

# BMJ Best Practice

## Câncer orofaríngeo

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>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	24
Novidades	31
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	34
<b>Diretrizes</b>	<b>35</b>
Diretrizes de diagnóstico	35
Diretrizes de tratamento	35
<b>Nível de evidência</b>	<b>37</b>
<b>Referências</b>	<b>38</b>
<b>Imagens</b>	<b>47</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>53</b>

## Resumo

- ◇ Predominantemente (90%) carcinoma de células escamosas com origem na base da língua, no palato mole, na fossa tonsilar (amigdalana) e nos pilares das tonsilas palatinas (amígdalas), bem como na parede faríngea lateral e posterior. Tumores não epiteliais, como o sarcoma e os carcinomas das glândulas salivares menores, são incomuns.
- ◇ O tabagismo e o abuso de álcool são os preditores mais fortes de desenvolvimento de carcinoma orofaríngeo. A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é fortemente implicada em pessoas não expostas ao tabagismo ou a bebidas alcoólicas. O hábito de mascar noz-de-areca em países em desenvolvimento também representa um fator de risco.
- ◇ Os sinais incluem faringite, dor oral, disfagia, perda de peso, massa cervical e trismo.
- ◇ Os pacientes devem consultar um cirurgião otorrinolaringologista para o diagnóstico histológico de câncer.
- ◇ O estadiamento é feito por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância nuclear magnética (RNM) de cabeça e pescoço com contraste, seguida por endoscopia tripla sob anestesia geral. Entretanto, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), isoladamente ou combinada com a TC, já se tornou um método aceitável.
- ◇ Os esquemas de tratamento variam dependendo do estágio do câncer e envolvem cirurgia, quimioterapia, radioterapia e anticorpos monoclonais. Os pacientes devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar para otimizar o desfecho.

## Definição

O câncer orofaríngeo consiste predominantemente (90%) em carcinoma de células escamosas com origem em diferentes lugares da orofaringe: na base da língua, no palato mole, na fossa tonsilar (amigdalana) e nos pilares das tonsilas palatinas (amígdalas), bem como na parede faríngea lateral e posterior.[1] Tumores não epiteliais, como o sarcoma e os carcinomas das glândulas salivares menores, são incomuns.

## Epidemiologia

Durante o período de 1973 a 1999, nos EUA, 18,962 ocorrências de câncer orofaríngeo foram identificadas no banco de dados SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) do National Cancer Institute.[2] A maioria dos pacientes apresentava estádios avançados no diagnóstico (70%).

No Reino Unido, 5300 casos de câncer oral foram relatados em 2006, com 1063 casos com origem descrita na orofaringe e aproximadamente 1600 com origem na língua. Em 2002, a incidência anual bruta de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço na Europa foi de 36 em cada 100,000 homens e de 7 em cada 100,000 mulheres; as taxas de mortalidade correspondentes foram de 18 e 3 em cada 100,000 por ano. [3]

Existe amplo consenso de que a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) seja um agente causativo, pois o número de tumores positivos para HPV-16 aumentou[4] e afeta pacientes mais jovens (de 40 a 60 anos de idade). Os tumores orofaríngeos associados ao HPV afetam principalmente o carcinoma tonsilar e, em menor grau, o carcinoma da base da língua. Pacientes com mais parceiros sexuais constituem grupo de risco para carcinoma orofaríngeo induzido por HPV.[5] Os cânceres orofaríngeos associados ao HPV se estão tornando epidêmicos entre pessoas negras e homens não hispânicos afetados.[6] Quanto a outras localizações de neoplasias de cabeça e pescoço, o câncer orofaríngeo é associado ao tabagismo e ao abuso de álcool.[2] [7] Em países em desenvolvimento, o hábito de mascar tabaco e nozes-de-areca está associado ao câncer orofaríngeo, embora o hábito de mascar noz-de-areca seja conhecido principalmente como fator de risco para o câncer da cavidade oral.[8]

O câncer orofaríngeo aumentou significativamente de 17.6% de 1974 a 1976 para 22.6% de 1998 a 1999. Esse aumento foi inicialmente relatado entre adultos brancos de 20 a 44 anos nos EUA.[9] Esforços de saúde pública na educação e no controle do tabagismo reduziram com êxito a prevalência do tabagismo.

Um aumento similar de câncer orofaríngeo também foi relatado em países escandinavos, apesar da redução significativa no uso do tabaco.[10]

## Etiologia

O tabagismo e o abuso de álcool são os preditores mais fortes de desenvolvimento de carcinoma orofaríngeo. Pessoas que consomem intensamente tanto bebidas alcoólicas quanto tabaco correm mais risco que pessoas não expostas.[11] A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é fortemente implicada em pessoas não expostas ao tabagismo ou a bebidas alcoólicas. Os tumores orofaríngeos associados ao HPV afetam principalmente o carcinoma tonsilar e, em menor grau, o carcinoma da base da língua. Pacientes com mais parceiros sexuais constituem grupo de risco para carcinoma orofaríngeo induzido por HPV.[5] Há uma grande diferença na incidência de câncer orofaríngeo induzido por HPV-16 dependendo da localização geográfica; por exemplo, a incidência na Europa Ocidental é de 37%, na Europa Oriental é de 6% e, na Ásia, é de 2%. Isso sugere que os fatores de estilo de vida (por exemplo, sexo

oral) podem desempenhar um papel.[6] Em países em desenvolvimento, o hábito de mascar noz-de-areca também representa um fator de risco.

## Fisiopatologia

A fumaça de cigarro contém cerca de 50 carcinógenos e pró-carcinógenos. Os pró-carcinógenos mais proeminentes são os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e as aminas aromáticas.[12] A maioria dos carcinógenos e dos pró-carcinógenos requer ativação por enzimas metabolizantes, como o citocromo P450. Outras enzimas ajudam a desintoxicar os carcinógenos, como a glutatona-S-transferase.

A carcinogênese induzida por bebidas alcoólicas é mediada por acetaldeído.[13] Locais anatômicos diretamente expostos à ação de bebidas alcoólicas, como a orofaringe e a hipofaringe, correm risco de cancerização. Pessoas que fumam e bebem correm risco de malignidades secundárias em razão da cancerização de campo. A enzima álcool desidrogenase ativa e a enzima aldeído desidrogenase desintoxica o acetaldeído. Acredita-se que a susceptibilidade individual a esses carcinógenos e pró-carcinógenos seja secundária ao polimorfismo genético dessas enzimas.[14]

A carcinogênese induzida pelo vírus do papiloma humano (HPV) ainda não foi claramente elucidada. Acredita-se que seja secundária à inativação pelo vírus do p53, um gene supressor de tumores.[15]

As nitrosaminas são os principais carcinógenos associados ao tabaco sem fumaça.[16]

A arecolina é o principal carcinógeno associado às nozes-de-areca.[17]

## Classificação

### Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores da cavidade oral e da orofaringe[1]

Tumores epiteliais malignos: carcinoma de células escamosas

- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma de células escamosas basaloide
- Carcinoma papilar de células escamosas
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma de células escamosas acantolítico
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma cuniculatum.

Tumores epiteliais malignos: carcinoma linfóepitelial

Carcinoma das glândulas salivares:

- Carcinoma de células acinosas
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide cístico
- Adenocarcinoma polimorfo de baixo grau
- Adenocarcinoma basocelular
- Carcinoma epitelial-mioepitelial

- Carcinoma de células claras, sem outra especificação
- Cistoadenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma oncolítico
- Carcinoma de duto salivar
- Carcinoma mioepitelial
- Carcinoma em adenoma pleomórfico.

Sarcoma de tecidos moles: sarcoma de Kaposi

Tumores hematolinfóides:

- Linfoma difuso de grandes células B
- Linfoma de células do manto
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células T
- Plasmacitoma extramedular
- Linfoma maligno associado à mucosa.

## Prevenção primária

Na consulta inicial, a história de tabagismo e de uso de bebidas alcoólicas, bem como os hábitos sociais e sexuais (sexo oral), devem ser apurados. Deve ser oferecido aconselhamento para abandono do hábito de fumar e consumo de bebidas alcoólicas, pois os pacientes correm risco de novos tumores primários em razão da cancerização de campo. Pacientes positivos para o vírus do papiloma humano (HPV) devem ser instruídos sobre o fato de que seus parceiros correm risco de evoluir para câncer. Demonstrou-se que a vacina contra HPV evita o câncer cervical. A vacina pode exercer importante papel no futuro para a prevenção do câncer orofaríngeo.

## Rastreamento

Não existem exames padrão ou de rotina de rastreamento para câncer orofaríngeo. O rastreamento de câncer oral pode ser feito em consultório odontológico para leucoplasia (placas brancas) ou eritroplasia (placas vermelhas) que podem ser pré-cancerosas. Pode ser aplicada coloração azul de toluidina. Áreas cuja coloração permaneça mais escura têm maior probabilidade de se tornarem cancerosas e precisam de biópsia.[51] O National Cancer Institute estabeleceu algumas diretrizes para profissionais de saúde em pacientes assintomáticos.[52]

## Prevenção secundária

Os pacientes devem ser instruídos sobre a importância de abster-se do tabagismo e de bebidas alcoólicas para reduzir a incidência de segundos tumores primários. O apoio aos pacientes, como os Alcoólicos Anônimos, grupos de sobreviventes de câncer e aconselhamento psicológico, pode ajudar.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Homem de 62 anos apresenta faringite e perda de peso não intencional de 6 kg. Fuma 1 maço de cigarros diariamente há 45 anos e bebe 1 garrafa de uísque diariamente há 5 anos. O exame acusa volumosa massa tonsilar esquerda que se estende até o palato mole, sem adenopatia cervical.

### Outras apresentações

O carcinoma orofaríngeo pode apresentar-se com uma massa cervical, sem outros sintomas. O exame de cabeça e pescoço pode não revelar nenhum tumor primário evidente, pois o tumor pode ser submucosal e não ser visível ao exame físico. Estudos diagnósticos adicionais, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) isoladamente ou combinada com a tomografia computadorizada (TC), podem orientar o cirurgião para fazer a biópsia no local primário (base da língua, amígdala) caso a biópsia da massa cervical revele carcinoma de células escamosas.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Devido à mudança da epidemiologia do câncer orofaríngeo, não se deve supor que pacientes mais jovens (de 40 a 60 anos) e sexualmente ativos que apresentem faringite persistente, disfagia e massa cervical tenham uma simples infecção respiratória superior. Deve ser realizado um exame físico detalhado da orofaringe, incluindo toda ulceração ou massa tonsilar. Se os sintomas persistirem apesar dos antibióticos, os pacientes deverão ser encaminhados a um cirurgião otorrinolaringologista. Isso evitará atrasos desnecessários no diagnóstico. Embora a maior parte dos médicos de unidades básicas de saúde não tenha à disposição equipamentos apropriados para exames detalhados de cabeça e pescoço, sua atuação é fundamental para o rastreamento precoce do câncer orofaríngeo. Eles podem instruir os pacientes sobre os riscos de evoluir para câncer, em decorrência de sexo oral, reduzindo a morbidade associada ao tratamento da doença em estágio localmente avançado.[20] Dor oral e perda de peso em idosos ( $\geq 60$  anos de idade) que apresentem uma história significativa de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas devem ser motivo de alerta para os clínicos quanto à possibilidade de câncer orofaríngeo.

### História

A menos que o tumor seja descoberto por acaso durante uma consulta odontológica, a maioria dos cânceres orofaríngeos é diagnosticada em estádios avançados. Faringite, dor oral, disfagia, perda de peso, massa cervical e trismo são sintomas tardios. A disfagia e a perda de peso devem alertar os clínicos para a possibilidade de aspiração silenciosa devido à infiltração tumoral de músculos críticos à deglutição, como os músculos faríngeos e os músculos na base da língua.[21] A presença ou ausência de comorbidades, como doença arterial coronariana, deve ser observada, pois isso pode afetar o manejo do paciente.[22]

### Exame físico

A aparência geral do paciente é importante para o posterior manejo. Devem ser observadas evidências de caquexia, desnutrição, trismo e dentição comprometida, pois esses pacientes provavelmente se beneficiarão com a colocação profilática de um tubo de gastrostomia antes do tratamento.[23] O



trismo, a incapacidade de protrusão da língua e a presença de um linfonodo cervical grande (>3 cm) e fixo indicam doença localmente avançada. É importante usar uma luz frontal (como frontolux) para examinar a cavidade oral e a orofaringe porque isso deixa as mãos livres para o exame. Placas brancas (leucoplasia) e vermelhas (eritroplasia) devem ser observadas, pois podem indicar cancerização de campo, distinta da lesão primária. Para fins de estadiamento, devem ser registrados o tamanho da ulceração ou massa do palato mole, das amígdalas, da parede faríngea e da base da língua e sua extensão para locais anatômicos adjacentes. Recomenda-se usar um anestésico local (xilocaína oral ou aplicação de benzocaína) antes da palpação do tumor, pois geralmente ele é doloroso. O endurecimento do tumor indica disseminação submucosa, que pode não ser visível. Um exame endoscópico com fibras ópticas flexíveis é expressamente recomendado para determinar a extensão tumoral, bem como para descartar um segundo tumor primário na laringe e na hipofaringe. Entretanto, em mãos experientes, um exame desses locais com o uso de espelho pode fornecer informações suficientes para o manejo do paciente.

