

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

**Tumores de
Cabeça e Pescoço**

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

**Tumores de
Cabeça e Pescoço**



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Clárisa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Amanda Lopes, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmia Nascimento

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). De Marchi, Pedro; Brito, Daniel; Pruski, Fernanda;

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores de Cabeça e Pescoço / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-187-3

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores de Cabeça e Pescoço. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. De Marchi, Pedro; V. Brito, Daniel; VI. Pruski, Fernanda.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; coordenador da residência em Oncologia Clínica da Oncoclínicas; médico oncologista especialista em Tumores de Cabeça e Pescoço e Tórax da Oncoclínicas RJ; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



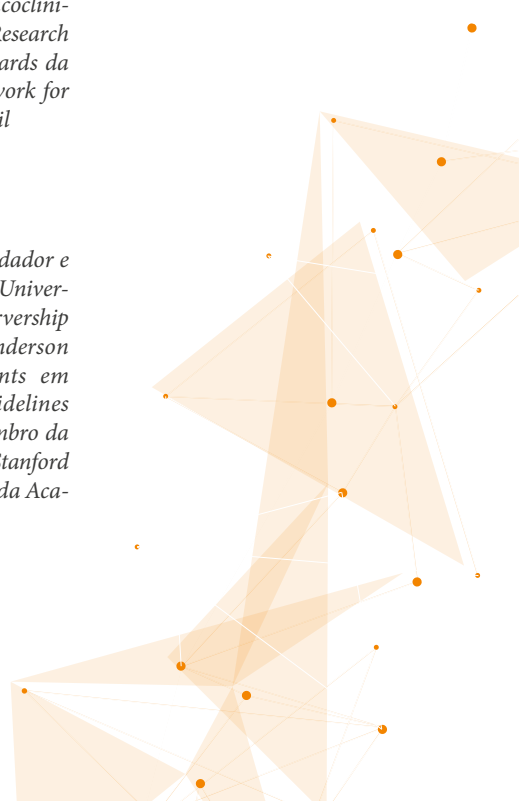
Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda

Coordenadora do módulo Tumores Cabeça e Pescoço

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha

Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci

Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

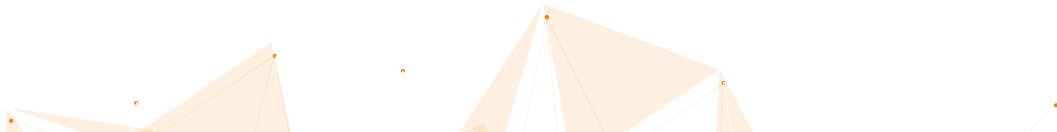
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

Victor Hugo de Jesus

Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Anatomia, epidemiologia, fatores de risco e prevenção
19	Capítulo 2 Diagnóstico, estadiamento, medicina de precisão e cuidados com o paciente com câncer de cabeça e pescoço
34	Capítulo 3 Câncer de lábio e cavidade oral
43	Capítulo 4 Câncer de orofaringe
50	Capítulo 5 Câncer de laringe e hipofaringe
57	Capítulo 6 Câncer de cavidade oral, oro/hipofaringe ou laringe, recidivado ou metastático
63	Capítulo 7 Câncer de nasofaringe
72	Capítulo 8 Câncer sinonasal
78	Capítulo 9 Câncer de glândulas salivares
86	Capítulo 10 Carcinoma escamoso de cabeça e pescoço com sítio primário oculto
92	Capítulo 11 Tumores bem diferenciados de tireoide
106	Capítulo 12 Carcinoma medular de tireoide
113	Capítulo 13 Carcinoma anaplásico de tireoide



PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas
Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas
Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino
Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação
Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva – Especialista de Ensino
João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III
Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II
Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo
Suellen Duarte – Analista administrativo II
Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Dr.ª. Aline Lauda Freitas

Oncologista Co-líder de tumores de cabeça e pescoço do Grupo Oncoclínicas; diretora DOM Oncologia; fundadora e diretora do Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço (GBCP); Co chair do LACOG HN

Professores



Dr. Gilson Gabriel Viana Veloso

Residência em Oncologia Clínica pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG); mestrado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; fellowship em Tumores Torácicos e de Cabeça & Pescoço pelo Instituto Oncoclínicas; oncologista clínico do Grupo Oncoclínicas em Belo Horizonte



Dr.ª. Marina Xavier Reis

Residência médica em Oncologia Clínica pelo Hospital de Amor, de Barretos (SP); fellowship em Tumores Torácicos e de Cabeça & Pescoço pelo Instituto Oncoclínicas; oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro





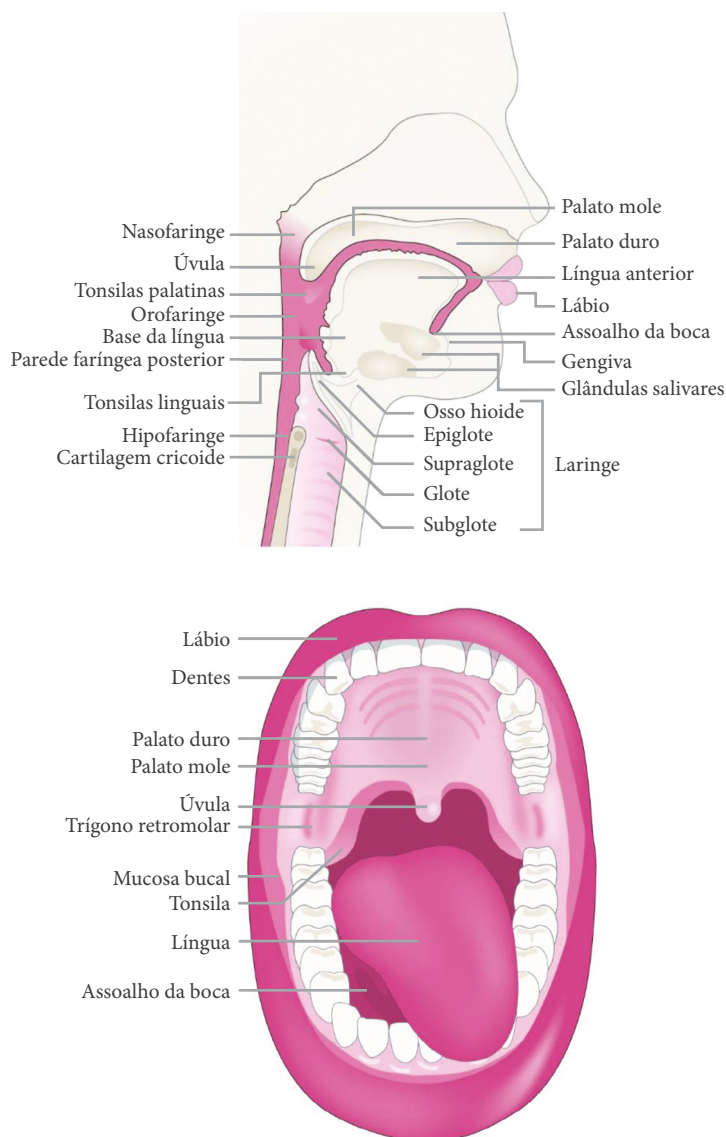
Capítulo 1

Anatomia, epidemiologia, fatores de risco e prevenção

1 - ANATOMIA

A anatomia que envolve os tumores de cabeça e pescoço é extremamente complexa. Existem múltiplas relações entre as diferentes estruturas anatômicas, e esse talvez seja um dos motivos pelos quais muitos oncologistas acabam não se dedicando à área (figura 1).

Figura 1. Regiões e estruturas anatômicas da cabeça e do pescoço



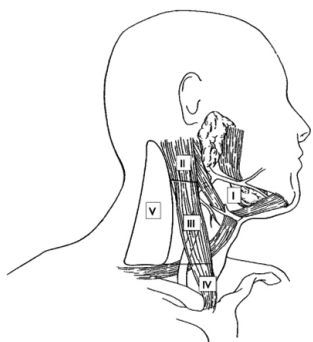
O termo “câncer de cabeça e pescoço” (CCP) se refere às neoplasias malignas do trato aerodigestivo superior, além da tireoide. As regiões anatômicas mais importantes do trato aerodigestivo superior são cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais. A faringe e a laringe são divididas em três porções: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe; e laringe supraglótica, glótica e subglótica. A tabela 1 resume as regiões anatômicas e as suas principais estruturas. As neoplasias de tireoide serão abordadas em capítulo à parte.

Tabela 1. Regiões anatômicas e principais estruturas envolvidas

Região anatômica	Estruturas envolvidas
Cavidade oral	• Mucosa do lábio superior e inferior • 2/3 anteriores da língua (língua oral) • Mucosa bucal (jugal e crista alveolar superior e inferior) • Trígono retromolar • Assoalho da boca • Palato duro
Nasofaringe	• Tórus tubário • Recesso faríngeo (fosseta de Rosenmüller) • Tonsilas faríngeas (adenóide)
Orofaringe	• Tonsilas palatinas (amígdalas) e pilares tonsilares • Base da língua (um terço posterior da língua) • Parede posterior da faringe • Palato mole e úvula
Hipofaringe	• Seios piriformes • Parede inferoposterior e inferolateral da faringe • Área pós-cricóide
Laringe	• Supraglótica - falsas cordas vocais falsas - cartilagens aritenóides - epiglote - pregas ariepiglóticas - ventrículos • Glótica - cordas vocais - comissura anterior e posterior • Subglótica - região entre glote e primeiro anel traqueal
Seios paranasais	• Seios maxilares • Seios etmoidais • Seios esfenoidais • Seios frontais
Glândulas salivares	• Glândulas maiores: parótidas, sublinguais e submandibulares • Glândulas menores

