncer laríngeo. O contraste intravenoso permite melhor distinção entre planos de tecidos moles normais e anormais. Cortes devem ser mais finos do que 2.5 mm. Linfonodos suspeitos e invasão da cartilagem são avaliados com mais facilidade por TC que por exame físico ou ressonância nuclear magnética (RNM).

A vantagem da resolução da TC do tórax com contraste sobre a radiografia torácica tradicional é inquestionável, e muitos clínicos obtêm uma TC do tórax ao mesmo tempo que a TC do pescoço quando há suspeita de câncer laríngeo. Tradicionalmente, a literatura dá suporte à avaliação da cavidade torácica com uma radiografia torácica de 2 vistas.[3] No entanto, estudos recentes mostraram que a radiografia torácica é um exame insensível para metástases à distância do câncer laríngeo.[35]

Exames de corpo inteiro por tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) ganharam popularidade entre alguns oncologistas de cabeça e pescoço. Este método é mais sensível que outros na detecção de linfonodos cervicais, metástases à distância e doença recorrente.[2] [36] Ele

se tornou útil no estadiamento inicial de neoplasias da cabeça e pescoço, detectando um tumor primário desconhecido, planejando a radioterapia e avaliando a resposta ao tratamento.[2] A disponibilidade e a opção do médico influenciam na decisão de submeter um paciente a PET/TC ou não. Não há um aparelho para PET/TC dual disponível em todos os centros e, quando disponível, geralmente é reservado para doença em estágio avançado.

[Fig-3]

[Fig-4]

## Exames especializados

A endoscopia flexível permite avaliação rápida e simultânea de patologia laríngea e das vias aéreas superiores. A laringoscopia com fibra óptica flexível (geralmente realizada por otorrinolaringologista) identifica áreas de leucoplasia, eritroplasia, ulceração, massa, necrose ou sangramento. O grau de obstrução das vias aéreas também pode ser avaliado. A endoscopia flexível também é necessária para acompanhamento adequado de pacientes com câncer laríngeo.

- Técnica: a cavidade nasal que é subjetivamente mais patente é tratada com descongestionante tópico e spray anestésico. Um laringoscópio de fibra óptica flexível é passado pela cavidade nasal para avaliar o seguinte: nasofaringe, orofaringe, base da língua, valécua, superfícies valecular e laríngea da epiglote, pregas ariepiglóticas, mucosa da cartilagem aritenoide, seios piriformes, falsas pregas vocais, pregas vocais verdadeiras e, se devidamente anestesiada, a subglote. Pede-se ao paciente para vocalizar, e a mobilidade das pregas vocais é avaliada.

Uma videoestroboscopia rígida da laringe (geralmente realizada por otorrinolaringologista ou patologista da fala) é preferencial para avaliar o movimento vibratório das pregas vocais verdadeiras e identificar patologia menor subjacente às pregas vocais. Ela é menos útil na avaliação de tumores volumosos.

- Técnica: um telescópio rígido de 70° é introduzido na entrada da laringe através da cavidade oral enquanto a língua é retraída anteriormente de forma suave. Pede-se ao paciente para respirar pela boca.

A endoscopia rígida com biópsia sob anestesia geral com relaxamento permanece o método preferencial para avaliar completamente achados laríngeos e patologia. Um telescópio rígido com lentes de aumento pode ser usado para apreciar de uma forma mais apurada detalhes mais finos e anormalidades sutis. Uma pinça para biópsia é passada pelo laringoscópio para obter os espécimes da biópsia. A patologia de cortes de congelamento durante o procedimento é útil para verificar se foi obtido tecido suficiente para fins de diagnóstico. Telescópios retos (0°) e angulados (70°) são úteis para determinar o tamanho e a extensão de um tumor, particularmente no caso de câncer subglótico.

- Técnica: com as vias aéreas protegidas e anestesia geral induzida, procede-se à palpação cuidadosa do pescoço, cavidade oral e orofaringe. O exame é muito mais completo sob anestesia. A dentição maxilar é protegida com um protetor bucal (ou gaze úmida em pacientes edêntulos). O laringoscópio rígido é introduzido na cavidade oral para examinar a cavidade oral, amígdalas, parede posterior da faringe, base da língua, valécua, epiglote, pregas ariepiglóticas, mucosa da cartilagem aritenoide, seios piriformes, mucosa pós-cricoide, falsas pregas vocais, pregas vocais verdadeiras e subglote.

Alguns centros agora fazem uso de endoscopia de fluorescência. Na endoscopia de autofluorescência, a mucosa é examinada sob luz de espectro estreito de uma lâmpada de arco de xenônio. Sob a lâmpada, a mucosa normal e as lesões benignas exibem uma autofluorescência verde típica (maior a 515 nm),

enquanto lesões cancerosas e pré-cancerosas exibem perda de autofluorescência, resultando em uma cor vermelho-violeta. Na endoscopia de fluorescência induzida, o ácido delta-aminolevulínico (ALA) exógeno é aplicado nos tecidos 2 horas antes da endoscopia, sendo preferencialmente captado e metabolizado pelas células tumorais, que exibem uma fluorescência vermelho-alaranjada (em contraste com o azul do tecido normal, sob luz azul filtrada). A endoscopia de autofluorescência pode ser particularmente útil para diagnóstico precoce de câncer laríngeo e respectivas lesões precursoras. A endoscopia de fluorescência induzida pode ser mais adequada para detectar doença recorrente após cirurgia inicial.[37]

O câncer laríngeo impõe preocupações significativas quanto à proteção das vias aéreas. Em pacientes em que haja preocupações de obstrução significativa das vias aéreas, uma traqueostomia realizada com o paciente consciente pode ser considerada antes da avaliação endoscópica sob anestesia geral. O otorrinolaringologista deve coordenar e trabalhar estreitamente com o anestesiológico nesta circunstância.

[Fig-1]

[Fig-2]

## Fatores de risco

### Fortes

#### uso de tabaco >40 maços-ano

- Estudos relatam consistentemente que os fumantes de tabaco têm maior risco de desenvolver câncer laríngeo que os não fumantes. O risco é diretamente proporcional à quantidade e duração do tabagismo.[28]
- O risco relativo de câncer laríngeo é >10 para fumantes que fumam há  $\geq 40$  anos e para aqueles que fumam  $\geq 20$  cigarros por dia. O risco diminui após o abandono do hábito de fumar.[17]
- Sabe-se que a fumaça do tabaco contém >55 compostos mutagênicos.[29]

#### uso de álcool >8 unidades/dia

- O uso de bebidas alcoólicas foi identificado como um fator individual de risco para câncer laríngeo.[17] [20]
- O risco relativo de câncer laríngeo é proporcional à quantidade de álcool consumido. Os riscos relativos de câncer laríngeo são de 1.38 para pessoas que consomem o equivalente a duas latas de 12 onças líquidas (350 mL) de cerveja por dia e de 3.95 para oito latas de 12 onças líquidas (350 mL) (intervalo de confiança [IC] de 95%).[16]
- A combinação de consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo tem efeitos multiplicadores no risco de evoluir para câncer laríngeo. Os riscos relativos estimados variam de 8.0 a >100.[17]

#### acloridria

- O refluxo biliar alcalino em pacientes aclorídricos que foram submetidos a gastrectomia pode causar irritação crônica e aumentar o risco de lesões pré-malignas ou malignas da laringe.[22]

## história de radioterapia

- Há relatos de muitos casos de pacientes que desenvolveram câncer laríngeo vários anos após terem recebido radioterapia no pescoço. No entanto, a variabilidade histológica é maior com sarcoma (em vez de carcinoma de células escamosas, o tipo de célula predominante).[\[23\]](#)

## história familiar de câncer laríngeo

- As taxas de aberração cromossômica e expressão de locais frágeis eram mais elevadas em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço e em seus parentes de primeiro grau que em um grupo-controle.[\[15\]](#) Uma mutação no gene supressor de tumor p16 foi identificada em uma família com alta incidência de neoplasias da cabeça e pescoço.[\[24\]](#)

## etnia negra

- Homens negros são afetados mais comumente que homens brancos.[\[11\]](#)

## sexo masculino

- A proporção homem-mulher de incidência é de aproximadamente 4:1.[\[11\]](#)

## displasia das pregas vocais

- O diagnóstico prévio de displasia das pregas vocais aumenta a suspeita de malignidade de uma lesão laríngea recém-diagnosticada.