## Investigações

Os pacientes devem consultar um cirurgião otorrinolaringologista para o diagnóstico histológico de câncer do tumor primário ou do linfonodo cervical. Se a lesão estiver acessível, como tumores do palato mole e das tonsilas (amígdalas), pode ser feita uma biópsia com fórceps em consultório clínico sob anestesia local. Os tumores na base da língua requerem biópsia sob anestesia geral. No momento da biópsia, uma endoscopia tripla (nasolaringofaringoscopia, esofagoscopia e broncoscopia) também pode ser realizada tradicionalmente para descartar um segundo tumor primário.[24] A biópsia de linfonodos cervicais pode ser realizada por aspiração por agulha fina (AAF) ou por excisão. Geralmente, prefere-se realizar a biópsia de linfonodos cervicais palpáveis por AAF em razão de sua baixa morbidade. Além disso, esse tipo de biópsia pode ser realizado em consultório clínico.[25] A biópsia por excisão é realizada quando a AAF é inconclusiva.

Após o diagnóstico patológico, devem ser realizados testes adicionais para fins de estadiamento, pois a escolha do tratamento depende do estágio tumoral.

O American Joint Committee on Cancer (AJCC)[26] recomenda a TC[27] ou RNM[28] de cabeça e pescoço com contraste, seguida por endoscopia tripla sob anestesia geral para concluir o processo de estadiamento. No entanto, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), isoladamente ou combinada com TC, já modificou não oficialmente o algoritmo tradicional.[29] [30]

O objetivo do diagnóstico por imagem é estabelecer o local, o tamanho e a extensão do tumor, pois o exame clínico tende a subestimar a extensão tumoral em decorrência de sua disseminação submucosa. A TC geralmente é o primeiro exame realizado por causa de sua rapidez e disponibilidade geral. A TC revela as características do tumor, como o crescimento com efeito de massa com obliteração dos planos gordurosos, a infiltração dos músculos, a destruição óssea e o realce periférico com contraste intravenoso. O aumento do linfonodo (>1 cm) e a necrose central são sinais indiretos de malignidade.[27] Entretanto, tumores pequenos e superficiais podem não ser observados, e a presença de artefatos dentários pode obscurecer o tumor na TC.

Os tumores têm características identificáveis na RNM. Geralmente, eles parecem hipointensos ao músculo na sequência ponderada em T1, hiperintensos ao músculo na sequência ponderada em T2 e realçados com contraste à base de gadolínio. A RNM é superior à TC na avaliação de envolvimento da medula óssea, de disseminação perineural e pré-vertebral e de envolvimento da fossa pterigopalatina,

bem como na presença de artefato dentário. Entretanto, a RNM é mais susceptível a artefato por movimento.[28] Em geral, a RNM geralmente é indicada na presença de artefatos dentários.

Um exame de endoscopia tripla ou pan-endoscopia é tradicionalmente indicada após a TC ou a RNM para avaliar a presença de um segundo tumor primário (3.9%).[31] O exame de endoscopia tripla é particularmente indicado quando os pacientes apresentam metástases em linfonodos cervicais de tumor primário desconhecido.[32] Entretanto, mesmo nesse quadro, a utilidade da pan-endoscopia foi questionada quando a PET se tornou mais popular.

A PET baseia-se no princípio de que o carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer têm maior metabolismo de glicose que os tecidos normais. O análogo da glicose, 18-fluordesoxiglicose (F-18 FDG), é administrado por via intravenosa e captado pelas células cancerosas devido à sua incapacidade de metabolizar o nuclídeo radioativo. A imagem da PET é formada pela emissão de pósitrons. Como a maioria dos cânceres orofaríngeos é localmente avançada, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) é particularmente atraente para detectar metástases à distância e um segundo tumor primário no diagnóstico de câncer.[33] A PET também pode ajudar os cirurgiões a localizar locais para biópsia em caso de metástases cervicais de um tumor primário desconhecido.[34] A PET é superior à TC do tórax para detectar metástases à distância. O aparelho PET-CT combina informações fisiológicas e anatômicas da PET e da TC, com melhor precisão na detecção de metástases à distância que se apenas um desses exames fosse utilizado. A precisão na detecção de metástases à distância é de 94% com o aparelho PET-CT, de 90% apenas com PET e de 74% apenas com TC.[35] Como a maioria dos cânceres orofaríngeos é tratada com radioterapia para preservar os órgãos anatômicos, o aparelho PET-CT também permite um planejamento mais preciso do tratamento radioterápico. [30] Por esses motivos, o aparelho PET-CT tem se sobressaído como modalidade diagnóstica preferencial para estadiamento de câncer orofaríngeo.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

[Fig-6]

## Estudos auxiliares

Se o paciente apresentar câncer em estágio localmente avançado ou perda de peso, um videodeglutograma modificado deve ser realizado para descartar aspiração silenciosa.[21] Um tubo de gastrostomia percutâneo deve ser inserido no caso de aspiração para evitar o desenvolvimento de pneumonia por aspiração. Deverão ser solicitados um hemograma completo, o perfil químico e o nível de albumina e pré-albumina para avaliar o estado nutricional do paciente antes do tratamento em razão da esperada mucosite causada por radioterapia ou disfagia após a cirurgia. Pacientes com carências nutricionais devem ser considerados para alimentação enteral por tubo.

## Câncer orofaríngeo, critérios de estadiamento do American Joint Committee on Cancer

O sistema de estadiamento do AJCC (American Joint Committee on Cancer) descreve o tumor primário (estádio T), os linfonodos regionais (estádio N) e a presença ou ausência de metástases à distância (estádio M), como a seguir:

### Tumor primário (estádio T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T1: tumor  $\leq 2$  cm na maior dimensão
- T2: tumor  $>2$  cm e  $\leq 4$  cm na maior dimensão
- T3: tumor  $>4$  cm na maior dimensão
- T4a: o tumor invade a laringe, o músculo profundo/extrínseco da língua, o pterigoideo medial, o palato duro ou a mandíbula
- T4b: o tumor invade o músculo pterigoideo lateral, as placas pterigoideas, a nasofaringe lateral ou a base do crânio, ou envolve a artéria carótida.

### Linfonodos regionais (estádio N)

- 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
- N2: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão
  - N2a: metástases em um único linfonodo ipsilateral  $>3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $>6$  cm na maior dimensão
- N3: metástase em um linfonodo  $>6$  cm na maior dimensão.

### Metástases à distância (estádio M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: presença de metástase à distância.

Após a avaliação dos estádios T, N e M, um estágio numérico final (agrupamento por estádios) de I a IV é atribuído ao tumor.

### Agrupamento por estágio

- Estádio I: T1N0M0
- Estádio II: T2N0M0
- Estádio III: T3N0M0, T1-T3N1M0
- Estádio IVA: T4aN0-1M0; T1-T3N2M0
- Estádio IVB: T4bN1-N2M0; T1-T4aN3M0
- Estádio IVC: M1.

## Critérios de capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group

Critérios usados por pesquisadores para avaliar o status funcional do paciente e selecionar o tratamento apropriado.

- Grau 0: totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições
- Grau 1: restrito em atividades fisicamente extenuantes, mas pode andar e realizar atividades de natureza leve ou sedentária - por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho de escritório.
- Grau 2: deambula e é capaz de todo autocuidado, mas não é capaz de realizar nenhuma atividade de trabalho; ativo >50% das horas em que está desperto.
- Grau 3: capacidade apenas limitada de autocuidado; confinado ao leito ou à cadeira >50% das horas em que está desperto.
- Grau 4: totalmente incapaz; capacidade inexistente de autocuidado; totalmente confinado ao leito ou à cadeira.
- Grau 5: falecido.

## Fatores de risco

### Fortes

#### presença de fatores de risco

- Os principais fatores de risco incluem o tabagismo (cigarros), o abuso de álcool, a exposição ao vírus do papiloma humano (HPV), o tabaco sem fumaça e o hábito de mascar nozes-de-areca.

#### tabagismo (cigarros)

- A fumaça do cigarro contém vários carcinógenos e pró-carcinógenos que induzem o câncer da cavidade oral e da orofaringe.[11] [12]

#### bebidas alcoólicas

- Em uma metanálise, constatou-se que o risco de câncer orofaríngeo aumenta significativamente com a quantidade de bebidas alcoólicas consumidas. Os riscos relativos de desenvolver câncer são de 1.75 (25 g de bebidas alcoólicas consumidas por dia), 2.85 (50 g) e 6.01 (100 g).[18] Particularmente as pessoas que fumam e bebem estão sob risco elevado.[11]

#### infecção por HPV-16

- O carcinoma tonsilar que afeta pacientes jovens está aumentando no mundo ocidental, associado ao sexo oral em não fumantes e em não usuários de bebidas alcoólicas.[7] [9] [10] [4] [5] [6] O câncer orofaríngeo associado ao vírus do papiloma humano (HPV) está se tornando epidêmico e afeta outros grupos étnicos, como pessoas negras e hispano-americanas.[6]

#### mascar tabaco e noz-de-areca

- O hábito de mascar tabaco e nozes-de-areca é popular em alguns países em desenvolvimento, como a Índia, em razão do efeito estimulante do sistema nervoso.[11] O hábito de mascar nozes-de-areca também está associado a um prognóstico desfavorável após o tratamento do câncer. Pacientes que consomem intensamente nozes-de-areca (30 porções por dia por >30 anos) correm 31.4 vezes mais risco de morte comparados a indivíduos com consumo moderado (10 porções por dia por <10 anos).[19]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### dor oral (comum)

- Presente em até 32% dos pacientes em razão de ulceração da mucosa.[39] Dor oral e perda de peso em idosos (>60 anos de idade) que apresentem uma história significativa de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas sinalizam possível câncer orofaríngeo.

### perda de peso (comum)

- Até 50% dos pacientes apresentam perda de peso grave (10% ao longo de 6 meses).[40] Dor oral e perda de peso em idosos (>60 anos de idade) que apresentem uma história significativa de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas sinalizam possível câncer orofaríngeo.

## Outros fatores de diagnóstico

### faringite (comum)

- A faringite persistente é comum e ocorre em até 33% dos pacientes na apresentação.[36] Devido à mudança na epidemiologia do câncer orofaríngeo, não se deve supor que pacientes jovens (de 40 a 60 anos) e sexualmente ativos que apresentem faringite persistente, disfagia e massa cervical tenham uma simples infecção respiratória superior.

### nódulo no pescoço (comum)

- Presente em até 49% dos pacientes em razão de metástases no pescoço no diagnóstico.[36] Devido à mudança na epidemiologia do câncer orofaríngeo, não se deve supor que pacientes jovens (de 40 a 60 anos) e sexualmente ativos que apresentem faringite persistente, disfagia e massa cervical tenham uma simples infecção respiratória superior.

### massa endurecida ou ulcerada (comum)

- A maioria dos pacientes apresenta estágio tumoral avançado ( $\geq T2$ ) em razão da manifestação insidiosa do tumor.[37]

### disfagia (comum)

- Presente em até 10% dos pacientes; secundária à infiltração tumoral de músculos críticos à deglutição.[38] Devido à mudança na epidemiologia do câncer orofaríngeo, não se deve supor que pacientes jovens (de 40 a 60 anos) e sexualmente ativos que apresentem faringite persistente, disfagia e massa cervical tenham uma simples infecção respiratória superior.

### linfadenopatia cervical (comum)

- Até 80% dos pacientes apresentam envolvimento de linfonodos cervicais em razão da rica drenagem linfática da orofaringe.[37]

### otalgia (comum)

- Deve-se à dor referida pela estimulação de ramos timpânicos dos nervos IX e X cranianos, geralmente um sinal tardio; ocorre em 3% a 6% dos pacientes.[36] [41]

### trismo (incomum)

- Trata-se, geralmente, de um sintoma tardio da invasão tumoral do espaço pterigoideo; limita a abertura da boca. Ocorre em cerca de 2% dos pacientes no diagnóstico.[42]

### placas brancas (leucoplasia) e vermelhas (eritroplasia) (incomum)

- Devem ser observadas, pois podem indicar cancerização de campo, distinta da lesão primária.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>biópsia com fórceps da lesão</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicada se a lesão estiver facilmente acessível, como tumores no palato mole e nas amígdalas. Geralmente realizada sob anestesia local. Os tumores na base da língua requerem biópsia sob anestesia geral.</li> </ul>	<b>avalia a histologia tumoral caracterizada por ceratinócitos atípicos com pleomorfismo, núcleo hipercromático e mitose invadindo a membrana basal; o grau de diferenciação histológica varia entre bem, moderadamente e pouco diferenciado</b>
<b>tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) de cabeça e pescoço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O aparelho PET-CT combina informações fisiológicas e anatômicas da PET e da TC, com melhor precisão na detecção de metástases à distância que se apenas um desses exames fosse utilizado. A precisão na detecção de metástases à distância é de 94% com o aparelho PET-CT, de 90% apenas com PET e de 74% apenas com TC.[35] Como a maioria dos cânceres orofaríngeos é tratada com radioterapia para preservar os órgãos anatômicos, o aparelho PET-CT também permite um planejamento mais preciso do tratamento radioterápico. [30] Por esses motivos, o aparelho PET-CT tem se sobressaído como modalidade diagnóstica preferencial para estadiamento de câncer orofaríngeo.</li> <li>• Esse exame também pode detectar a recorrência de doença com maior precisão (90%) que o acompanhamento convencional mediante exame clínico, endoscopia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM).[43] [44] [45] Entretanto, é limitado pela dificuldade de distinguir entre tumor e infecção. Ele deve ser repetido 3 meses após o tratamento para evitar resultados falso-positivos, secundários à inflamação após o tratamento.[46]</li> </ul> <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-4]</p> <p>[Fig-5]</p> <p>[Fig-6]</p>	<b>demonstra o tamanho do tumor, a extensão, a presença ou ausência de linfonodos cervicais envolvidos, metástases à distância e segundo tumor primário</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) de cabeça e pescoço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TC pode ser realizada caso o aparelho PET-CT não esteja disponível. A TC revela as características do tumor, como o crescimento com efeito de massa com obliteração dos planos gordurosos, a infiltração dos músculos, a destruição óssea e o realce periférico com contraste intravenoso. O aumento do linfonodo (&gt;1 cm) e a necrose central são sinais indiretos de malignidade.[27] Entretanto, tumores pequenos e superficiais podem não ser observados, e a presença de artefatos dentários pode obscurecer o tumor na TC.</li> </ul>	<b>estabelece o local, o tamanho e a extensão do tumor</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) de cabeça e pescoço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada na presença de artefato dentário, pois tanto o aparelho de TC quanto o de PET-CT podem ser menos sensíveis.[28] [47]</li> </ul>	<b>demonstra o tamanho do tumor, a extensão, a presença ou ausência de linfonodos cervicais, a infiltração do nervo e a infiltração da medula óssea</b>
<b>pan-endoscopia ou endoscopia tripla</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicada na presença de metástases cervicais de primário desconhecido após exame com PET-CT para a biópsia de locais suspeitos, ou para "biópsia cega" caso nenhuma lesão seja observada no exame com PET-CT.[32]</li> </ul>	<b>detecta um segundo tumor primário ou um tumor não visível nas imagens usadas para "biópsia cega"</b>
<b>aspiração por agulha fina (AAF) de linfonodos cervicais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de linfonodos cervicais pode ser realizada por aspiração por agulha fina (AAF) ou por excisão. Geralmente, prefere-se realizar a biópsia de linfonodos cervicais palpáveis por AAF em razão de sua baixa morbidade. Além disso, esse tipo de biópsia pode ser realizado em consultório clínico.[25]</li> <li>O exame pode ser guiado por ultrassonografia.[48] [49]</li> </ul>	<b>detecta metástases em linfonodos cervicais</b>
<b>biópsia de linfonodos cervicais por excisão</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame geralmente realizado quando a AAF é inconclusiva</li> </ul>	<b>detecta metástases em linfonodos cervicais</b>
<b>videodeglutograma modificado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicado para suporte nutricional na presença de disfagia e perda de peso e para colocação de tubo de gastrostomia percutâneo em caso de aspiração demonstrada.[21] [23]</li> </ul>	<b>demonstra intensidade da disfagia e aspiração silenciosa</b>
<b>hibridização in situ para HPV-16, imuno-histoquímica de p16 ou reação em cadeia da polimerase (PCR) em espécime de biópsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se elevada, geralmente indica infecção e prognóstico mais favorável.[5]</li> </ul>	<b>geralmente normal, mas pode ser elevada em pacientes jovens</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Contagens sanguíneas iniciais são necessárias antes da biópsia, de quimioterapia e de radioterapia. Devem ser repetidas durante o tratamento em razão da depressão da medula óssea decorrente de quimioterapia e radioterapia.</li> </ul>	<b>geralmente normal, mas pode revelar anemia</b>
<b>eletrólitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame recomendado como linha basal antes do tratamento.</li> </ul>	<b>geralmente normais; mas podem ser elevados</b>



Exame	Resultado
<b>ureia/nitrogênio no sangue</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ingestão oral comprometida pode ocasionar azotemia pré-renal. A quimioterapia baseada em cisplatina pode causar insuficiência renal durante o tratamento e requer monitoramento rigoroso.</li> </ul>	<b>geralmente normais; mas podem ser elevados</b>
<b>creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A quimioterapia baseada em cisplatina pode causar insuficiência renal durante o tratamento e requer monitoramento rigoroso.</li> </ul>	<b>geralmente normais; mas podem ser elevados</b>
<b>proteína total</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame recomendado como linha basal antes do tratamento para suporte nutricional em razão da perda de peso e durante a radioterapia ou quimiorradioterapia em razão de mucosite.</li> </ul>	<b>geralmente normal, mas pode ser baixa</b>
<b>albumina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame recomendado como linha basal antes do tratamento para suporte nutricional em razão da perda de peso e durante a radioterapia ou quimiorradioterapia em razão de mucosite.</li> </ul>	<b>geralmente normal, mas pode ser baixa</b>
<b>pré-albumina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame recomendado como linha basal antes do tratamento para suporte nutricional em razão da perda de peso e durante a radioterapia ou quimiorradioterapia em razão de mucosite.</li> </ul>	<b>geralmente normal, mas pode ser baixa</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se elevados, geralmente indicam hepatite pelo consumo crônico de bebidas alcoólicas. O nível elevado de fosfatase alcalina pode indicar metástases ósseas.</li> </ul>	<b>geralmente normais; mas podem ser elevados</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Amigdalite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características típicas incluem faringite, deglutição dolorosa, cefaleia, febre, calafrios, amígdalas edemaciadas e vermelhas com placas brancas e linfadenopatia cervical aumentada e sensível à palpação.</li> <li>Os sinais e sintomas remitem com os antibióticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cultura faríngea pode ser positiva.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Úlcera aftosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mancha arredondada, amarelada e elevada cercada por um halo, seguida por úlcera coberta por membrana branca ou acinzentada cercada por tecido normal.</li> <li>• Ausência de induração percebida, a úlcera é autolimitada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico clínico.</li> </ul>
<b>Sífilis oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulceração solitária, de base profunda, com borda irregular, associada à adenopatia cervical; história de sexo oral.</li> <li>• Responde aos antibióticos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) positivo.</li> </ul>
<b>Tuberculose oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulceração única ou múltipla, com ou sem adenopatia cervical em paciente positivo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).</li> <li>• Remite com terapia antituberculosa e antiviral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões granulomatosas e bacilos álcool-ácido resistentes na biópsia.</li> </ul>
<b>Vírus do herpes simples oral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiplas vesículas numa base eritematosa, acompanhadas por ulceração dolorosa; história de sexo oral.</li> <li>• Remite com aciclovir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esfregaço de Tzanck para inclusões intranucleares (colônias virais).</li> <li>• Cultura da vesícula positiva para herpes simples.</li> </ul>
<b>Infecção oral por citomegalovírus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcerações perfuradas e dolorosas, com bordas não endurecidas em paciente HIV-positivo.</li> <li>• Remite com ganciclovir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusão nuclear viral por histologia, cultura viral de tecido.</li> </ul>
<b>Linfoma não Hodgkin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massa envolvendo o anel de Waldeyer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia por excisão do tecido nodal mostrando linfócitos anormais.</li> <li>• Imunofenotipagem e análise por citometria de fluxo de marcadores de superfície.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

**Câncer orofaríngeo, estadiamento do American Joint Committee on Cancer[26]**

O sistema de estadiamento do AJCC (American Joint Committee on Cancer) descreve o tumor primário (estádio T), os linfonodos regionais (estádio N) e a presença ou ausência de metástases à distância (estádio M), como a seguir:

#### Tumor primário (estádio T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T1: tumor  $\leq 2$  cm na maior dimensão
- T2: tumor  $> 2$  cm e  $\leq 4$  cm na maior dimensão
- T3: tumor  $> 4$  cm na maior dimensão
- T4a: o tumor invade a laringe, o músculo profundo/extrínseco da língua, o pterigoideo medial, o palato duro ou a mandíbula
- T4b: o tumor invade o músculo pterigoideo lateral, as placas pterigoideas, a nasofaringe lateral ou a base do crânio, ou envolve a artéria carótida.

#### Linfonodos regionais (estádio N)

- 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
- N2: metástase em um único linfonodo ipsilateral,  $> 3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão, ou em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $> 6$  cm na maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum  $> 6$  cm na maior dimensão
  - N2a: metástases em um único linfonodo ipsilateral  $> 3$  cm, mas  $\leq 6$  cm na maior dimensão
  - N2b: metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum  $> 6$  cm na maior dimensão
- N3: metástase em um linfonodo  $> 6$  cm na maior dimensão.

#### Metástases à distância (estádio M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: presença de metástase à distância.

Após a avaliação dos estádios T, N e M, um estágio numérico final (agrupamento por estádios) de I a IV é atribuído ao tumor.

#### Agrupamento por estágio

- Estádio I: T1N0M0
- Estádio II: T2N0M0
- Estádio III: T3N0M0, T1-T3N1M0
- Estádio IVA: T4aN0-1M0; T1-T3N2M0
- Estádio IVB: T4bN1-N2M0; T1-T4aN3M0
- Estádio IVC: M1.

## Capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group<sup>[50]</sup>

Critérios usados por pesquisadores para avaliar o status funcional do paciente e selecionar o tratamento apropriado.

- Grau 0: totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades pré-doença sem restrições
- Grau 1: restrito em atividades fisicamente extenuantes, mas pode andar e realizar atividades de natureza leve ou sedentária - por exemplo, trabalho doméstico leve, trabalho de escritório.
- Grau 2: deambula e é capaz de todo autocuidado, mas não é capaz de realizar nenhuma atividade de trabalho; ativo >50% das horas em que está desperto.
- Grau 3: capacidade apenas limitada de autocuidado; confinado ao leito ou à cadeira >50% das horas em que está desperto.
- Grau 4: totalmente incapaz; capacidade inexistente de autocuidado; totalmente confinado ao leito ou à cadeira.
- Grau 5: falecido.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os esquemas de tratamento variam dependendo do estágio do câncer. Os estádios I e II podem ser tratados com cirurgia ou radioterapia, com sobrevida similar.[37] [53] [54] Geralmente, prefere-se a radioterapia porque, quando as 2 modalidades foram comparadas à cirurgia em um estudo não randomizado entre 51 instituições acadêmicas nos EUA e no Canadá, essa modalidade apresentou menor taxa de mortalidade.[54] Os estádios III e IVA (tumor localmente avançado e ressecável) do câncer podem ser tratados com cirurgia, seguida por radioterapia pós-operatória, ou com quimiorradioterapia concomitante, com igual desfecho.[55] Geralmente, prefere-se a quimiorradioterapia pela preservação dos órgãos anatômicos e pelo efeito deletério da cirurgia na fala,[56] além da dor oral.[57] No futuro, serão desenvolvidos algoritmos para o tratamento de câncer orofaríngeo, pois pacientes positivos para vírus do papiloma humano (HPV) apresentam um prognóstico melhor que a coorte de pacientes com idade avançada quando tratados com radioterapia.[58] [59] [60] Pacientes com múltiplas comorbidades que não podem ser submetidos à cirurgia nem à quimioterapia podem se beneficiar com o cetuximabe e a radioterapia.[61] O câncer estágio IVB (tumor localmente avançado e irressecável) é irressecável. O tratamento envolve quimiorradioterapia.[62] O estágio IVC (metástases à distância na apresentação) do câncer é tratado com quimioterapia para alívio paliativo dos sintomas. A adição de cetuximabe à quimioterapia pode aumentar a sobrevida.[63] Os pacientes devem ser tratados por uma equipe multidisciplinar para otimizar o desfecho.[22] Deverão ser solicitados um hemograma completo, o perfil químico e o nível de albumina e pré-albumina para avaliar o estado nutricional do paciente antes do tratamento em razão da esperada mucosite causada por radioterapia ou disfagia após a cirurgia.

### Câncer orofaríngeo em estágio inicial (estádio I e II)

Os pacientes podem ser tratados com cirurgia ou radioterapia. Embora nenhum estudo randomizado tenha comparado as 2 modalidades, estudos retrospectivos relataram controle local similar e taxas de sobrevida de 80% a 90%.[37] [53] [54] Uma revisão de literatura de resultados cirúrgicos e radioterápicos de 51 instituições acadêmicas na América do Norte relatou complicações fatais de cirurgia de 3.2% a 3.5% e de radioterapia de 0.2% a 0.4%.[54] As taxas de complicações graves não fatais foram de 23% a 32% para cirurgia e de 3.8% a 6% para radioterapia.

A cirurgia do palato mole, seguida por reconstrução microcirúrgica do defeito com retalho fasciocutâneo livre, é afetada pelo fechamento insatisfatório do retalho durante a fala e a deglutição.[64] A disfagia e a dificuldade na fala resultantes são proporcionais ao tamanho do tumor e ao volume da ressecção do palato mole.[65] A radioterapia do carcinoma do palato mole com braquiterapia (implante radioativo), seja por si só ou combinada com feixe externo, é associada a um bom desfecho funcional.[66] [67] [68]

A base da língua desempenha um papel essencial na fala e na deglutição. Após glossectomia parcial, a inteligibilidade da fala frequentemente é alterada.[69] Como resultado, embora o controle local após cirurgia seja igual àquele obtido pela radioterapia, os pacientes com câncer na base da língua tratados cirurgicamente apresentam uma qualidade de vida inferior àqueles tratados com radioterapia em razão da fala e da deglutição alteradas.[70]

O tratamento do carcinoma tonsilar (amigdaliano) está evoluindo. Estudos recentes sugerem que pacientes com espécime de biópsia positivo para HPV podem ter um prognóstico melhor quando tratados com radioterapia.[58] [60] A radioterapia pode tornar-se o tratamento de escolha para carcinoma tonsilar positivo para HPV.