## Fracos

### Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

- Pode ser mais prevalente em pessoas com câncer laríngeo. Em uma extensa série de casos-controle, uma análise multivariada demonstrou que a DRGE constituía um fator independente de risco para câncer laríngeo.[\[21\]](#)

### exposição ao asbesto

- Achados de vários estudos prospectivos e retrospectivos são controversos em relação ao risco da exposição a amianto e o desenvolvimento de câncer laríngeo. Em geral, as evidências não dão suporte a asserções de que a exposição ao amianto aumenta o risco relativo de câncer laríngeo.[\[30\]](#)

### exposição ao Agente Laranja

- Não há evidências que mostrem consistentemente uma taxa elevada de câncer laríngeo em pessoas (por exemplo, veteranos de guerra) que foram expostas ao Agente Laranja.[\[31\]](#) Os estudos foram limitados pelo pequeno tamanho das amostras e por fatores de confusão, como tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas concomitantes.

### hospedeiro imunocomprometido

- O estado imunocomprometido, como imunossupressão crônica secundária à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) ou a transplante de órgãos, aumenta o risco de malignidade laríngea.



### **exposição ao papilomavírus humano (HPV)**

- Identificado em muitos tipos de neoplasias de cabeça e pescoço, mais consistentemente na orofaringe (por exemplo, nas amígdalas).[25] Estudos de casos-controle demonstraram uma prevalência variável de HPV no câncer laríngeo.[27]
- O HPV foi bem descrito na patogênese do câncer orofaríngeo, mas seu papel no câncer laríngeo ainda é controverso. Um pequeno subconjunto de cânceres laríngeos apresentou resultado positivo para marcadores de HPV, mas as implicações desse achado ainda são desconhecidas.[27]

### **história de papilomatose respiratória**

- Uma história de papilomatose respiratória recorrente mediada por HPV pode constituir fator de risco para câncer laríngeo.[32]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Fortes fatores de risco incluem tabagismo e uso de bebidas alcoólicas, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e refluxo biliar, radioterapia prévia no pescoço, história de displasia das pregas vocais, etnia negra, sexo masculino e história familiar de câncer laríngeo.

#### **idade >40 anos (comum)**

- O câncer laríngeo afeta mais comumente pessoas na quinta década de vida, provavelmente pelo efeito cumulativo de exposição prolongada a carcinógenos (por exemplo, tabaco, bebidas alcoólicas).

#### **rouquidão (comum)**

- Alterações vocais são comuns em pacientes com câncer laríngeo da glote (pregas vocais). Voz arquejante e rouca ou afonia por >3 semanas sugere câncer laríngeo.
- A fixação das pregas vocais, indicada pela interrupção da onda mucosa das pregas vocais verdadeiras e pela mecânica das pregas vocais, pode indicar progressão local da doença.
- Pacientes com longa história de tabagismo podem ter um grau inicial de disfonia que dificulta a percepção de alterações causadas pelo câncer laríngeo.

#### **disfagia (comum)**

- Mais comum em pacientes com câncer supraglótico, sendo o sintoma frequente nesses pacientes. Com tumores glóticos mais extensos, pode existir disfagia.

#### **odinofagia (deglutição dolorosa) (comum)**

- Mais comum em pacientes com câncer supraglótico. Também pode existir odinofagia com tumores glóticos mais extensos.

#### **linfadenopatia cervical (comum)**

- Metástases cervicais podem se apresentar como massas firmes e indolores. Mais comuns no câncer supraglótico. O câncer glótico apresenta uma taxa muito menor de metástases cervicais. Tamanho, localização, mobilidade e grau de firmeza indicam o grau de progressão da malignidade laríngea.

#### **massa supraglótica ou glótica (comum)**



- Uma laringoscopia indireta também permite a avaliação imediata de lesões óbvias que envolvem a laringe.

### **eritroplasia lesional, ulceração, necrose ou sangramento (comum)**

- Pode começar como eritroplasia e evoluir para lesões ulceradas, necróticas, friáveis e volumosas envolvendo as pregas vocais verdadeiras, as falsas pregas vocais, cartilagens aritenoides, epiglote ou laringe subglótica. Observada com laringoscopia com espelho ou laringoscopia com fibra óptica flexível.

### **sinais de obstrução das vias aéreas (incomum)**

- O câncer laríngeo supraglótico impõe preocupações significativas em relação às vias aéreas obstruídas.
- À medida que as massas crescem dentro ou em torno da glote, as vias aéreas podem tornar-se obstruídas e causar dificuldade progressiva para respirar. A dispneia pode ser exacerbada com a fala ou na posição supina.
- Murmúrio vesicular diminuído também pode indicar obstrução das vias aéreas.

### **instabilidade hemodinâmica (incomum)**

- Pode indicar sangramento catastrófico de fístulas (por exemplo, das artérias faringocarótida ou traqueoinominada).

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **faringite (comum)**

- Pacientes com câncer laríngeo geralmente se apresentam com início insidioso de faringite.

### **otalgia (comum)**

- Uma dor irradiada para os ouvidos pode ser observada no câncer laríngeo, particularmente em casos mais avançados.

### **efusão no ouvido médio (incomum)**

- Pode ser observada em casos mais avançados.

### **estridor (incomum)**

- A obstrução das vias aéreas pode ser observada em estádios avançados de todos os tipos histológicos de câncer laríngeo. No raro caso de câncer laríngeo subglótico, o estridor geralmente é o primeiro sinal.

### **perda de peso ou caquexia (incomum)**

- A perda de peso é mais comum no câncer supraglótico avançado. Disfagia e odinofagia (deglutição dolorosa) podem levar à perda de peso significativa.
- A caquexia é um sinal ominoso de doença avançada.

### **sofrimento geral (incomum)**

- Obstrução das vias aéreas ou doença disseminada podem ser aparentes na avaliação inicial.

### **massas orofaríngeas ou leucoplasia (incomum)**

- Sinais de envolvimento maligno podem estender-se à parede posterior da faringe, pilares tonsilares, amígdalas e palato, superfícies da língua oral, soalho da boca e base da língua.

### perda de crepitação laríngea (incomum)

- Ao deslocar a laringe de um lado para o outro, deverá haver um grau de mobilidade e crepitação; caso contrário, o câncer poderá estar em um estágio mais avançado.

### crescimentos na parótida e tireoide (incomum)

- Nódulos ou massas palpáveis das glândulas da cabeça e pescoço podem indicar metástases regionais ou doença avançada.

### murmúrio vesicular diminuído (incomum)

- Pode indicar obstrução das vias aéreas ou pneumonia, especialmente quando há suspeita de aspiração.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) de pescoço com contraste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferencialmente realizada antes da biópsia como estadiamento de malignidade suspeita. TCs realizadas sem contraste não são tão úteis em razão da incapacidade de diferenciar entre intensificação normal e anormal. [Fig-3]</li> <li>• A TC é melhor que o exame físico para detectar metástases em linfonodos cervicais, mas não pode avaliar linfonodos &lt;1 cm com precisão. A sensibilidade da TC para detectar metástases em linfonodos cervicais é muito menor que a sensibilidade da tomografia por emissão de pósitrons (PET) (78% versus 96%).[2]</li> <li>• Pequenas lesões laríngeas podem também não ser detectadas na TC, mas são observadas na laringoscopia com fibra óptica flexível.</li> </ul>	<b>a massa laríngea pode mostrar invasão da cartilagem; presença ou ausência de linfadenopatia cervical</b>
<b>TC do tórax com contraste</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acompanha comumente a TC de pescoço, pois o local mais comum de metástases de neoplasias da cabeça e pescoço são os pulmões.</li> <li>• A vantagem da resolução da TC do tórax com contraste sobre a radiografia torácica tradicional é inquestionável, e muitos clínicos obtêm uma TC do tórax ao mesmo tempo que a TC do pescoço quando há suspeita de câncer laríngeo.</li> <li>• A TC combinada com PET/TC pode ser superior na avaliação para metástases à distância.[3]</li> </ul>	<b>nódulos normais ou metastáticos, linfadenopatia</b>
<b>aspiração por agulha fina (AAF) da massa cervical</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicada quando a massa cervical é palpável. Quando a massa não é palpável, mas é observada na TC, uma biópsia orientada por TC ou ultrassonografia pode ser útil.</li> <li>• A análise citológica do aspirado pode frequentemente confirmar o diagnóstico de carcinoma de células escamosas bem como de outras malignidades.</li> <li>• Um resultado negativo não descarta malignidade.</li> </ul>	<b>pode mostrar carcinoma de células escamosas</b>