## Estádios localmente avançados: ressecável (estádio III e IVA)

Pacientes com câncer orofaríngeo ressecável localmente avançado podem ser tratados com cirurgia, seguida por radioterapia pós-operatória, ou com quimiorradioterapia concomitante sem cirurgia. Um estudo randomizado com neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas demonstrou controle local e sobrevida similares nas duas modalidades.[55] Embora o número de pacientes com câncer orofaríngeo fosse pequeno, o estudo corroborou com a igual efetividade de ambas as modalidades relatada em estudos retrospectivos.[71] [72] [73] O desfecho funcional pode ser abaixo do ideal com radioterapia pós-operatória, pois os pacientes desenvolveram dificuldades na fala e na normalização da dieta após o tratamento.[71] [73] A vantagem da quimiorradioterapia concomitante é a preservação anatômica dos órgãos com a conservação da fala. A quimiorradioterapia geralmente é escolhida por essa razão. A sobrevida varia de 50% a 60% a 3 a 5 anos pela alta taxa de metástases a distância (de 20% a 40%).[55] [71] [72] [73] [74] O benefício de adicionar quimioterapia à radiação em todos os locais anatômicos de neoplasias de cabeça e pescoço foi demonstrado por uma metanálise recente. Pacientes com câncer orofaríngeo tiveram uma melhora de sobrevida de 8.1% em 5 anos.[75] No futuro, a toxicidade elevada da modalidade combinada poderá ser atenuada com técnicas modernas de radioterapia que diminuem a dose de radiação nos órgãos normais.

Existem muitos esquemas de quimioterapia usados para quimiorradioterapia concomitante. Ainda se desconhece qual desses esquemas é superior. A quimiorradioterapia concomitante pode ser administrada sem ou após quimioterapia de indução, dependendo da preferência do oncologista, pois uma metanálise não demonstrou superioridade da quimioterapia de indução em relação à quimioterapia concomitante.[76] Alguns médicos preferem uma quimioterapia de indução medicamentosa tripla, embora o risco de toxicidade seja maior.

## Estádios localmente avançados: irressecável (estádio IVB)

Pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço irressecáveis localmente avançadas devem ser tratados com quimiorradioterapia concomitante, se viável. Estudos randomizados e uma metanálise demonstram melhor sobrevida e controle local com quimiorradioterapia concomitante quando comparada com radioterapia apenas.[77] [76] [78] [79] [80] [81] [82] [83] As combinações mais comuns de quimioterapia foram fluoruracila e cisplatina,[77] [82] [84] fluoruracila e carboplatina[78] [79] [80] [81] e fluoruracila e mitomicina.[76] A sobrevida a três anos no grupo de quimiorradioterapia concomitante variou de 40% a 55%, e o controle locorregional foi de 58% a 70% para a modalidade combinada.[77] [81] [82] No entanto, a quimiorradioterapia concomitante é associada a toxicidade significativa de grau 3 a 4, predominante mucosite (até 71%)[81] e efeitos hematológicos adversos (até 32%).[77] Ainda não está claro qual o esquema quimioterápico ou regime de radioterapia fracionada é ideal. As doses de fluoruracila, cisplatina e carboplatina variam, embora a dose de mitomicina seja fixa. A dose de radioterapia variou de 70 Gy (uma vez ao dia) a 75 Gy (duas vezes ao dia).

Em resumo, o padrão de cuidados para pacientes com tumor irressecável baseia-se em quimioterapia baseada em platina concomitante com radioterapia, com ou sem quimioterapia adjuvante. Entretanto, o esquema quimioterápico ideal ainda precisa ser definido, e a necessidade de quimioterapia adjuvante ainda não foi demonstrada de maneira conclusiva, apesar das taxas elevadas de doença metastática. O padrão é a alta dose de cisplatina a cada 21 dias, simultaneamente com radioterapia,[85] embora os pacientes com capacidade funcional deficiente possam precisar de baixas doses semanais de cisplatina ou carboplatina. Outra opção é a quimioterapia de indução medicamentosa tripla, com docetaxel, cisplatina e fluoruracila, seguida por quimiorradioterapia concomitante com carboplatina semanal.[84] A adição de docetaxel à quimioterapia de indução de cisplatina e fluoruracila resultou

em uma sobrevida mediana de 71 meses, em comparação com os 30 meses para a quimioterapia de indução de cisplatina e fluoruracila seguida por quimiorradioterapia concomitante. O controle local também foi superior na modalidade de indução medicamentosa tripla, embora tenha sido relatada maior toxicidade hematológica. Uma metanálise confirmou a superioridade do esquema de indução tripla.[86] Entretanto, ainda se desconhece o esquema quimiorradioterápico ideal, pois esses esquemas não foram diretamente comparados. A adição de erlotinibe (uma molécula pequena com propriedades de receptor do fator de crescimento antiepitérmico) não melhorou a sobrevida ou sobrevida livre de progressão em pacientes em tratamento com quimiorradioterapia, pelo que não é recomendada atualmente.[87] A adição de panitumomabe, um anticorpo monoclonal humano com afinidade específica para o receptor do fator de crescimento epidérmico, a quimioterapia padrão e radioterapia não conferiram qualquer melhora no controle local ou sobrevida, apesar da toxicidade de nível elevado 3-4 em um ensaio randomizado.[88] Assim, o papel da inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico permanece sob investigação em pacientes com câncer orofaríngeo irresssecável.

## **Estádios localmente avançados em pacientes com intolerância à quimioterapia ou cirurgia**

Para pacientes com doença ressecável ou irresssecável localmente avançada que não toleram quimioterapia ou cirurgia, o cetuximabe combinado com radioterapia constitui alternativa aceitável. Neoplasias de cabeça e pescoço têm uma alta expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), um receptor-chave envolvido em transduções de sinais mitogênicos, antiapoptóticos, angiogênicos e pró-invasão. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal dirigido à metade extracelular do EGFR. Um estudo randomizado demonstrou o benefício do cetuximabe em neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas.[61] O cetuximabe foi administrado em dose de ataque, seguida por uma dose semanal durante radioterapia convencional ou hiperfracionada (70-72 Gy). A sobrevida a três anos foi de 45% para radioterapia isoladamente e de 55% para radioterapia combinada com cetuximabe. Com exceção de erupção acneiforme, o tratamento com cetuximabe foi bem tolerado.

## **Pacientes com metástases à distância na apresentação (estádio IVC).**

Pacientes com metástases à distância devem ser tratados com quimioterapia.[63] A quimioterapia convencional geralmente é um agente derivado da platina combinado com fluoruracila. Um estudo randomizado comparou a eficácia da cisplatina ou da carboplatina associada a fluoruracila por 6 ciclos, versus os mesmos agentes quimioterápicos com cetuximabe. A sobrevida mediana melhorou significativamente com a adição do cetuximabe (10.1 meses) em relação à quimioterapia isoladamente (7.4 meses).[63] A sobrevida mediana livre de progressão e o tempo até falha do tratamento também aumentaram com o cetuximabe. Não houve diferença na toxicidade entre as 2 modalidades. Essa melhora modesta na sobrevida com a adição do cetuximabe à quimioterapia também foi observada em outro estudo.[89] A adição de cetuximabe à quimioterapia deve ser ponderada com cuidado para pacientes que não tenham a mutação no gene RAS, pois eles podem não responder ao cetuximabe com base nos ensaios atuais sobre câncer colorretal, embora faltem dados sobre neoplasias de cabeça e pescoço.[90]

## **Pacientes com doença recorrente**

Em pacientes com doença recorrente após terapia local prévia sem evidências de metástases a distância, o resgate com cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia pode ser considerado individualmente, tendo em conta a toxicidade do tratamento.[91] [92] O pemetrexede combinado com



a cisplatina pode ser mais efetivo quando comparado à cisplatina isoladamente para quimioterapia de resgate.[93]

## 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 )	
<b>estádio I ou II (doença em estágio inicial)</b>	
1a	radioterapia ou cirurgia
<b>estádio III ou IVA (tumor localmente avançado e ressecável)</b>	
1a	cirurgia + radioterapia pós-operatória
1a	quimiorradioterapia
adjunto	quimioterapia de indução
2a	cetuximabe + radioterapia
<b>estádio IVB (tumor localmente avançado e irressecável)</b>	
1a	quimiorradioterapia ± quimioterapia adjuvante
1a	quimioterapia de indução + quimiorradioterapia
2a	cetuximabe + radioterapia
<b>estádio IVC (metástases à distância na apresentação)</b>	
1a	quimioterapia ± cetuximabe
Em curso ( resumo )	
<b>doença recorrente</b>	
1a	cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia, dependendo da terapia inicial

## 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

#### estádio I ou II (doença em estágio inicial)

1a

#### radioterapia ou cirurgia

» Uma revisão de literatura de resultados cirúrgicos e radioterápicos de 51 instituições acadêmicas na América do Norte relatou complicações fatais de cirurgia de 3.2% a 3.5% e de radioterapia de 0.2% a 0.4%.<sup>[54]</sup> As taxas de complicações graves não fatais foram de 23% a 32% para cirurgia e de 3.8% a 6% para radioterapia.

» A cirurgia do palato mole, seguida por reconstrução microcirúrgica do defeito com retalho fasciocutâneo livre, é afetada pelo fechamento insatisfatório do retalho durante a fala e a deglutição.<sup>[64]</sup> A disfagia e a dificuldade na fala resultantes são proporcionais ao tamanho do tumor e ao volume da ressecção do palato mole.<sup>[65]</sup> A radioterapia do carcinoma do palato mole com braquiterapia (implante radioativo), seja isoladamente ou combinada com feixe externo, é associada a um bom desfecho funcional.<sup>[66] [67] [68]</sup>

» A base da língua desempenha um papel essencial na fala e na deglutição. Após glossectomia parcial, a inteligibilidade da fala frequentemente é alterada.<sup>[69]</sup> Como resultado, embora o controle local após cirurgia seja igual àquele obtido pela radioterapia, os pacientes com câncer na base da língua tratados cirurgicamente apresentam uma qualidade de vida inferior àqueles tratados com radioterapia em razão da fala e da deglutição alteradas.<sup>[70]</sup>

» O tratamento do carcinoma tonsilar (amigdaliano) está evoluindo, pois estudos recentes sugerem que pacientes com espécime de biópsia positivo para o papilomavírus humano (HPV) podem ter um prognóstico melhor quando tratados com radioterapia.<sup>[58] [60]</sup>

#### estádio III ou IVA (tumor localmente avançado e ressecável)

1a

#### cirurgia + radioterapia pós-operatória

## Agudo

» O câncer orofaríngeo localmente avançado ressecável pode ser tratado com cirurgia, seguida por radioterapia pós-operatória, ou com quimiorradioterapia concomitante, com desfecho igual. Um estudo randomizado com neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas demonstrou controle local e sobrevida similares nas duas modalidades.[55] Embora o número de pacientes com câncer orofaríngeo fosse pequeno, o estudo corroborou com a igual efetividade de ambas as modalidades relatada em estudos retrospectivos.[71] [72] [73] O desfecho funcional pode ser abaixo do ideal com radioterapia pós-operatória, pois os pacientes desenvolveram dificuldades na fala e na normalização da dieta após o tratamento.[71] [73] A sobrevida varia de 50% a 60% a 3 a 5 anos pela alta taxa de metástases a distância (de 20% a 40%).[55] [71] [72] [73] [74]

1a

### quimiorradioterapia

#### Opções primárias

» radioterapia

--E--

» cisplatina

-ou-

» fluorouracil

-ou-

» carboplatina

» O câncer orofaríngeo localmente avançado ressecável pode ser tratado com cirurgia, seguida por radioterapia pós-operatória, ou com quimiorradioterapia concomitante. Um estudo randomizado com neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas demonstrou controle local e sobrevida similares nas duas modalidades.[55] Embora o número de pacientes com câncer orofaríngeo fosse pequeno, o estudo corroborou com a igual efetividade de ambas as modalidades relatada em estudos retrospectivos.[71] [72] [73] A vantagem da quimiorradioterapia concomitante é a preservação anatômica dos órgãos com a conservação da fala. A quimiorradioterapia geralmente é escolhida por essa razão. A sobrevida varia de 50% a 60% a 3 a 5 anos pela alta taxa de metástases a distância (de 20% a 40%).[55] [71] [72] [73] [74] O benefício de adicionar quimioterapia à radiação em todos os locais anatômicos de neoplasias de cabeça e pescoço foi demonstrado por uma metanálise recente. Pacientes com câncer orofaríngeo tiveram uma melhora de sobrevida de 8.1% em 5 anos.[75]

## Agudo

» Existem muitos esquemas de quimioterapia, mas ainda se desconhece qual desses esquemas é superior.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### adjunto **quimioterapia de indução**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» docetaxel

-e-

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

» A quimiorradioterapia concomitante pode ser administrada sem ou após quimioterapia de indução, dependendo da preferência do oncologista, pois uma metanálise não demonstrou superioridade da quimioterapia de indução em relação à quimioterapia concomitante.[76] Alguns médicos preferem uma quimioterapia de indução medicamentosa tripla, embora o risco de toxicidade seja maior.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### 2a **cetuximabe + radioterapia**

#### Opções primárias

» cetuximabe

-e-

» radioterapia

» Para pacientes com doença ressecável localmente avançada que não toleram quimioterapia ou cirurgia, o cetuximabe combinado com radioterapia constitui alternativa aceitável.