Exame	Resultado
<b>laringoscopia com fibra óptica flexível</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em qualquer pessoa com rouquidão, disfagia, odinofagia (deglutição dolorosa) ou dor de garganta por &gt;3 semanas. Também é necessária para acompanhamento adequado de pacientes com câncer laríngeo.</li> <li>Permite, simultaneamente, uma visualização excelente da laringe e avaliação da patência das vias aéreas. Em alguns casos, as biópsias podem ser realizadas utilizando um laringoscópio de fibra óptica. [Fig-1]</li> <li>[Fig-2]</li> <li>As limitações incluem a incapacidade de avaliar completamente a extensão do tumor em alguns pacientes e de diagnosticar definitivamente o câncer (por exemplo, não produz resultados histopatológicos imediatos).</li> <li>Quando nenhuma lesão é observada e o índice de suspeita é alto, indica-se uma endoscopia rígida.</li> </ul>	<b>lesão envolvendo pregas vocais, epiglote, cartilagens aritenoides ou pregas ariepiglóticas</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>videoestroboscopia rígida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permite uma avaliação superior da onda mucosa das pregas vocais verdadeiras e da mecânica das pregas vocais, às vezes ajudando a determinar a extensão submucosa da doença.</li> </ul>	<b>pode revelar fixação das pregas vocais</b>
<b>laringoscopia direta e rígida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma forte suspeita de câncer laríngeo e o estadiamento tumoral completo exigem laringoscopia direta com biópsia.</li> <li>É necessário anestesia geral e coordenação cuidadosa com o anestesiológico para proteger e preservar as vias aéreas.</li> </ul>	<b>massa ulcerativa, friável e necrótica envolvendo a laringe</b>
<b>biópsia da laringe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada se houver suspeita de malignidade laríngea (por exemplo, no momento da endoscopia rígida).</li> <li>Múltiplas biópsias devem ser obtidas da lesão, pois a patologia é limitada pela qualidade do espécime coletado. Se o espécime for obtido de uma porção necrótica do tumor, a patologia poderá não revelar traços característicos de carcinoma de células escamosas.</li> <li>A patologia de cortes de congelamento pode ser usada para confirmar se o espécime da biópsia é representativo. Espécimes adicionais poderão ser obtidos se os cortes de congelamento forem negativos, se o índice de suspeita for alto.</li> </ul>	<b>ulceração superficial, necrose, atipia celular, figuras mitóticas e invasão da membrana basal; em casos avançados, invasão perineural e angiolinfática</b>

Exame	Resultado
<b>PET/TC do corpo inteiro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A PET pode ser superior para avaliar a condição dos linfonodos e presença de metástases à distância.[2]</li> <li>O aumento de captação na PET não é específico de malignidade. Infecção ou inflamação também podem aumentar a captação. [Fig-4]</li> <li>Os achados devem ser inseridos no contexto do quadro clínico geral do paciente e podem justificar estudos adicionais para avaliar essas áreas.</li> <li>A disponibilidade e a opção do médico influenciam na decisão de submeter um paciente a PET/TC ou não. Não há um aparelho para PET/TC dual disponível em todos os centros e, quando disponível, geralmente é reservado para doença em estágio avançado.</li> </ul>	<b>aumento da captação em áreas de malignidade e metástase</b>
<b>endoscopia de fluorescência</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A endoscopia de autofluorescência está disponível em alguns centros, comumente usando lâmpada de arco de xenônio com um espectro de excitação estreito que varia de 375 a 440 nm. A luz de excitação remetida até 440 nm é bloqueada por um filtro óptico integrado dentro do endoscópio, permitindo alternar entre endoscopia com luz branca e endoscopia de fluorescência.[37]</li> </ul>	<b>coloração vermelho-violeta (perda de autofluorescência) em lesões displásicas</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Laringite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas &lt;7 dias, precedidos por doença do trato respiratório superior, e geralmente autolimitados. Pode apresentar desconforto respiratório e febre alta. A tonsilofaringite exsudativa com febre e a linfadenite cervical anterior são altamente sugestivas de uma origem bacteriana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente o diagnóstico é clínico, embora uma laringoscopia indireta possa ser realizada para descartar câncer laríngeo. Uma laringite crônica que dure &gt;3 semanas deve ser encaminhada a um especialista.</li> </ul>
<b>Laringite fúngica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente há uma infecção associada da cavidade oral e orofaringe revelando sinais de candidíase.</li> <li>Mais comum em pacientes com história de imunossupressão ou que usam corticosteroides (em particular, corticosteroides inalatórios).</li> <li>Massas cervicais são incomuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia e cultura fúngica distinguem esse distúrbio de malignidade.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequentemente associada à congestão nasal e obstrução, bem como à dispneia ao esforço. Os pacientes podem ter um diagnóstico conhecido de sarcoidose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edema pálido localizado, nódulos submucosos na laringoscopia, granulomas não caseosos na histopatologia. Adenopatia hilar na radiografia torácica e aumento dos níveis de enzima conversora da angiotensina (ECA).</li> </ul>
<b>Tuberculose (TB)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de tuberculose (TB), derivado proteico purificado (PPD) positivo, fatores de risco conhecidos para infecção por TB (por exemplo, moradores de rua, encarceramento, portadores do vírus da imunodeficiência humana [HIV]).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A laringoscopia mostra múltiplas lesões nodulares (achados similares para câncer laríngeo). A biópsia e cultura das lesões distinguem a TB.[38]</li> </ul>
<b>Granulomatose com poliangiite (anteriormente conhecida como granulomatose de Wegener)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes podem apresentar congestão nasal, crostas nasais, tosse, dificuldade para respirar e hematúria. Podem ter uma história conhecida de granulomatose com poliangiite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A laringoscopia mostra mucosa friável, aguda e eritematosa, além de estenose subglótica.[39] A biópsia das lesões é diagnóstica; pode revelar vasculite. Exames séricos de anticorpos anticitoplasma de neutrófilo com coloração citoplasmática podem ser diagnósticos, mas a sensibilidade é de apenas 65% a 75%.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC)[1]

#### Tumor primário (T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- Tis: carcinoma in situ.

#### Supraglote

- T1: tumor limitado a 1 sublocalização da supraglote com mobilidade normal das pregas vocais
- T2: o tumor invade a mucosa de >1 sublocalização adjacente à supraglote, glote ou região externa à supraglote (por exemplo, mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe

- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do seguinte: área pós-cricóide, tecido pré-epiglótico, espaço paraglótico, e/ou córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através do córtex externo da cartilagem tireoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: Doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Glote

- T1: tumor limitado às pregas vocais (pode envolver comissura posterior ou anterior) com mobilidade normal
  - T1a: limitado a 1 prega vocal
  - T1b: envolve ambas as pregas vocais
- T2: o tumor se estende à supraglote e/ou glote, e/ou com mobilidade reduzida das pregas vocais
- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através do córtex externo da cartilagem tireoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, cartilagem cricoide, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Subglote

- T1: tumor limitado à subglote
- T2: o tumor estende-se às pregas vocais com mobilidade normal ou reduzida das pregas vocais
- T3: tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da cartilagem tireoide.
- T4: moderadamente avançado ou muito avançado
  - T4a: doença local moderadamente avançada. O tumor invade através da cartilagem tireoide ou cricoide e/ou invade os tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco profundo da língua, músculos infra-hioides, tireoide ou esôfago)
  - T4b: doença local muito avançada. O tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade as estruturas mediastinais.

#### Linfonodos regionais (N)

#### N Clínicos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e extensão extranodal (ENE)(-)
- N2
  - N2a: metástases em um único linfonodo ipsilateral  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2c: metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
- N3
  - N3a: metástase em um linfonodo  $>6$  cm na maior dimensão. e ENE(-)
  - N3b: metástase em qualquer um dos linfonodos com ENE(+) clinicamente evidente.

#### N Patológicos

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e extensão extranodal (ENE)(-)
- N2
  - N2a: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $\leq 3$  cm na maior dimensão e ENE(+); ou metástase em um único linfonodo ipsilateral  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm em sua maior dimensão e ENE(-)
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
  - N2c: metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão e ENE(-)
- N3
  - N3a: metástase em um linfonodo  $>6$  cm na maior dimensão. e ENE(-)
  - N3b: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $>3$  cm em sua maior dimensão e ENE(+); ou vários linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, qualquer um com ENE(+); ou um único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e ENE(+).

#### Metástase à distância (M)

- cM0: ausência de metástases à distância (ou seja, fora da região da cabeça e do pescoço)
- cM1: metástases à distância presentes.
- pM1: metástases à distância, confirmadas microscopicamente.

Os seios piriformes e a mucosa pós-cricoide são considerados parte da hipofaringe e não estão incluídos neste tema.



## Estadiamento clínico<sup>[1]</sup>

Estádio 0: Tis N0 M0

Estádio I: T1N0M0

Estádio II: T2N0M0

Estádio III: T3N0M0, T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0

Estádio IVA: T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0M0, T4aN1M0, T4aN2M0

Estádio IVB: qualquer T N3M0, T4b qualquer N M0

Estádio IVC: qualquer T, qualquer N M1

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento do câncer laríngeo é orientado pelo estágio tumor-nodo-metástase (TNM). As modalidades incluem ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades. As metas da terapia são erradicar o câncer com preservação do órgão. A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.[40] [41]

### Tumores glóticos e supraglóticos: T1 e T2

O tratamento de tumores T1 e T2 N0 M0 envolve modalidade única com cirurgia ou radioterapia. A cirurgia com preservação da laringe (por exemplo, ressecção endoscópica a laser, laringofissura, cordectomia, laringectomia parcial vertical) ou radioterapia são igualmente eficazes em termos de controle do tumor e sobrevida.

Em tumores glóticos, a cirurgia com preservação da laringe apresentou taxas de controle de câncer local que variam de 86% a 98% e uma taxa de sobrevida doença-específica a 5 anos de 92% a 97%.[10] [42] Embora os dados variem, cirurgia com preservação da laringe ou radioterapia para tratamento de câncer laríngeo T1 e T2 mostram taxas de sobrevida similares.[3] [43] [44] Em mãos experientes, a ressecção endoscópica de lesões T1 pode produzir desfechos melhores que a radioterapia definitiva.[44] O tratamento de modalidade única de câncer laríngeo T1 com radioterapia apresenta uma taxa de sobrevida similar à da cirurgia.

Em tumores supraglóticos, a cirurgia por via aberta ou endoscópica é comparável à radioterapia isoladamente, embora haja relatos de que a cirurgia por via aberta apresente uma maior taxa de controle local. [44] Para pacientes com cânceres T1 e T2, a microcirurgia transoral a laser deve ser oferecida quando possível como opção de tratamento, além da cirurgia por via aberta, de outras cirurgias com preservação da laringe e da radioterapia.[45] No momento, não há evidências suficientes para determinar se as técnicas cirúrgicas por via endoscópica são superiores à radioterapia,[46] [47] mas foi demonstrado que a radioterapia e a cirurgia transoral a laser apresentam desfechos equivalentes em termos de voz e qualidade de vida.[48]

A dissecação do pescoço é recomendada para pacientes que se submetem à laringectomia previamente a radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante. Uma revisão sistemática que usa um número necessário para tratar com limite de 5 forneceu recomendações sobre o nível de tratamento apropriado para os linfonodos em pacientes com carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço N0 e N+.[49]

### Tumores glóticos e supraglóticos: T3

O tratamento de tumores T3 envolve quimioterapia e radioterapia concomitantes ou cirurgia. Laringectomia parcial[42] ou total pode ser usada; a laringectomia parcial permite a preservação da fala e da função de deglutição em casos altamente selecionados. A escolha entre cirurgia e quimiorradioterapia concomitante para pacientes com tumores T3 primários permanece controversa.[50] [51] A quimiorradioterapia tem a vantagem de permitir uma melhor preservação da fala e da função de deglutição se a opção alternativa requerer a laringectomia total. No entanto, um estudo de coorte observacional prospectivo de mais de 7,000 pacientes do National Cancer Database constatou que, em pacientes com câncer laríngeo T3, aqueles tratados com quimiorradioterapia tiveram um risco muito maior de morte comparados com os tratados com laringectomia total (razão de riscos = 1.18; P=0.03).[50] Entretanto, foi demonstrado que o uso isolado de radiação é inferior às terapias acima mencionadas para tumores T3 e T4.[50] [3] [52] [53]

A cisplatina pode ser administrada com ou sem 5-fluoruracila. Em casos de toxicidade excessiva, os pacientes podem ser tratados com carboplatina ou cetuximabe. No entanto, a adição de cetuximabe à cisplatina em combinação com radiação não melhora o desfecho em comparação com radiação associada à cisplatina isoladamente.[54] De maneira similar, a radiação fracionada alterada associada à cisplatina não oferece vantagem em relação à quimiorradiação com cisplatina.[55]

A dissecação do pescoço é recomendada para doença local persistente após quimiorradioterapia e em pacientes que se submetam à laringectomia com pescoço clinicamente positivo.[49] No entanto, o papel da dissecação do pescoço após quimiorradioterapia permanece controverso.[56]

A quimioterapia adjuvante pode ser usada no pós-operatório para certas características tumorais não favoráveis (por exemplo, margens positivas, linfonodos >4, disseminação extracapsular).[57] Consulte o protocolo clínico especialista para obter mais informações sobre diretrizes de dosagens.

O controle locorregional e a preservação da laringe demonstraram ser melhores com a quimiorradiação concomitante em comparação com quimioterapia de indução seguida de radioterapia ou comparada com a radioterapia isoladamente.[58]

## Tumores glóticos e supraglóticos: T4

O tratamento envolve quimioterapia e radioterapia concomitantes ou cirurgia. A dissecação do pescoço e radioterapia adjuvante (pós-operatória) também podem ser necessárias. Pacientes submetidos a opções de tratamento cujos resultados não foram eficazes, ou que não sejam candidatos à terapia, devem receber cuidados paliativos, que podem incluir quimioterapia.

A quimiorradioterapia e a cirurgia são igualmente eficazes quando não há envolvimento da cartilagem. A laringectomia total é preferencial à quimioterapia e radioterapia concomitantes quando há envolvimento da cartilagem.[3] [59] Em casos de invasão da cartilagem, margens positivas ou próximas, múltiplos linfonodos cervicais positivos ou extensão extracapsular da doença, é recomendada quimiorradioterapia adjuvante (pós-operatória). A dissecação do pescoço após quimiorradioterapia é recomendada para doença do pescoço persistente e em pacientes que se submeteram à laringectomia com pescoço clinicamente positivo.[49] No entanto, o papel da dissecação do pescoço após quimiorradioterapia em pescoço N0 permanece controverso.[56] Foi demonstrado um bom controle local após laringectomia parcial por via aberta em pacientes com câncer laríngeo recorrente após radioterapia, embora a técnica não seja amplamente praticada nesse contexto.[60]

A escolha de agentes quimioterápicos é a mesma do que para tumores T3. A quimiorradioterapia adjuvante pode ser usada no pós-operatório para certas características tumorais não favoráveis (por exemplo, invasão angiolinfática ou perineural, disseminação extracapsular).[57]

Pacientes submetidos a diferentes opções de tratamento cujos resultados não foram eficazes, ou que não sejam candidatos à terapia, devem receber cuidados de suporte (por exemplo, controle da dor, aconselhamento). Embora a quimioterapia isoladamente não seja indicada no tratamento do câncer laríngeo, ela tem sido usada como modalidade única adjunta em cuidados paliativos.[61] O cetuximabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), expresso nos tecidos epiteliais, e inibe o crescimento das células tumorais que expressam o EGFR. Embora estudos mostrem que a radioterapia combinada com cetuximabe seja superior à radioterapia isoladamente, nenhum estudo controlado e randomizado comparou o uso de cetuximabe com cisplatina.[62] [63]

O controle locorregional e a preservação da laringe demonstraram ser melhores com a quimiorradiação concomitante em comparação com quimioterapia de indução seguida de radioterapia ou comparada com a radioterapia isoladamente.[58]

## Tumores subglóticos

Os tumores subglóticos são tratados por laringectomia total e cirurgia de dissecação do pescoço (incluindo tireoidectomia), seguidas por radioterapia.

## Recorrência

O exame físico, incluindo laringoscopia, é o mais importante para detectar a recorrência.

Exames de imagem e exames físicos são vitais quando há suspeita de recorrência ou persistência do câncer. Várias modalidades de imagem estão disponíveis, mas todas requerem biópsia para um resultado definitivo.[64] A cirurgia de resgate é o padrão de tratamento em pacientes com doença recorrente considerada ressecável e que são elegíveis clinicamente para cirurgia. A reirradiação pós-operatória pode ser considerada. Em pacientes reirradiados com objetivo de cura, geralmente é adicionada quimioterapia.[65]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
glótico ou supraglótico		
■ T1 ou T2: N0 M0	1a	cirurgia com preservação da laringe ou radioterapia
	mais	reabilitação da fala pós-tratamento
■ T1 ou T2: N1-N2c M0	1a	laringectomia parcial ou total ou quimiorradiação
	mais	reabilitação da fala pós-tratamento
■ T3: N0-N2c M0	1a	laringectomia parcial ou total ou quimiorradiação
	mais	reabilitação da fala pós-tratamento
■ T4 ou N3 ou M1	1a	laringectomia total ou quimiorradiação
	adjunto	quimiorradiação pós-operatória
	mais	reabilitação da fala pós-tratamento
subglótico		
	1a	laringectomia total e radioterapia
	mais	reabilitação da fala pós-tratamento

Em curso		( resumo )
tratamento ineficaz/inadequado		
	1a	cuidados paliativos
	adjunto	quimioterapia
	1a	resgate cirúrgico ± reirradiação pós-operatória ± quimioterapia

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### glótico ou supraglótico

■ T1 ou T2: N0 M0

1a

#### **cirurgia com preservação da laringe ou radioterapia**

» O tratamento de tumores T1 e T2 N0 M0 envolve modalidade única com cirurgia ou radioterapia. A cirurgia com preservação da laringe (por exemplo, ressecção endoscópica a laser, laringofissura, cordectomia, laringectomia parcial vertical) ou radioterapia são igualmente eficazes em termos de controle do tumor e sobrevida.