» Neoplasias de cabeça e pescoço têm uma alta expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), um receptor-chave envolvido em transduções de sinais mitogênicos, antiapoptóticos, angiogênicos e pró-invasão. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal dirigido à metade extracelular do EGFR.

» Um estudo randomizado demonstrou benefício na sobrevida em 3 anos proporcionado com o cetuximabe combinado à radioterapia em

## Agudo

neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas.[61] 1[B]Evidence

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### estádio IVB (tumor localmente avançado e irressecável)

#### 1a quimiorradioterapia ± quimioterapia adjuvante

##### Opções primárias

» cisplatina

-e-

» radioterapia

##### OU

» cisplatina

-e-

» radioterapia

-e-

» quimioterapia adjuvante

» Estudos randomizados demonstram melhora na sobrevida e no controle local com terapia concomitante em vez de radioterapia isoladamente.[77] [76] [78] [79] [80] [81] [82] [83] 2[B]Evidence

» O padrão geral de cuidados baseia-se em quimioterapia baseada em platina concomitante com radioterapia ± quimioterapia adjuvante, em que a quimioterapia adjuvante seria administrada após o ciclo de quimiorradioterapia.

» O esquema quimioterápico ideal ainda precisa ser definido, e a necessidade de quimioterapia adjuvante ainda não foi demonstrada de maneira conclusiva, apesar das taxas elevadas de doença metastática.

» O esquema padrão de quimiorradioterapia é uma dose alta de cisplatina a cada 21 dias concomitante com radioterapia,[85] embora pacientes com capacidade funcional insatisfatória possam necessitar de uma dose baixa de cisplatina ou carboplatina semanalmente. Ainda se desconhece o esquema quimiorradioterápico ideal, pois esses esquemas não foram diretamente comparados. Médicos dos EUA tendem a usar a cisplatina, e médicos europeus tendem a usar a carboplatina.

## Agudo

1a

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### quimioterapia de indução + quimiorradioterapia

#### Opções primárias

» docetaxel

-e-

» fluorouracil

-e-

» cisplatina

--E--

» carboplatina

-e-

» radioterapia

» Outra opção é a quimioterapia de indução medicamentosa tripla, com docetaxel, cisplatina e fluoruracila, seguida por quimiorradioterapia concomitante com carboplatina semanal.[84] A adição de docetaxel à quimioterapia de indução de cisplatina e fluoruracila resultou em uma sobrevida mediana de 71 meses, em comparação com os 30 meses para a quimioterapia de indução de cisplatina e fluoruracila seguida por quimiorradioterapia concomitante. O controle local também foi superior na modalidade de indução medicamentosa tripla, embora tenha sido relatada maior toxicidade hematológica. Uma metanálise confirmou a superioridade do esquema de indução tripla.[86] Entretanto, ainda se desconhece o esquema quimiorradioterápico ideal, pois esses esquemas não foram diretamente comparados. A adição de erlotinibe (uma molécula pequena com propriedades de receptor do fator de crescimento antiepitérmico) não melhorou a sobrevida ou sobrevida livre de progressão em pacientes em tratamento com quimiorradioterapia, pelo que não é recomendada atualmente.[87]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a

### cetuximabe + radioterapia

#### Opções primárias

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

-e-

» radioterapia

## Agudo

» Para pacientes com doença irresssecável localmente avançada que não toleram quimioterapia ou cirurgia, o cetuximabe combinado com radioterapia constitui alternativa aceitável.

» Neoplasias de cabeça e pescoço têm uma alta expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), um receptor-chave envolvido em transduções de sinais mitogénicos, antiapoptóticos, angiogénicos e pró-invasão. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal dirigido à metade extracelular do EGFR.

» Um estudo randomizado demonstrou benefício na sobrevida em 3 anos proporcionado com o cetuximabe combinado à radioterapia em neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas.[61] 1[B]Evidence

### estádio IVC (metástases à distância na apresentação)

1a

#### quimioterapia ± cetuximabe

##### Opções primárias

» cisplatina  
-ou-  
» carboplatina

--E--

» fluorouracil

OU

» cisplatina  
-ou-  
» carboplatina

--E--

» fluorouracil  
-e-  
» cetuximabe

» Os pacientes devem ser tratados com quimioterapia.[63] A quimioterapia convencional geralmente é um derivado da platina com fluoruracila.

» Um estudo randomizado comparou a eficácia da cisplatina ou da carboplatina associada a fluoruracila por 6 ciclos, versus os mesmos agentes quimioterápicos com cetuximabe.

» A sobrevida mediana melhorou significativamente com a adição do cetuximabe (10.1 meses) em relação à quimioterapia isoladamente (7.4 meses).[63]



## Agudo

» A sobrevida mediana livre de progressão e o tempo até falha do tratamento também aumentaram com o cetuximabe. Não houve diferença na toxicidade entre as 2 modalidades. Essa melhora modesta na sobrevida com a adição do cetuximabe à quimioterapia também foi observada em outro estudo.[89] A adição de cetuximabe à quimioterapia deve ser ponderada com cuidado para pacientes que não tenham a mutação no gene RAS, pois eles podem não responder ao cetuximabe com base nos ensaios atuais sobre câncer colorretal, embora faltem dados sobre neoplasias de cabeça e pescoço.[90]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## Em curso

### doença recorrente

#### 1a **cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia, dependendo da terapia inicial**

##### Opções primárias

» pemetrexede

-e-

» cisplatina

» Para doença recorrente após terapia local prévia sem quaisquer evidências de metástases à distância, o resgate com cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia pode ser considerado individualmente em razão da toxicidade do tratamento.[91] [92]

» O pemetrexede combinado com a cisplatina pode ser mais efetivo quando comparado à cisplatina isoladamente para quimioterapia de resgate.[93]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## Novidades

### Agentes inibidores do fator de crescimento epidérmico e antiangiogênicos

A emergência recente do HPV-16 como fator prognóstico para câncer orofaríngeo influenciará ensaios prospectivos futuros, pois pacientes com infecção positiva por vírus do papiloma humano (HPV) provavelmente precisarão ser estudados como um grupo separado. Outros agentes inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico, como o erlotinibe, e agentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe, estão sendo incorporados com quimioterapia e radioterapia. Estudos preliminares apresentados na conferência de 2009 da American Society of Clinical Oncology são promissores.[94] [95] Outro anticorpo monoclonal com receptores do fator de crescimento antiepidérmico, panitumomabe, demonstrou melhorar a sobrevida livre de progressão em pacientes com neoplasias metastáticas ou recorrentes de cabeça e pescoço quando incluídos na quimioterapia.[96] A adição de panitumomabe não melhorou a sobrevida em pacientes com câncer orofaríngeo avançado localmente. Em caso de metástase, a combinação de quimioterapia e panitumomabe pode melhorar a sobrevida livre de doença e deve ser investigada em ensaios clínicos prospectivos futuros.

### Biomarcadores

A presença da oncoproteína E6 pode conferir uma vantagem de sobrevida para câncer orofaríngeo induzido por HPV-16 em razão da melhora da taxa de apoptose observada com radiação.[97] A expressão elevada do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na espécime do tumor pode conferir um prognóstico desfavorável, realçando a importância dos biomarcadores nos ensaios prospectivos futuros.[98] É provável que o algoritmo de tratamento tradicional possa ser alterado no futuro quando se levar em consideração a ausência ou a presença desses biomarcadores.

### IGRT (radioterapia guiada por imagem baseada em tomoterapia)

A IGRT é um tipo especial de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) que pode ser uma nova e promissora técnica de radioterapia por diminuir a dose de radiação nos tecidos normais.[99] Investigações adicionais são necessárias.

## Recomendações

### Monitoramento

Deverão ser solicitados um hemograma completo, o perfil químico e o nível de albumina e pré-albumina para avaliar o estado nutricional do paciente antes do tratamento em razão da esperada mucosite causada por radioterapia ou disfagia após a cirurgia.

O exame físico e a endoscopia indireta ou direta das vias aéreas superiores devem ser realizados mensalmente após o tratamento. Um videodeglutograma modificado ou um exame endoscópico deve ser realizado 1 mês após o tratamento para avaliar o risco de disfagia e aspiração, bem como para terapia da deglutição. Pacientes com aspiração conhecida devem continuar usando o tubo de gastrostomia para alimentação. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) deve ser realizada 3 meses após o tratamento para avaliar metástases à distância e locorregionais, bem como a critério médico (geralmente após 12 meses aproximadamente).<sup>[45]</sup> A audiometria deve ser realizada em pacientes que passam por radioterapia ou quimiorradioterapia, pois o déficit de audição é uma deficiência que pode ocasionar isolamento e depressão. Testes de função tireoidiana devem ser realizados após radioterapia de pescoço para reposição do hormônio tireoidiano.

Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente nos primeiros 2 anos após o tratamento para detecção precoce de recidiva e complicações do tratamento.

### Instruções ao paciente

A nutrição é essencial para a recuperação do paciente após o tratamento. A maioria dos pacientes perde peso durante o tratamento em decorrência da cirurgia ou mucosite induzida por radioterapia ou quimiorradioterapia. Um nutricionista deve ser consultado em caso de perda de peso grave e quando a alimentação por tubo de gastrostomia é prolongada. A terapia da deglutição deve ser iniciada logo após o tratamento em pacientes com aspiração e disfagia grave. Os pacientes devem ser instruídos quanto aos sinais e sintomas do hipotireoidismo para detecção precoce e reposição do hormônio tireoidiano.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>mucosite oral</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>A mucosite oral secundária a uma terapia contra câncer é uma inflamação aguda da mucosa oral em resposta à quimioterapia sistêmica e/ou à radioterapia em campos que envolvem a cavidade oral. O quadro clínico varia de uma estomatite eritematosa geral até lesões erosivas e ulceração manifesta. As lesões geralmente causam muita dor, podem comprometer a nutrição e a higiene bucal, além de que aumentam o risco de infecção local e sistêmica. Além disso, a mucosite oral grave pode ocasionar uma redução indesejável na dose de quimioterapia e/ou à interrupção da radioterapia.</p> <p>O tratamento é sintomático e inclui higiene bucal e controle da dor.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteorradiocrose após radioterapia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
O risco depende da dose total de radioterapia na mandíbula e do volume da mandíbula irradiada. Para pacientes que passam por quimiorradioterapia concomitante, o risco varia de 5% a 7%. <sup>[76] [78] [79]</sup> Para prevenção, todos os pacientes devem ser avaliados por um profissional de odontologia familiarizado com radioterapia antes de iniciar o tratamento. Os antibióticos e a oxigenoterapia hiperbárica são os principais tratamentos. Cirurgia pode ser necessária em casos refratários.		
<b>trismo</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Secundário à fibrose da articulação temporomandibular (ATM) e dos músculos pterigoideos. O risco aumenta com a dose de radioterapia nessas estruturas. A IMRT pode diminuir a dose de radioterapia na ATM e reduzir o risco. Como não há definição uniforme para trismo, sua incidência após radioterapia para câncer orofaríngeo varia de 2% a 13%. <sup>[77] [76]</sup>		
<b>alteração da fala após cirurgia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A orofaringe exerce papel-chave na fonação. A cirurgia, mesmo com reconstrução, está associada à fala alterada, pois a qualidade da voz não é a mesma. A radioterapia é preferível à cirurgia em razão da preservação dos órgãos anatómicos e da conservação da fala. <sup>[64] [65] [66] [67] [68] [69] [70]</sup>		
<b>disfagia e aspiração após cirurgia ou radioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Trata-se da complicação mais grave por causa do potencial para pneumonia por aspiração e morte, fato quase sempre ignorado pelos médicos, pois metade dos pacientes têm reflexo de tosse suprimido após o tratamento. <sup>[107]</sup> Os pacientes podem tornar-se dependentes de alimentação por tubos de gastrostomia por tempo prolongado. <sup>[77] [76] [78]</sup>		
<b>xerostomia após radioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A radioterapia geralmente danifica as glândulas salivares e induz xerostomia permanente, que afeta a qualidade de vida do paciente. A gravidade da xerostomia depende da dose nas glândulas parótidas. Novas técnicas de radioterapia, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), podem reduzir a dose de radioterapia nas glândulas parótidas (dose média <26 Gy) e permitir a recuperação do fluxo salivar. <sup>[108]</sup>		
<b>perda auditiva após quimioterapia e radioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Pacientes que passam por quimioterapia e radioterapia correm particular risco porque a cisplatina isoladamente pode provocar danos na cóclea. Pacientes idosos (70 anos ou mais) e pacientes com déficit de audição preexistente apresentam aumento do risco. O risco depende da dose de radioterapia na cóclea, sendo potencializado pela cisplatina. Uma dose de radioterapia tão baixa quanto 10 Gy pode produzir déficit de audição quando combinada com a cisplatina. <sup>[109]</sup> Todos os pacientes que passam por quimiorradioterapia devem ser submetidos a uma audiometria inicial antes e após a radioterapia. Próteses auditivas ou implantes cocleares podem melhorar a qualidade de vida se os pacientes desenvolvem déficit de audição após radioterapia. <sup>[110]</sup> A carboplatina pode ser substituída pela cisplatina no caso de perda auditiva antes de radioterapia.		
<b>hipotireoidismo após radioterapia em pescoço</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
A função tireoidiana deve ser monitorada rotineiramente, e os pacientes devem ser instruídos quanto aos sinais e sintomas do hipotireoidismo para reposição do hormônio tireoidiano.		