» Em tumores glóticos, a cirurgia com preservação da laringe apresentou taxas de controle de câncer local que variam de 86% a 98% e uma taxa de sobrevida doença-específica a 5 anos de 92% a 97%.<sup>[10]</sup> Embora os dados variem, cirurgia com preservação da laringe ou radioterapia para tratamento de câncer laríngeo T1 e T2 mostram taxas de sobrevida similares.<sup>[3] [43] [44]</sup> Em mãos experientes, a ressecção endoscópica de lesões T1 pode produzir desfechos melhores que a radioterapia definitiva.<sup>[44]</sup> O tratamento de modalidade única de câncer laríngeo T1 com radioterapia apresenta uma taxa de sobrevida similar à da cirurgia.

» Em tumores supraglóticos, a cirurgia por via aberta ou endoscópica é comparável à radioterapia isoladamente, embora haja relatos de que a cirurgia apresente uma maior taxa de controle local.<sup>[44]</sup> Para pacientes com cânceres T1 e T2, a microcirurgia transoral a laser deve ser oferecida quando possível como opção de tratamento, além da cirurgia por via aberta, de outras cirurgias com preservação da laringe e da radioterapia.<sup>[45]</sup> No momento, não há evidências suficientes para determinar se as técnicas cirúrgicas por via endoscópica são superiores à radioterapia,<sup>[46] [47]</sup> mas foi demonstrado que a radioterapia e a cirurgia transoral a laser apresentam desfechos equivalentes em termos de voz e qualidade de vida.<sup>[48]</sup>

mais

#### **reabilitação da fala pós-tratamento**

## Agudo

## ■ T1 ou T2: N1-N2c M0

1a

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.

### **laringectomia parcial ou total ou quimiorradioterapia**

» Pacientes com estadiamento N1-N2c M0 (N1M0, N2aM0, N2bM0 ou N2cM0) apresentam lesões invasivas mais profundas, com metástases em linfonodos regionais ≤6 cm em tamanho, mas ausência de metástases à distância.

» A cirurgia da laringe (com laringectomia parcial ou total) ou quimioterapia e radioterapia concomitantes é recomendada.

» A cisplatina pode ser administrada com ou sem 5-fluoruracila. Em casos de toxicidade excessiva, os pacientes podem ser tratados com carboplatina ou cetuximabe. A quimioterapia adjuvante pode ser usada no pós-operatório para certas características tumorais não favoráveis (por exemplo, invasão angiolinfática ou perineural, disseminação extracapsular).<sup>[57]</sup> Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» A dissecação do pescoço é recomendada para pacientes que se submetem à laringectomia previamente a radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante.<sup>[49]</sup>

mais

### **reabilitação da fala pós-tratamento**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.

## ■ T3: N0-N2c M0

1a

### **laringectomia parcial ou total ou quimiorradioterapia**

» Pacientes com estadiamento N0-N2c M0 apresentam ausência de metástases em linfonodos regionais ou à distância (N0M0) ou metástases em linfonodos regionais ≤6 cm em tamanho, mas ausência de metástases à distância (N1M0, N2aM0, N2bM0 ou N2cM0).

» O tratamento de tumores T3 envolve quimioterapia e radioterapia concomitantes ou cirurgia. A laringectomia parcial ou total pode ser usada; a laringectomia parcial



## Agudo

permite a preservação da fala e da função de deglutição em casos altamente selecionados. A escolha entre cirurgia e quimiorradioterapia concomitante para pacientes com tumores T3 primários permanece controversa.[50] [51] A quimiorradioterapia tem a vantagem de permitir uma melhor preservação da fala e da função de deglutição se a opção alternativa requerer a laringectomia total. No entanto, um estudo de coorte observacional prospectivo de mais de 7,000 pacientes do National Cancer Database constatou que, em pacientes com câncer laríngeo T3, aqueles tratados com quimiorradioterapia tiveram um risco muito maior de morte comparados com os tratados com laringectomia total (razão de riscos = 1.18;  $P=0.03$ ).[50] Entretanto, foi demonstrado que o uso isolado de radiação é inferior às terapias acima mencionadas para tumores T3 e T4.[50] [3] [53] [52]

» A cisplatina pode ser administrada com ou sem 5-fluoruracila. Em casos de toxicidade excessiva, os pacientes podem ser tratados com carboplatina ou cetuximabe. No entanto, a adição de cetuximabe à cisplatina em combinação com radiação não melhora o desfecho em comparação com radiação associada à cisplatina isoladamente.[54] De maneira similar, a radiação fracionada alterada associada à cisplatina não oferece vantagem em relação à quimiorradiação com cisplatina.[55]

» A dissecação do pescoço é recomendada para doença local persistente após quimiorradioterapia e em pacientes que se submetam à laringectomia com pescoço clinicamente positivo.[49] No entanto, o papel da dissecação do pescoço após quimiorradioterapia permanece controverso.[56]

» A quimioterapia adjuvante pode ser usada no pós-operatório para certas características tumorais não favoráveis (por exemplo, margens positivas, linfonodos >4, disseminação extracapsular).[57] Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» O controle locorregional e a preservação da laringe demonstraram ser melhores com a quimiorradiação concomitante em comparação com quimioterapia de indução seguida de radioterapia ou comparada com a radioterapia isoladamente.[58]

**mais      reabilitação da fala pós-tratamento**

## Agudo

### ■ T4 ou N3 ou M1

#### 1a

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradioterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.

#### **laringectomia total ou quimiorradioterapia**

» Pacientes com estadiamento N3 têm metástases em linfonodos regionais >6 cm. Pacientes com estadiamento M1 têm metástases à distância.

» O tratamento envolve quimioterapia e radioterapia concomitantes ou cirurgia. A dissecação do pescoço e radioterapia adjuvante (no pós-operatório) também podem ser necessárias, embora o papel da dissecação do pescoço em um pescoço clinicamente negativo após quimiorradiação permaneça controverso.[56] Pacientes submetidos a opções de tratamento cujos resultados não foram eficazes, ou que não sejam candidatos à terapia, devem receber cuidados paliativos, que podem incluir quimioterapia.

» A quimiorradioterapia e a cirurgia são igualmente eficazes quando não há envolvimento da cartilagem. A laringectomia total é preferencial à quimioterapia e radioterapia concomitantes quando há envolvimento da cartilagem.[3] [59] A quimiorradioterapia é usada para tumores irremovíveis. Em casos de invasão da cartilagem, margens positivas ou próximas, múltiplos linfonodos cervicais positivos ou extensão extracapsular da doença, é recomendada quimiorradioterapia adjuvante (pós-operatória).

» A dissecação do pescoço é recomendada para doença local persistente após quimiorradioterapia e em pacientes que se submetam à laringectomia com pescoço clinicamente positivo.[49]

» A quimiorradioterapia adjuvante pode ser usada no pós-operatório para certas características tumorais não favoráveis (por exemplo, invasão angiolinfática ou perineural, disseminação extracapsular).[57]

» A cisplatina pode ser administrada com ou sem 5-fluoruracila. Em casos de toxicidade excessiva, os pacientes podem ser tratados com carboplatina. Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## Agudo

- » O controle locorregional e a preservação da laringe demonstraram ser melhores com a quimiorradiação concomitante em comparação com quimioterapia de indução seguida de radioterapia ou comparada com a radioterapia isoladamente.<sup>[58]</sup>
- adjunto quimiorradoterapia pós-operatória**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Em casos de invasão da cartilagem, margens positivas ou próximas, múltiplos linfonodos cervicais positivos ou extensão extracapsular da doença, é recomendada quimiorradoterapia adjuvante (pós-operatória). Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.
- mais reabilitação da fala pós-tratamento**
- Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradoterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.

## subglótico

### 1a laringectomia total e radioterapia

» Os tumores subglóticos são tratados por laringectomia total e cirurgia de dissecação do pescoço (incluindo tireoidectomia), seguidas por radioterapia. Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### mais reabilitação da fala pós-tratamento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A fonoterapia é apropriada após cirurgia, radioterapia, quimiorradoterapia ou qualquer combinação dessas modalidades.

## Em curso

### tratamento ineficaz/inadequado

### 1a cuidados paliativos

» Pacientes submetidos a diferentes opções de tratamento cujos resultados não foram eficazes, ou que não sejam candidatos à terapia, devem receber cuidados de suporte (por exemplo, controle da dor, aconselhamento).

### adjunto quimioterapia

## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **cetuximabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Embora a quimioterapia isoladamente não seja indicada no tratamento de câncer laríngeo localizado, ela tem sido usada como modalidade única adjunta em cuidados paliativo.[61] O cetuximabe é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), expresso nos tecidos epiteliais, e inibe o crescimento das células tumorais que expressam o EGFR. Embora estudos mostrem que a radioterapia combinada com cetuximabe seja superior à radioterapia isoladamente, nenhum estudo controlado e randomizado comparou o uso de cetuximabe com cisplatina.[62] [63]

#### 1a **resgate cirúrgico ± reirradiação pós-operatória ± quimioterapia**

» A cirurgia de resgate é o padrão de tratamento em pacientes com doença recorrente considerada ressecável e que são elegíveis clinicamente para cirurgia.

» A reirradiação pós-operatória pode ser considerada. Em pacientes reirradiados com objetivo de cura, geralmente é adicionada quimioterapia.[65]

## Novidades

### Cirurgia robótica

A cirurgia robótica e a cirurgia endoscópica robótica emergiram como novas formas de melhorar a precisão cirúrgica.

### Chá verde

Alguns investigadores estão examinando as propriedades antitumorais do chá verde. Ele atua sinergicamente com o receptor do fator de crescimento epidérmico expresso nos tecidos epiteliais e com inibidores da tirosina quinase para inibir o crescimento de células tumorais em modelos de xenoinxerto.[66]

### Vitamina A, vitamina E e interferona

A terapia combinada in vitro com formas de vitamina A, vitamina E e interferona pode induzir a parada do ciclo celular e apoptose em linhagens de células de carcinoma de células escamosas.[67]

### Paclitaxel e docetaxel

O paclitaxel e o docetaxel são taxanos que inibem a mitose celular interrompendo a função dos microtúbulos. Ensaios de quimioterapia de indução com um desses agentes em combinação com uma platina e 5-fluoruracila ou cetuximabe, seguidos por quimiorradioterapia concomitante, estão avaliando a preservação do órgão e a sobrevida em neoplasias da cabeça e pescoço, incluindo câncer laríngeo. Os resultados demonstram baixa toxicidade, níveis elevados de preservação do órgão e sobrevida a 2 anos para câncer laríngeo. Isso foi adotado como o padrão de cuidados em algumas instituições.[68]

### Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o receptor da proteína 1 de morte celular programada (PD-1). A Food and Drug Administration (FDA) concedeu aprovação acelerada para o pembrolizumabe no tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após a quimioterapia baseada em platina. Isso se baseia nos resultados do ensaio KEYNOTE-012.[69] Também é aprovado para esta indicação na Europa. A FDA também concedeu aprovação acelerada para o pembrolizumabe no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que progrediram após tratamento prévio e que não tiveram opções de tratamento alternativo satisfatórias e onde há um biomarcador conhecido como instabilidade de microsatélite ou deficiente no reparo de erro de pareamento (MMR).

### Nivolumab

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com atividade anti-PD-1. Foi aprovado pela FDA e na Europa para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia baseada em platina. Isso se baseia nos resultados do ensaio CheckMate 141.[70]

### Bevacizumabe

Um ensaio clínico de fase III examina atualmente a sobrevida global de pacientes com carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático tratados com quimioterapia padrão baseada em cisplatina com ou sem bevacizumabe.[71]

### Adição do cetuximabe à quimioterapia com platina-fluorouracila

Resultados do estudo EXTREME sugerem que a adição do cetuximabe à cisplatina ou carboplatina combinada com 5-fluoruracila melhora a sobrevida global de pacientes com doença M1.[72] [73]

## Agentes radiosensibilizadores

O carbogênio e a nicotinamida estão sendo investigados como agentes radiosensibilizadores. O estudo está em curso e os resultados estão pendentes. [[Patient selection for hypoxia modifying treatments in larynx carcinomas](#)]

## Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica pode ser eficaz no tratamento de carcinoma in situ e câncer laríngeo precoce, mas ainda é considerada experimental.[74] [75]

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes requerem vigilância regular quanto à recorrência de câncer por 5 anos após o tratamento. Os pacientes devem fazer exames clínicos com laringoscopia com fibra óptica flexível a cada 1 ou 2 meses no primeiro ano após o tratamento, a cada 2 ou 3 meses no segundo ano, a cada 3 ou 4 meses no terceiro ano, a cada 4 ou 6 meses no quarto ano e uma vez ao ano posteriormente. A vigilância contínua pode não ser necessária após 5 anos de acompanhamento.

O exame físico é considerado a melhor medida para avaliar a recorrência em longo prazo. Pacientes com lesões ou massas cervicais suspeitas devem repetir os exames de imagem por tomografia computadorizada (TC) e biópsia. Muitos centros de tratamento realizam tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC após o tratamento para avaliar a resposta à terapia, mas isso não é considerado obrigatório. Uma endoscopia de fluorescência induzida pode ser útil para a detecção de doença recorrente.<sup>[37]</sup> Nenhum estudo de imagem de vigilância é consistentemente recomendado para vigilância de rotina.

### Instruções ao paciente

É essencial que os pacientes abandonem o hábito de fumar e reduzam, a um mínimo, caso não descontinuem, a ingestão de bebidas alcoólicas. É sabido que o risco de recorrência de câncer laríngeo é muito maior em pacientes que continuam a fumar. O consumo de bebidas alcoólicas é um fator independente de risco para câncer laríngeo, e o consumo de bebidas alcoólicas combinado com tabagismo tem efeitos multiplicadores na carcinogênese dessa doença. Também é importante trabalhar estreitamente com um patologista de fala e linguagem no período pós-tratamento para reabilitar as funções de comunicação e deglutição. Grandes centros oferecem grupos de apoio para pacientes com neoplasias da cabeça e pescoço, os quais muitos acham úteis.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>imunossupressão relacionada à quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
A quimioterapia causa imunossupressão. Alguns médicos podem usar agentes cito-proliferativos para aumentar a contagem de leucócitos para contrariar esse efeito.		
<b>fístula da artéria traqueoinominada e fístula arterial faringocarótida</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Uma hemorragia maciça pode resultar da erosão de tumores em um vaso ou na traqueia. Isso também pode ocorrer como consequência de cirurgia e radioterapia prévia.		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>fibrose e cicatrização relacionadas à radiação</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A radioterapia causa fibrose disseminada de todos os tecidos no campo de tratamento. Isso pode causar problemas em longo prazo com a cura de feridas e integridade dos tecidos. Preditores para toxicidade aguda grave são sexo feminino, capacidade funcional inferior, IMC mais alto e doença mais avançada; preditores para toxicidade tardia são sexo feminino e perda de peso durante a radioterapia.[79]		
<b>perda auditiva relacionada à cisplatina</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A cisplatina pode causar danos permanentes às células ciliadas da orelha interna.		
<b>insuficiência renal aguda relacionada à cisplatina</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A cisplatina é conhecida por causar insuficiência renal e cistite.		
<b>disfagia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A disfagia pode ser uma consequência do câncer laríngeo, persistindo durante e após o tratamento, ou pode ser consequência do tratamento. A cirurgia para remover toda ou parte da laringe pode alterar significativamente a anatomia nativa envolvida na deglutição. A radioterapia causa cicatrização e fibrose, levando a problemas similares com a deglutição.		
<b>alteração vocal e afonia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Pela natureza da localização do câncer, alterações vocais ou afonia podem ocorrer como consequência da doença ou do tratamento. Complicações na voz após o tratamento de câncer laríngeo são quase universais. Tanto a cirurgia quanto a radiação podem alterar a arquitetura laríngea, causando alterações vocais de duração variável. A laringectomia total leva à afonia, a menos que o paciente seja submetido a um procedimento adicional para permitir a fala traqueoesofágica.</p> <p>Em geral, estudos indicam que a voz e a fala degeneram durante a quimiorradioterapia, melhoram novamente de 1 a 2 meses após o tratamento e excedem os níveis pré-tratamento após 1 ano ou mais. No entanto, medidas de voz e fala não mostram valores normais antes ou após o tratamento. Em razão do extenso intervalo de tempo dos dados pós-tratamento, avaliações basais inexistentes e inclusão de locais da doença e radiação fora da faringe em alguns estudos, existe necessidade urgente de protocolos de avaliação multidimensionais e padronizados da voz e fala em pacientes com neoplasias da cabeça e pescoço avançadas tratados com quimiorradioterapia.[80]</p>		
<b>distúrbios do paladar pós-traqueostoma</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A laringectomia total deixa o paciente com um traqueostoma como vias aéreas definitivas. O desvio das vias aéreas superiores diminui significativamente a capacidade olfativa do paciente. Consequentemente, a capacidade de apreciar sensações gustativas e olfativas combinadas também é alterada.		
<b>neuropatia periférica relacionada à cisplatina</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A cisplatina pode causar danos nos nervos periféricos.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>estenose esofágica relacionada ao tratamento</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A radioterapia é um fator de risco para o desenvolvimento de estenose esofágica. A laringectomia total pode levar à estenose no local do fechamento faríngeo. Isso é exacerbado pela radioterapia pós-operatória. Manifesta-se como dificuldade na deglutição e pode ser tratada com êxito em alguns pacientes com dilatação esofágica.		
<b>fístula faringocutânea pós-operatória</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Pacientes que se submetem à laringectomia parcial ou total têm risco de comunicação fistulosa entre a faringe e os tecidos moles do pescoço. O cuidado com feridas locais agressivas é suficiente em muitos pacientes, mas alguns requerem cirurgia reconstrutiva adicional para corrigir o problema. O risco de fistulação é muito maior em pacientes submetidos a radiação no pescoço antes da cirurgia. A escolha da técnica cirúrgica e a correção da desnutrição ajudam a prevenir fistulação.		
<b>problemas salivares e nas mucosas relacionados à radiação</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A radioterapia pode produzir efeitos em curto e longo prazo nas mucosas e glândulas salivares, como mucosite e xerostomia. Preditores para toxicidade aguda grave são sexo feminino, capacidade funcional inferior, IMC mais alto e doença mais avançada; preditores para toxicidade tardia são sexo feminino e perda de peso durante a radioterapia.[79]		