## Prognóstico

A sobrevida após o tratamento definitivo de carcinoma orofaríngeo depende principalmente do estágio da doença e da capacidade de suportar o tratamento padrão. Pacientes positivos para HPV-16 podem ter uma sobrevida melhor.[58] [59] [60] [100] [101]

A presença da oncoproteína E6 pode conferir uma vantagem de sobrevida para câncer orofaríngeo induzido por HPV-16 em razão da melhora da taxa de apoptose observada com radiação.[97] A expressão elevada do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na espécime do tumor pode conferir um prognóstico desfavorável, realçando a importância dos biomarcadores nos ensaios prospectivos futuros.[98] É provável que o algoritmo de tratamento tradicional possa ser alterado no futuro quando se levar em consideração a ausência ou a presença desses biomarcadores.

Ensaio prospectivos futuros provavelmente incluirão o vírus do papiloma humano (HPV) como fator de estratificação. A faixa etária jovem (<50 anos) também está associada a uma melhor sobrevida específica para o carcinoma tonsilar (amigdaliano) em comparação com a idade avançada (>50 anos). Ainda não está claro se o benefício associado à faixa etária jovem está relacionado a uma alta prevalência de HPV-16 nessa população de pacientes ou à melhor tolerância ao tratamento.[102] A sobrevida nos estágios I e II de câncer orofaríngeo é muito boa, variando de 80% a 90% a 5 anos.[53] [54] [66] [67] A morbidade e a mortalidade do tratamento são os principais fatores de seleção entre cirurgia e radioterapia. Para doença ressecável localmente avançada (estádios III, IVA), a sobrevida varia de 60% a 70% a 3 anos.[74] [103] Para doença irresssecável localmente (estádio IVB), a sobrevida em 3 anos varia de 40% a 55%.[77] [76] [78] [79] [80] [81] [82] Pacientes com doença metastática apresentam prognóstico desfavorável com sobrevida mediana de 7 a 10 meses.[63] [89]

As novas técnicas de radioterapia, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), têm potencial para melhorar a qualidade de vida do paciente em razão de seu efeito de preservação dos tecidos normais. Taxas mais baixas de xerostomia foram relatadas quando pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço foram tratados com IMRT, sem comprometer a sobrevida ou o controle da doença local. A incidência de disfagia e aspiração também pode ser reduzida em razão dos efeitos de preservação dos músculos faríngeos.[104] As doses padrão atuais de radiação podem não ser efetivas no controle do câncer orofaríngeo com prognóstico desfavorável, como tumores EGFR positivos. A escalação da dose com IMRT pode ser necessária para melhor controle local nesses pacientes no futuro.[105] A IMRT pode reduzir a toxicidade de grau 3-4 durante a quimiorradiação de neoplasias de cabeça e pescoço e melhorar a tolerância à radiação em comparação com a radioterapia convencional.[106] A IGRT (radioterapia guiada por imagem), um tipo especial de IMRT, pode ser uma nova e promissora técnica de radioterapia por diminuir a dose de radiação nos tecidos normais.[99]

## 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

#### Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2010

#### Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

#### Improving outcomes in head and neck cancers

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

**Última publicação em:**  
2004

### Internacional

#### The World Cancer Report and the burden of oral cancer

**Publicado por:** European Journal of Cancer Prevention

**Última publicação em:**  
2004

### América do Norte

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

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**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

## Europa

### Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2010

### 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

### Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck

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

**Última publicação em:**  
2008

### Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

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

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018



## Nível de evidência

1. Sobrevida a três anos em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas, tratados com cetuximabe: há evidências de qualidade moderada de um estudo randomizado demonstrando o benefício do cetuximabe nas neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas. O cetuximabe foi administrado em dose de ataque de 400 mg/m<sup>2</sup> seguida por uma dose semanal de 250 mg/m<sup>2</sup> durante radioterapia convencional ou hiperfracionada (70-72 Gy). A sobrevida a três anos foi de 45% para radioterapia isoladamente e de 55% para radioterapia combinada com cetuximabe. Com exceção de erupção acneiforme, o tratamento com cetuximabe foi bem tolerado.[61]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Sobrevida melhorada e controle local nas neoplasias de cabeça e pescoço em estágio IVB localmente avançadas e irresssecáveis: há evidências de qualidade moderada de estudos randomizados demonstrando uma melhor sobrevida e controle local com a terapia concomitante do que com a radioterapia isolada.[77] [76] [78] [79] [80] [81] [82] [83] A quimioterapia foi usada como sensibilizador de radioterapia. As combinações mais comuns de quimioterapia foram fluoruracila e cisplatina,[77] [82] fluoruracila e carboplatina[78] [79] [80] [81] e fluoruracila e mitomicina.[76] A sobrevida a três anos no grupo de quimiorradioterapia concomitante variou de 40% a 55%, e o controle locorregional foi de 58% a 70% para a modalidade combinada.[77] [81] [82] No entanto, a 5 anos a sobrevida diminuiu para 22% a 28% à medida que o controle locorregional diminuiu e a metástase distante aumentou para até 50%.[76] [79] [80] Uma metanálise confirmou a melhora na sobrevida com a adição de quimioterapia à radioterapia.[83] A dose de radioterapia variou de 70 Gy (uma vez ao dia) a 75 Gy (duas vezes ao dia).

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 year. *Cancer*. 2005;103:1843-1849. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93:279-286. [Texto completo](#) [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;354:567-578. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33-40. [Resumo](#)
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14. [Resumo](#)
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-1715. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Mesia R, Henke M, Fortin A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:208-220. [Resumo](#)
- Guha S, Kelly CG, Guha R, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of squamous carcinoma of the oropharynx: an overview. *J Cancer Sci Ther*. 2012;4:077-083.

## Referências

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
2. Cavarilho AL, Nishimoto IN, Califano JA, et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114:806-816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Pivot X, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 2):ii79-ii80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009;125:362-366. [Resumo](#)

5. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944-1956. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer.* 2008;113(10 suppl):2901-2909. [Resumo](#)
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:612-619. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Critchley JA, Unal B. Health effect associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax.* 2003;58:435-443. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 year. *Cancer.* 2005;103:1843-1849. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol.* 2007;127:988-992. [Resumo](#)
11. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer.* 2003;105:681-686. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1194-1210. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8:292-293. [Resumo](#)
14. Hashibe M, Brennan P, Strange RC, et al. Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:1509-1517. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Wang X, Wang HK, McCoy JP, et al. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6. *RNA.* 2009;15:637-647. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:667-675. [Resumo](#)
17. Chen YJ, Chang JT, Liao CT, et al. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008;99:1507-1514. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. 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](#)
19. Lee JJ, Jeng JH, Wang HM, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic significance of betel quid chewing in squamous cell carcinoma of buccal mucosa in Taiwan. *J Surg Oncol.* 2005;91:41-47. [Resumo](#)

20. Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, et al. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician*. 2008;54:870-875. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Nguyen NP, Vos P, Moltz CC, et al. Analysis of the factors influencing dysphagia severity upon diagnosis of head and neck cancer. *Br J Radiol*. 2008;81:706-710. [Resumo](#)
22. Nguyen NP, Vos P, Lee H, et al. Impact of tumor board recommendations on treatment outcome for locally advanced head and neck cancer. *Oncology*. 2008;75:186-191. [Resumo](#)
23. Nguyen NP, North D, Smith HJ, et al. Safety and effectiveness of prophylactic gastrostomy tubes for head and neck cancer patients undergoing chemoradiation. *Surg Oncol*. 2006;15:199-203. [Resumo](#)
24. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer*. 2004;101:2028-2033. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Schafernak KT, Kluskens LF, Ariga R, et al. Fine-needle aspiration of superficial and deeply seated lymph nodes on patients with and without a history of malignancy: review of 439 cases. *Diagn Cytopathol*. 2003;29:315-319. [Resumo](#)
26. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
27. Lenz M, Greess H, Baum U, et al. Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT or MRI. *Eur J Radiol*. 2000;33:203-215. [Resumo](#)
28. Zima AJ, Wesolowski JR, Ibrahim N, et al. Magnetic resonance imaging of oropharyngeal cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18:237-242. [Resumo](#)
29. Garcia C, Flamen P. Role of positron emission tomography in the management of head and neck cancer in the molecular therapy era. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:275-279. [Resumo](#)
30. Heron DE, Andrade RS, Beriwal S, et al. PET-CT in radiation oncology: the impact on diagnosis, treatment planning, and assessment of treatment response. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:352-362. [Resumo](#)
31. Hujala K, Sipila J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:17-20. [Resumo](#)
32. Miller FR, Karnad AB, Eng T, et al. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck*. 2008;30:28-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *J Surg Oncol*. 2008;97:649-652. [Resumo](#)

34. Johansen J, Buus S, Loft A, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph nodes metastases to the neck from an unknown primary tumor: results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck*. 2008;30:471-478. [Resumo](#)
35. Branstetter BF 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology*. 2005;235:580-586. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Pitchers M, Martin C. Delay in referral of oropharyngeal squamous cell carcinoma to secondary care correlates with a more advanced stage at presentation, and is associated with poorer survival. *Br J Cancer*. 2006;94:955-958. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Roosli C, Tschudi DC, Studer G, et al. Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope*. 2009;119:534-540. [Resumo](#)
38. Koivunen P, Rantala N, Hyrynkangas, et al. The impact of patient and professional diagnostic delays on survival in pharyngeal cancer. *Cancer*. 2001;92:2885-2891. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Tromp DM, Brouha XD, Hordijk GJ, et al. Patient and tumour factors associated with advanced carcinomas of the head and neck. *Oral Oncol*. 2005;41:313-319. [Resumo](#)
40. van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997;19:419-425. [Resumo](#)
41. Ho T, Zahurak M, Koch WM. Prognostic significance of presentation-to-diagnosis interval in patients with oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:45-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. *J Laryngol Otol*. 1993;107:1017-1020. [Resumo](#)
43. Gourin CG, Watts T, Williams HT, et al. Identification of distant metastases with PET-CT in patients with suspected recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2009;119:703-706. [Resumo](#)
44. Pantvaidya GH, Agarwal JP, Deshpande MS, et al. PET-CT in recurrent head neck cancers: a study to evaluate impact on patient management. *J Surg Oncol*. 2009;100:401-403. [Resumo](#)
45. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med*. 2009;50:24-29. [Resumo](#)
46. Connell CA, Corry J, Milner AD, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2007;29:986-995. [Resumo](#)
47. Nahmias C, Lemmens C, Faul D, et al. Does reducing CT artifacts from dental implants influence the PET interpretation in PET/CT studies of oral cancer and head and neck cancer? *J Nucl Med*. 2008;49:1047-1052. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, et al. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250:11-17. [Resumo](#)
49. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:1091-1096. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655. [Resumo](#)
51. Epstein JB, Silverman S Jr., Epstein JD, et al. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemoluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol*. 2008;44:538-544 (erratum in: *Oral Oncol*. 2008;44:615). [Resumo](#)
52. National Cancer Institute. Oral cavity and oropharyngeal cancer screening—for health professionals (PDQ®). July 2015. <http://www.nci.nih.gov> (last accessed 4 August 2016). [Texto completo](#)
53. Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, et al. T1-T2 N0 oropharyngeal cancers treated with surgery alone: a GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261:276-281. [Resumo](#)
54. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiotherapy, or both. *Cancer*. 2002;94:2967-2980. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93:279-286. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Rieger J, Dickson N, Lemire R, et al. Social perception of speech in individuals with oropharyngeal reconstruction. *J Psychosoc Oncol*. 2006;24:33-51. [Resumo](#)
57. Rogers SN, Miller RD, Ali K, et al. Patients' perceived health status following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:913-919. [Resumo](#)
58. Nichols AC, Faquin WC, Westra WH, et al. HPV-16 infection predicts treatment outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:228-234. [Resumo](#)
59. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2009;27:1992-1998. [Resumo](#)
60. Fakhry C, Westra W, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:261-269. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. 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;354:567-578. [Texto completo](#) [Resumo](#)



62. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:2024-2036. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1126-1127. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. McCombe D, Lyons B, Winkler R, et al. Speech and swallowing following radial forearm flap reconstruction of major soft palate defect. *Br J Plast Surg*. 2005;58:306-311. [Resumo](#)
65. Gillespie MB, Eisele DW. The uvulopalatal flap for reconstruction of the soft palate. *Laryngoscope*. 2000;110:612-615. [Resumo](#)
66. Le Scodan R, Pommier P, Ardiet JM, et al. Exclusive brachytherapy for T1 and T2 squamous cell carcinomas of the velotonsillar area: results in 44 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:441-448. [Resumo](#)
67. Levendag P, Nijdam W, Noever I, et al. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we be more selective and obtain better tissue sparing? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:713-724. [Resumo](#)
68. Erkal HS, Serin M, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinoma of soft palate treated with radiation therapy alone or followed by planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:359-366. [Resumo](#)
69. Kazi R, Prasad VM, Kanagalingam J, et al. Analysis of formant frequencies in patients with oral and oropharyngeal cancers treated by glossectomy. *Int J Lang Commun Disord*. 2007;42:521-532. [Resumo](#)
70. Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, et al. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue: a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:953-957. [Resumo](#)
71. Denittis AS, Machtay M, Rosenthal DI, et al. Advanced oropharyngeal cancer treated with surgery and radiotherapy: oncologic outcome and functional assessment. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:329-335. [Resumo](#)
72. Lim YC, Hong HJ, Baek SJ, et al. Combined surgery and postoperative radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma in Korea: analysis of 110 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37:1099-1105. [Resumo](#)
73. Nguyen NP, Vos P, Smith HJ, et al. Concurrent chemoradiation for locally advanced oropharyngeal cancer. *Am J Otolaryngol*. 2007;28:3-8. [Resumo](#)
74. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck*. 1997;19:567-575. [Resumo](#)
75. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33-40. [Resumo](#)



76. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:1125-1135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:983-994. [Resumo](#)
78. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy: results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1161-1171 (erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:569). [Resumo](#)
79. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1308-1316. [Resumo](#)
80. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant chemoradiotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:69-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2081-2086. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med.* 1998;338:1798-1804. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4-14. [Resumo](#)
84. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1705-1715. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92-98. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis

- of chemotherapy in head and neck cancer group. J Clin Oncol. 2013;31:2854-2860. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
87. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2013;31:1415-1421. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
88. Mesia R, Henke M, Fortin A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16:208-220. [Resumo](#)
- 
89. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, et al. A phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23:8646-8654 (erratum in: J Clin Oncol. 2006;24:724). [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
90. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:563-572. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- 
91. Bumpous JM. Surgical salvage of cancer of the oropharynx after chemoradiation. Curr Oncol Rep. 2009;11:151-155. [Resumo](#)
- 
92. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. Head Neck. 2009;31:493-502. [Resumo](#)
- 
93. Urba S, van Herpen CM, Sahoo TP, et al. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: final results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Cancer. 2012;118:4694-4705. [Resumo](#)
- 
94. Meluch AA, Spigel D, Burris HA, et al. Combined modality therapy with radiation therapy (RT), chemotherapy, bevacizumab, and erlotinib in the treatment of patients (pts) with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2009;27(suppl 15S):6012.
- 
95. Mercke C, Wickart-Johansson G, Sjodin H, et al. Upfront chemotherapy and accelerated radiotherapy with EGFR inhibition for locally advanced inoperable head and neck cancer. J Clin Oncol. 2009;27(suppl 15S):6040.
- 
96. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, et al; SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013;14:697-710. [Resumo](#)
- 
97. Pang E, Delic NC, Hong A, et al. Radiosensitization of oropharyngeal squamous cell carcinoma cells by human papillomavirus 16 oncoprotein E6\*I. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:860-865. [Resumo](#)
-

98. Young R, Rischin D, Fisher R, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor status, p16INK4A and outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(6):1230-1237. [Resumo](#)
99. Nguyen NP, Ceizyk M, Vos P, et al. Feasibility of tomotherapy-based image-guided radiotherapy for locally advanced oropharyngeal cancer. *PLoS One.* 2013;8:e60268. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:4142-4148. [Resumo](#)
101. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Nguyen NP, Ly BH, Betz M, et al. Importance of age as a prognostic factor for tonsillar carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2570-2577. [Resumo](#)
103. Bernier J, Dumenil C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-1952. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Guha S, Kelly CG, Guha R, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of squamous carcinoma of the oropharynx: an overview. *J Cancer Sci Ther.* 2012;4:077-083.
105. Gupta T, Jain S, Agarwal JF, et al. Prospective assessment of patterns of failure after high-precision definitive (chemo)radiation in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:522-531. [Resumo](#)
106. Al-Mamgani A, Van Rooij P, Tans L, et al. Toxicity and outcome of intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy for oropharyngeal cancer: a matched-pair analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12:123-130. [Resumo](#)
107. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Effectiveness of the cough reflex in patients with aspiration following radiation for head and neck cancer. *Lung.* 2007;185:243-248. [Resumo](#)
108. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:4873-4879. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, et al. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:779-788. [Resumo](#)
110. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, et al. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:417-430. [Resumo](#)

## Imagens

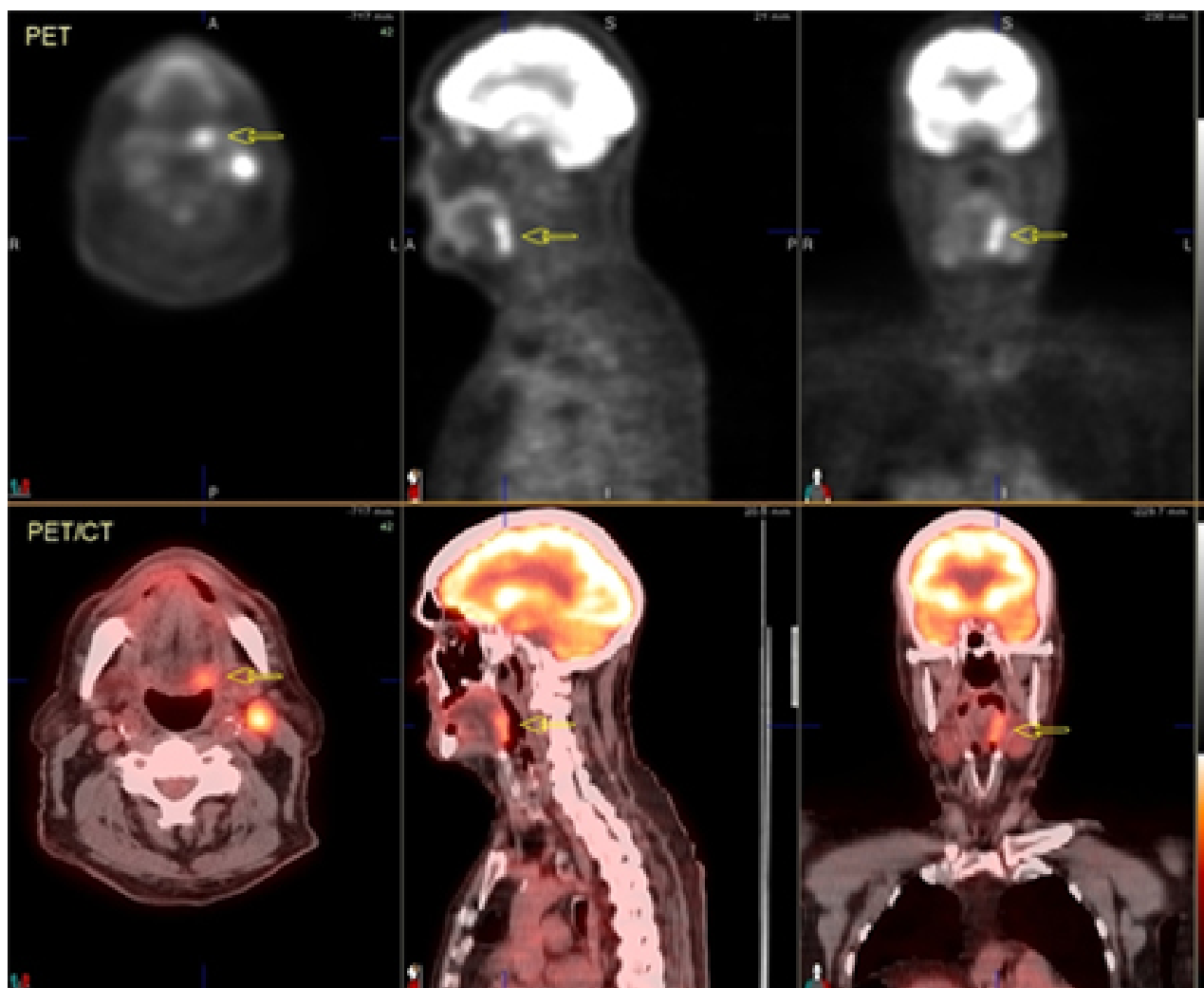
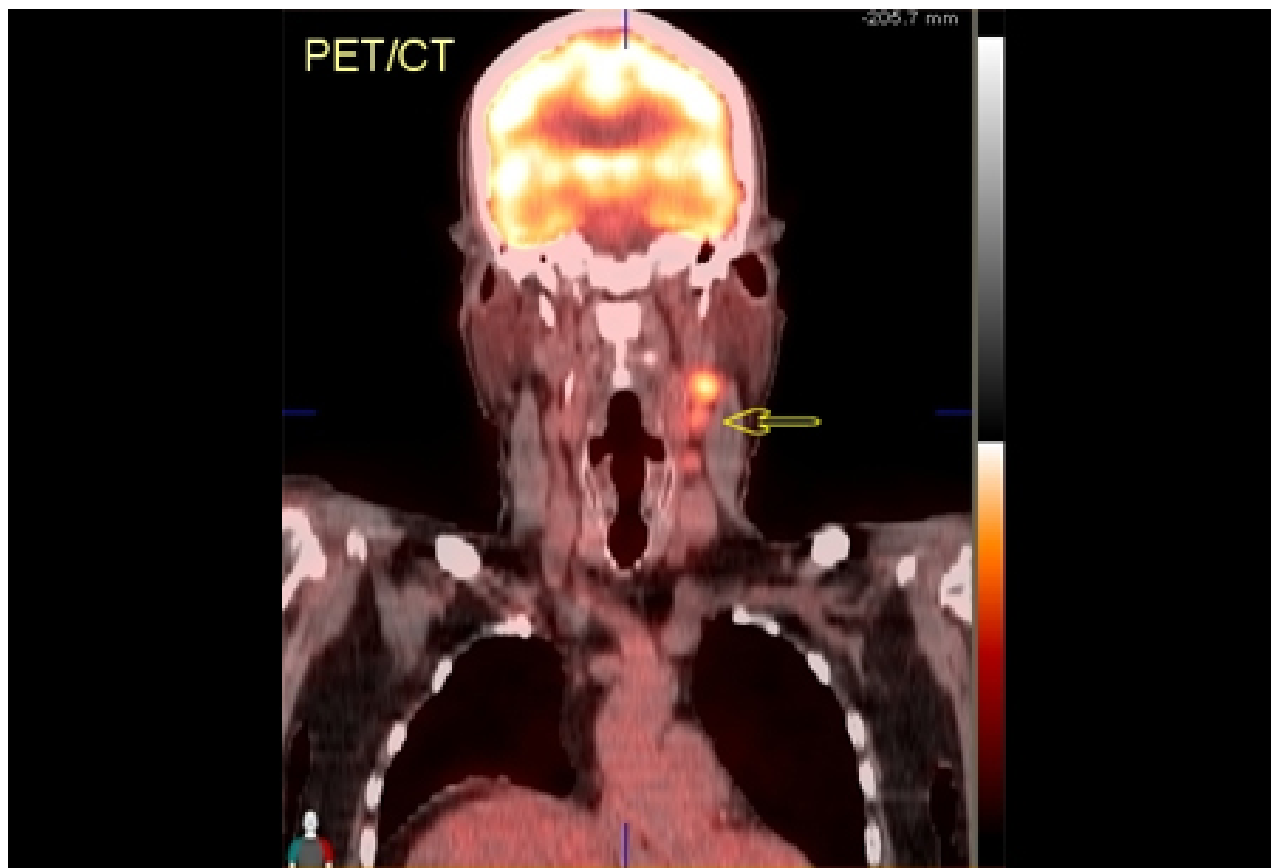