## Prognóstico

A evolução natural do câncer laríngeo depende da modalidade de tratamento, mas quase sempre a voz sofre alterações ou é perdida em algum grau. A sobrevida global para câncer laríngeo permaneceu inalterada nos últimos 30 anos. Entretanto, nos EUA, há novas evidências que sugerem que, na verdade, as taxas de sobrevida global a 5 anos declinaram, apesar dos avanços em termos de detecção precoce, protocolos de tratamento e programas de prevenção. As causas não são totalmente elucidadas e esse assunto permanece altamente controverso, especificamente em relação ao câncer laríngeo.[76] [77] Homens negros têm uma sobrevida a 5 anos significativamente pior que homens brancos: 51% versus 68%.[11] A sobrevida global, a sobrevida livre de doença e a preservação da laringe são altamente determinadas pelo estágio tumoral inicial no momento do diagnóstico e tratamento. A sobrevida por estágio de câncer laríngeo é a seguinte:[78]

- Estádio I: a sobrevida global a 5 anos é de 90%
- Estádio II: a sobrevida global a 5 anos é de 70%
- Estádio III: a sobrevida global a 5 anos é de 60%
- Estádio IV: a sobrevida global a 5 anos é de 25%.

Pacientes que sobrevivem 5 anos sem recorrência são considerados curados. O risco de recorrência é maior em pacientes que continuam a fumar e naqueles com câncer em estágio avançado no momento do diagnóstico.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

**Última publicação em:**  
2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Improving outcomes in head and neck cancers

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2004 (re-affirmed in 2015)

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

**Última publicação em:**  
2018

## América do Norte

### Clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2017

### American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2016

### ACR Appropriateness Criteria: retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

## Recursos online

---

1. [Patient selection for hypoxia modifying treatments in larynx carcinomas](#) (*external link*)
-

## Artigos principais

- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, et al. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006;29:193-198. [Resumo](#)
- Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope*. 1995 Mar;105(3 Pt 1):247-50. [Resumo](#)
- Lefebvre JL, Ang KK; Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations: a consensus panel summary. *Head Neck*. 2009 Apr;31(4):429-41. [Resumo](#)
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):889-97. [Resumo](#)

## Referências

1. Amin MB, Edge S, Green F, et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. (2017). Cham, Switzerland: Springer International; 2017.
2. Agarwal V, Branstetter BF 4th, Johnson JT. Indications for PET/CT in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:23-49. [Resumo](#)
3. Adams GL, Maisel RH. Malignant tumors of the larynx and hypopharynx. In: Cummings otolaryngology: head and neck surgery. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al, eds. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005:2222-2283.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc; 2016. [Texto completo](#)
5. Villanueva-Reyes A, Strand E, Nazario CM, et al. Cancer of the larynx in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2008;27:196-203. [Resumo](#)
6. Coupland VH, Chapman P, Linklater KM, et al. Trends in the epidemiology of larynx and lung cancer in south-east England, 1985-2004. *Br J Cancer*. 2009;100:167-169. [Resumo](#)
7. Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1161-1170. [Resumo](#)
8. Andersen ZJ, Lassen CF, Clemmensen IH. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer*. 2008;44:1950-1961. [Resumo](#)

9. American Cancer Society. Cancer facts & figures: 2008. 2008. <http://www.cancer.org> (last accessed 28 October 2016). [Texto completo](#)
10. Agrawal N, Ha PK. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:757-769. [Resumo](#)
11. Devlin JG, Langer CJ. Combined modality treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7:331-350. [Resumo](#)
12. Van Cauwenberge P, Dhooge I, Ingels K. Epidemiology and etiological factors of laryngeal cancer. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1992;46:99-102. [Resumo](#)
13. Altumbabic H, Salkic A, Ramas A, et al. Pattern of head and neck malignant tumours in a Tuzla ENT clinic - a five year experience. *Bosnian J Basic Med Sci*. 2008;8:377-380. [Resumo](#)
14. Bien S, Kaminski B, Zylka S, et al. Evolution of the epidemiology and clinical characteristics of larynx and hypopharynx carcinoma in Poland from 1991 to 2001. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(suppl 1):S39-S46. [Resumo](#)
15. Egeli U, Ozkan L, Tunca B, et al. The relationship between genetic susceptibility to head and neck cancer with the expression of common fragile sites. *Head Neck*. 2000;22:591-598. [Resumo](#)
16. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;85:1700-1705. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, et al. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006;29:193-198. [Resumo](#)
18. British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. Head, neck and thyroid cancers 2012 - vision paper. 2010.
19. Hoffman HT, Iseli TA, Karnell LH, et al. Management of early glottic cancer. In: Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, et al, eds. *Cummings otolaryngology: head and neck surgery*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005:2285-2325.
20. Altieri A, Garavello W, Bosetti C, et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2005;41:956-965. [Resumo](#)
21. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2013-2018. [Resumo](#)
22. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:1861-1865. [Resumo](#)
23. van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, et al. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol*. 1995;109:346-349. [Resumo](#)
24. Yu KK, Zanation AM, Moss JR, et al. Familial head and neck cancer: molecular analysis of a new clinical entity. *Laryngoscope*. 2002;112:1587-1593. [Resumo](#)



25. Ha PK, Califano JA 3rd. The molecular biology of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35:993-1012. [Resumo](#)
26. Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog*. 1993;7:139-146. [Resumo](#)
27. Rees L, Birchall M, Bailey M, et al. A systematic review of case-control studies of human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29:301-306. [Resumo](#)
28. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking: summary of data reported and evaluation. Lyon, France: IARC; 2002. [Texto completo](#)
29. Geisler SA, Olshan AF. GSTM1, GSTT1, and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a mini-HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 15;154(2):95-105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Wight R, Paleri V, Arullendran P. Current theories for the development of nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Apr;11(2):73-7. [Resumo](#)
31. Frumkin H. Agent Orange and cancer: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2003 Jul-Aug;53(4):245-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Lindeberg H, Elbrond O. Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991 Apr;16(2):149-51. [Resumo](#)
33. Qadeer MA, Lopez R, Wood BG, et al. Does acid suppressive therapy reduce the risk of laryngeal cancer recurrence? *Laryngoscope*. 2005;115:1877-1881. [Resumo](#)
34. Seoane JT. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2012 Apr;37(2):99-106. [Resumo](#)
35. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope*. 1995 Mar;105(3 Pt 1):247-50. [Resumo](#)
36. Cancer Care Ontario. PET imaging in head and neck cancer. February 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
37. Kraft M, Betz CS, Leunig A, et al. Value of fluorescence endoscopy for the early diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Head & Neck*. 2011 Jul;33(7):941-8. [Resumo](#)
38. Tesic-Vidovic L. Laryngeal tuberculosis: a report of three cases. *Internet J Otorhinolaryngol*. 2006;4.
39. Dipika A, Balakrishnan C, Nene A, et al. Upper airways involvement in Wegener's granulomatosis: a case report and review. *J Indian Rheumatol Assoc*. 2004;12:127-29. [Texto completo](#)
40. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. June 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)

41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. Version 2.2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
42. Thomas L, Drinnan M, Natesh B, et al. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic review of English language literature. *Cancer Treat Rev.* 2012 May;38(3):203-11. [Resumo](#)
43. Feng YW. Comparison of preoperative radiation and surgery with surgery alone for laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2010;17:1949-52.
44. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1143-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Bradley PJ, Mackenzie K, Wight R, et al. Consensus statement on management in the UK: transoral laser assisted microsurgical resection of early glottic cancer. *Clin Otolaryngol.* 2009 Aug;34(4):367-73. [Resumo](#)
46. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, et al. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Dec;38(6):603-12. [Resumo](#)
47. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 12;(12):CD002027. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Spielmann PM, Majumdar S, Morton RP, et al. Quality of life and functional outcomes in the management of early glottic carcinoma: a systematic review of studies comparing radiotherapy and transoral laser microsurgery. *Clin Otolaryngol.* 2010 Oct;35(5):373-82. [Resumo](#)
49. Tandon S, Munir N, Roland NJ, et al. A systematic review and number needed to treat analysis to guide the management of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Dec;38(6):702-9. [Resumo](#)
50. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Dec;133(12):1270-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90. [Resumo](#)
52. Bourhis JS, Martin LA, Ly-Schveitzer NS, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology.* 2012 Feb;13(2):145-53. [Resumo](#)
53. Ghadjar PS, Zimmermann FB. Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):524-31. [Resumo](#)

54. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2940-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3858-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Wee JT, Anderson BO, Corry J, et al. Management of the neck after chemoradiotherapy for head and neck cancers in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1086-92. [Resumo](#)
57. Lefebvre JL, Ang KK; Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations: a consensus panel summary. *Head Neck*. 2009 Apr;31(4):429-41. [Resumo](#)
58. 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Hristov B, Bajaj GK. Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Aug;41(4):715-40. [Resumo](#)
60. Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, et al. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Cancer*. 2011 Jun 15;117(12):2668-76. [Resumo](#)
61. Ferlito A, Haigentz M Jr, Bradley PJ, et al. Causes of death of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Mar;271(3):425-34. [Resumo](#)
62. Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, et al. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1;71(3):676-81. [Resumo](#)
63. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2008 Jul;30(7):889-97. [Resumo](#)
65. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Zhang X, Zhang H, Tighiouart M, et al. Synergistic inhibition of head and neck tumor growth by green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate and EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Int J Cancer*. 2008 Sep 1;123(5):1005-14. [Resumo](#)

67. Zhang X, Chen ZG, Khuri FR, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis by a combined treatment with 13-cis-retinoic acid, interferon-alpha2a, and alpha-tocopherol in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2007 Apr;29(4):351-61. [Resumo](#)
68. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1705-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Seiwert TY, Burtress B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):956-65. [Resumo](#)
70. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1104-15. [Resumo](#)
71. ClinicalTrials.gov. Chemotherapy with or without bevacizumab in treating patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
72. William WN Jr, Kim ES, Herbst RS. Cetuximab therapy for patients with advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009 Mar;6(3):132-3. [Resumo](#)
73. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Biel MA. Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the larynx. *Laryngoscope*. 1994 Apr;104(4):399-403. [Resumo](#)
75. Biel MA. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers. *Photochem Photobiol*. 2007 Sep-Oct;83(5):1063-8. [Resumo](#)
76. Hoffman HT, Porter KP, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116:1-13. [Resumo](#)
77. Cosetti M, Yu GP, Schantz SP. Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:370-379. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Cancer Research UK. Statistics and outlook for cancer of the larynx. July 2015. <http://www.cancerhelp.org.uk> (last accessed 28 October 2016). [Texto completo](#)
79. Meyer FF. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 15;82(4):1454-62. [Resumo](#)
80. Jacobi I, van der Molen L, Huiskens H, et al. Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Oct;267(10):1495-505. [Texto completo](#) [Resumo](#)

81. Seixas-Silva JA Jr, Richards T, Khuri FR, et al. Phase 2 bioadjuvant study of interferon alfa-2a, isotretinoin, and vitamin E in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131:304-307. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, et al. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). Fed Proc. 1976;35:1332-1338. [Resumo](#)
83. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2006;98:441-450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Zhang X, Chen ZG, Choe MS, et al. Tumor growth inhibition by simultaneously blocking epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in a xenograft model. Clin Cancer Res. 2005;11:6261-6269. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Massa irregular da cartilagem aritenoide esquerda e pregas ariepiglóticas, e mucosa da cartilagem aritenoide direita*

*Do acervo da Dra. Amy Chen, Emory University; usado com permissão*



*Figura 2: Pequena massa esbranquiçada no terço anterior da prega vocal verdadeira à esquerda*

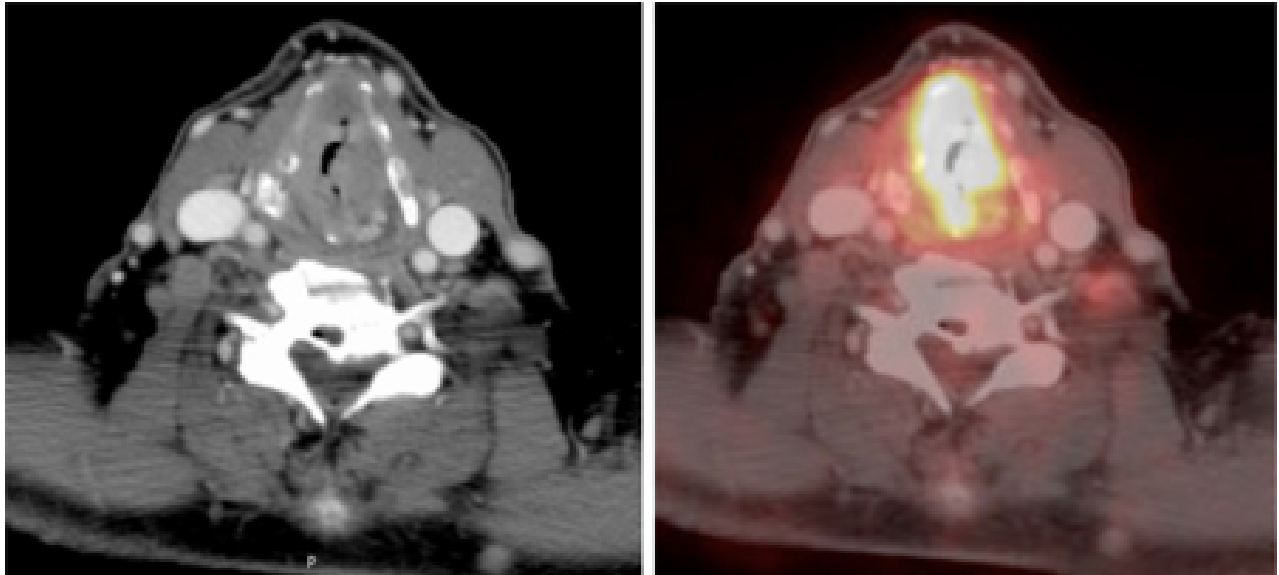
*Do acervo da Dra. Amy Chen, Emory University; usado com permissão*





*Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) mostrando tumor em massa invadindo a asa da cartilagem tireoide*

*Do acervo da Dra. Amy Chen, Emory University; usado com permissão*



*Figura 4: Extensa e volumosa massa transglótica e aumento da captação em tomografia por emissão de pósitrons (PET) (amarelo/laranja brilhante)*

*Do acervo da Dra. Amy Chen, Emory University; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Feb 20, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Clarence Sasaki, MD**

Professor of Surgery  
Yale Cancer Center, Yale School of Medicine, New Haven, CT  
DIVULGAÇÕES: CS declares that he has no competing interests.

---

**Matthew Pierce, MD**

Otolaryngologist  
Otolaryngology, Head and Neck Division, MedStar Washington Hospital Center, Georgetown University, Washington, DC  
DIVULGAÇÕES: MP declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Clarence Sasaki, and Dr Matthew Pierce would like to gratefully acknowledge Dr Scott V. Larson, Dr Hari Deshpande, Dr Elina Kari, and Dr Amy Chen, previous contributors to this topic.  
DIVULGAÇÕES: SVL, HD, EK, and AC declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Alfio Ferlito, MD, DLO, DPath, FRCSEd**

Director  
Department of Surgical Sciences, Professor and Chairman, ENT Clinic, University of Udine, Udine, Italy  
DIVULGAÇÕES: AF declares that he has no competing interests.

---

**Steven J. Charous, MD, FACS**

Assistant Professor  
Department of Otolaryngology, Rush University Medical Center, Chicago, IL  
DIVULGAÇÕES: SJC declares that he has no competing interests.