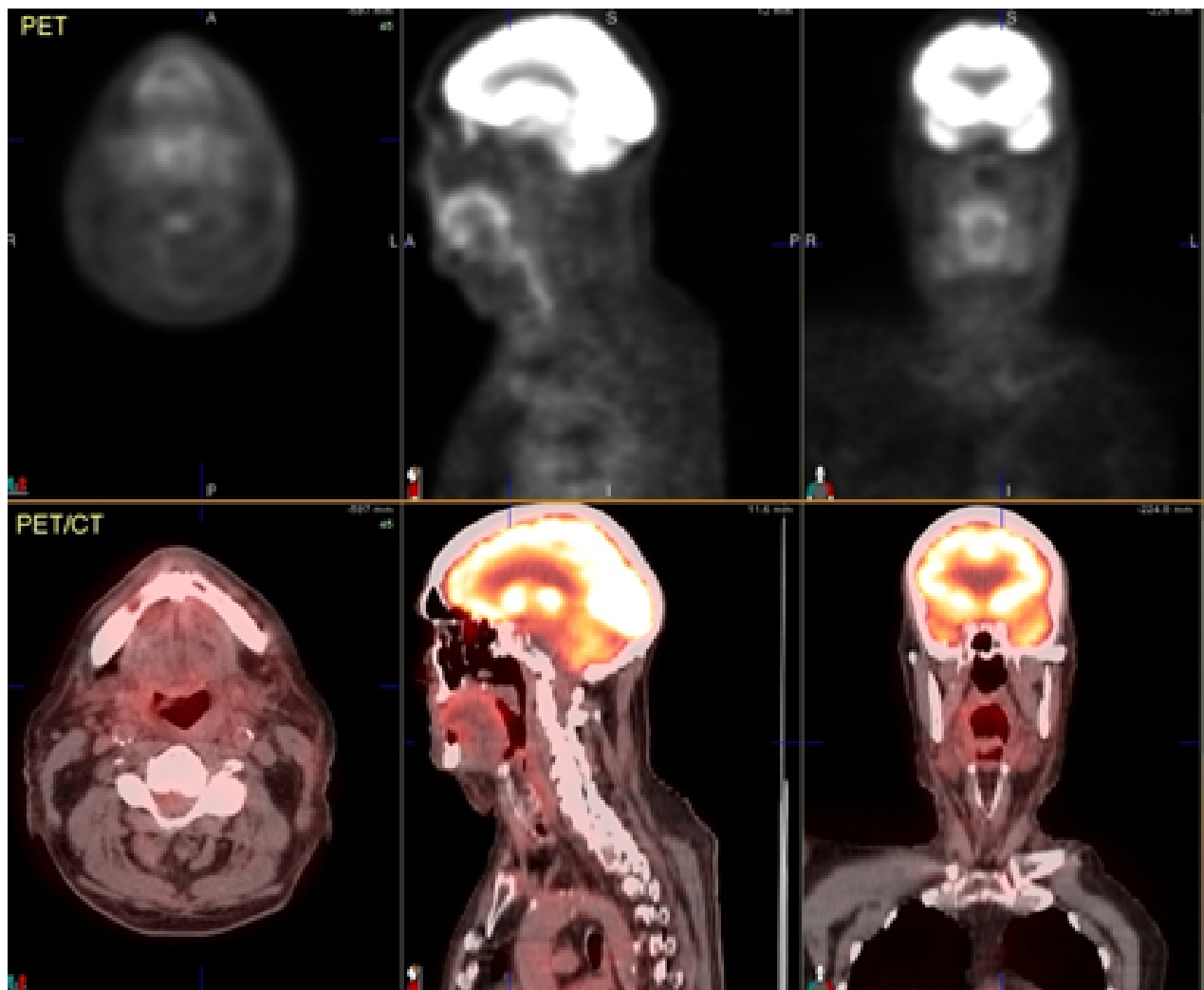
Figura 1: Homem de 74 anos de idade com carcinoma de células escamosas da hipofaringe esquerda/base da língua. Imagens de tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) com fluordesoxiglucose demonstram atividade metabólica focal elevada na hipofaringe/base da língua (setas). A extensão do envolvimento tumoral pode ser definida com maior precisão por estudo de PET que com TC isoladamente

Do acervo de Dr. Fábio Almeida



*Figura 2: Homem de 74 anos de idade com carcinoma de células escamosas da hipofaringe esquerda/base da língua. Imagem em nível distinto mostrando 3 linfonodos cervicais envolvidos. O linfonodo inferior era de 6 mm e não teria sido considerado envolvido com base nos critérios de tamanho da TC*

*Do acervo de Dr. Fábio Almeida*



*Figura 3: Homem de 74 anos de idade com carcinoma de células escamosas da hipofaringe esquerda/ base da língua. Imagens após quimiorradioterapia mostrando resolução completa dos focos metabólicos. Metabolismo difuso elevado ligeiramente na região orofaríngea consistente com inflamação leve pós-terapia*

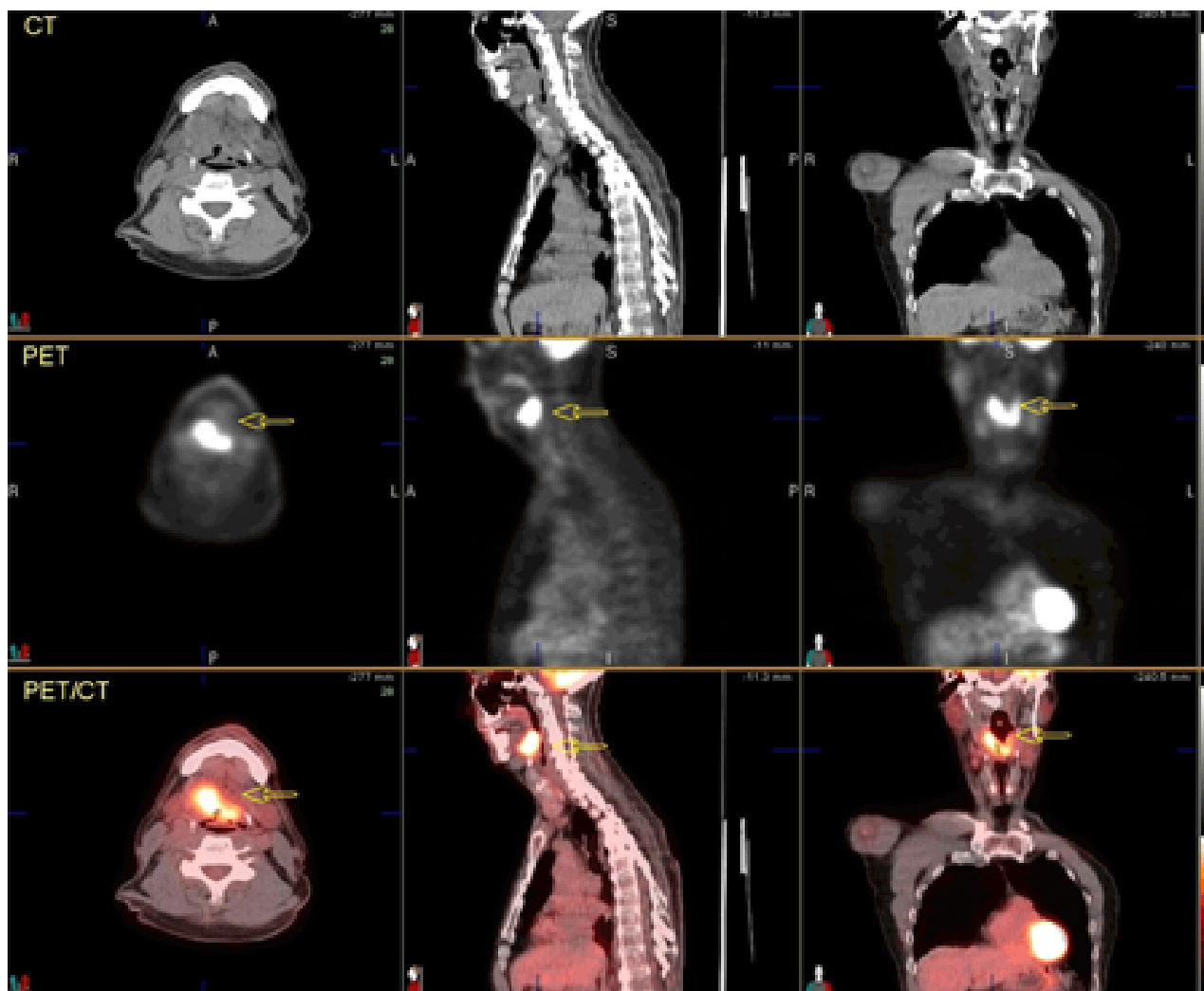
*Do acervo de Dr. Fábio Almeida*



*Figura 4: Homem de 60 anos de idade com carcinoma de células escamosas da base direita da língua. As imagens de tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) mostram metabolismo levemente elevado em um linfonodo médio cervical à direita, de preocupação quanto a envolvimento metastático (setas)*

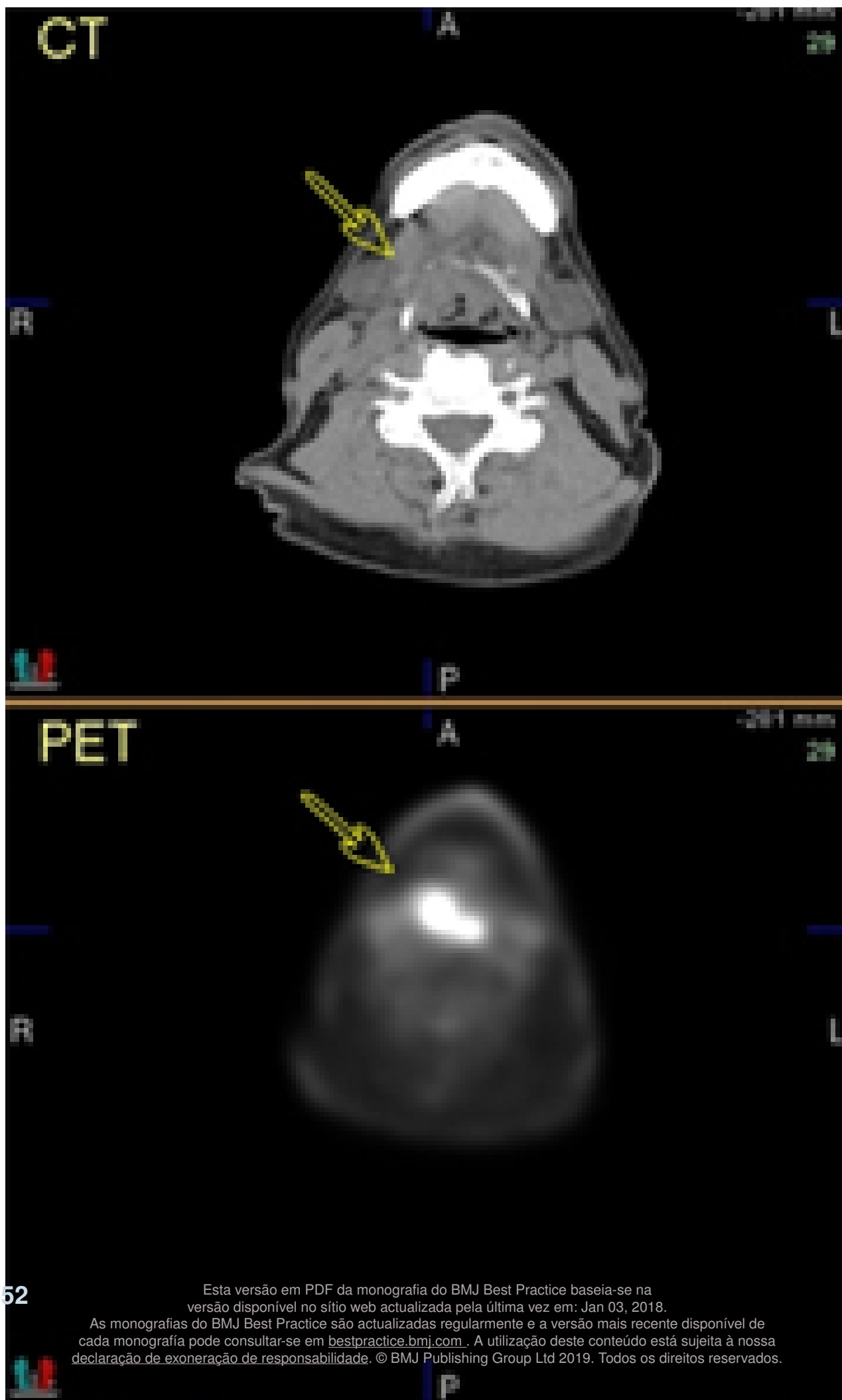
*Do acervo de Dr. Fábio Almeida*





*Figura 5: Homem de 60 anos de idade com carcinoma de células escamosas da base direita da língua. As imagens de tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/TC) com fluordesoxiglucose demonstram atividade metabólica focal elevada na base direita da língua, que se estende inferiormente para a hipofaringe (setas) e até a linha média. A extensão do envolvimento tumoral pode ser definida com maior precisão por estudo de PET que com TC isoladamente. Nas imagens da TC (seta superior), a irregularidade do tecido mole pode ser observada, mas as margens do tumores são difíceis de definir*

*Do acervo de Dr. Fábio Almeida*



## 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 considerálas 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 actualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas 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:

---

**Nam P. Nguyen, MD**

Professor and Chair

Radiation Oncology Department, Howard University, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: NPN is an author of a number of references cited in this monograph.

---

**Fabio Almeida, MD**

Assistant Professor of Radiology

University of Arizona, Tucson, AZ

DIVULGAÇÕES: FA declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Nam P. Nguyen and Dr Fabio Almeida would like to gratefully acknowledge Dr Linda Garland, a previous contributor to this monograph. LG is on the speakers' bureau for Sanofi-Aventis, maker of Taxotere.

### // Colegas revisores:

---

**AJ Balm, MD, PhD, FACS, FRCS**

Chair

Multidisciplinary Head & Neck Team, Department of Head & Neck Oncology and Surgery, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: AJB declares that he has no competing interests.

---

**Andy Trotti, MD**

Specializing in Head & Neck Cancer

Director of Clinical Trials, Radiation Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL

DIVULGAÇÕES: AT is an author of a reference cited in this monograph.

---

**Hari Deshpande, MD**

Assistant Professor of Medicine

Yale Cancer Center, Yale University, New Haven, CT

DIVULGAÇÕES: HD is on the speakers' bureau for Sanofi-Aventis and has received reimbursement for talks given about their product Taxotere.