Com intenção de padronizar o registro dos linfonodos cervicais acometidos por tumor, em 1986 foi proposto, pelo Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, de Nova Iorque, uma classificação em ordem numérica de seis níveis que agrupam os linfonodos de cada lado do pescoço. Esses níveis têm sido utilizados para descrever o acometimento linfonodal tanto clínico quanto patológico (figura 2)¹.

Figura 2. Designação de níveis de linfonodos cervicais do lado direito do pescoço



- Nível I: submandibulares e submentonianos;
- Nível II: linfonodos 1/3 superior do músculo esternocleidomastoideo (ECM);
- Nível III: linfonodos 1/3 médio do músculo ECM;
- Nível IV: linfonodos 1/3 inferior do músculo ECM
- Nível V: linfonodos do triângulo posterior
- Nível VI: linfonodos do compartimento central do pescoço.

A padronização desses níveis viabilizou, entre outras coisas, estudos anatômicos de distribuição das metástases cervicais. Esses estudos demonstraram que é aceitável realizar esvaziamentos cervicais menos extensos (seletivos), preservando um ou mais grupos de linfonodos. Por exemplo, os esvaziamentos supraomohioideo (apenas níveis I, II e III) e os esvaziamentos laterais (apenas níveis II-IV) para os tumores de cavidade oral e laringe/hipofaringe, respectivamente.

2 - EPIDEMIOLOGIA

Os cânceres de cavidade oral, laringe, faringe e glândula salivar, quando considerados em conjunto, são o sexto tumor mais incidente no mundo (5% do total, excluídos cânceres de pele não melanoma). No ano de 2020, foram mais de 930 mil casos mundialmente, sendo o subsítio da cavidade oral o mais comum (40%), seguido de laringe (20%) e nasofaringe (14%). Foram responsáveis por mais de 465 mil mortes². No Brasil, para o triênio de 2023-2025, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima uma incidência anual de cerca de 23 mil novos casos, considerando-se os sítios de cavidade oral, orofaringe e laringe (CIDs 10 C00-C10 e C32). Por ano, ocorrem mais de 10 mil mortes,

sendo a sexta causa mais frequente de morte por câncer no país. As regiões sul e sudeste abrangem a maioria dos casos³.

A incidência desses tumores aumenta com a idade, são mais frequentes em homens (proporção 2-4 homens para cada mulher) e a histologia mais comum é o carcinoma epidermoide (90% dos casos)⁴. Existem dois grandes grupos de doença: tumores tabaco-álcool relacionados e tumores de orofaringe relacionados ao papilomavírus humano (em inglês, *human papillomavirus* – HPV). Pacientes com tumores relacionados ao HPV são mais frequentemente brancos, têm maior nível socio-econômico, melhor prognóstico e são diagnosticados em idade mais jovens do que pacientes com tumores HPV negativo⁵.

Nas últimas décadas tem sido observada uma mudança do panorama epidemiológico da doença, principalmente em países desenvolvidos. Enquanto se observa um aumento no número de casos de tumores relacionados ao HPV, o número de tumores relacionados ao tabaco vem reduzindo, em paralelo à redução do tabagismo^{4,6,7}. Globalmente, as tendências de incidência do câncer de cabeça e pescoço variam de acordo com os aspectos sociodemográficos e culturais de cada país, refletindo tendências diferentes no uso de tabaco, álcool e comportamento sexual^{4,8}.

3 - FATORES DE RISCO

Tabagismo

O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer de cabeça e pescoço (CCP), aumentando em até cinco vezes a chance de desenvolver a doença⁹⁻¹¹. É um risco independente e aumenta conforme o número de cigarros fumados por dia, duração do tabagismo, idade e carga tabágica. Parar de fumar reduz o risco da doença, se aproximando do risco da população não tabagista após dez anos¹¹. Tabagismo passivo tem sido descrito como um possível fator de risco, enquanto o efeito dos cigarros eletrônicos permanece desconhecido¹².

Consumo de álcool

Consumo de álcool é um fator de risco independente para CCP e aumenta conforme a quantidade ingerida, sendo a intensidade mais importante do que a duração de consumo, principalmente para cânceres de cavidade oral, laringe e hipofaringe. Para os cânceres de orofaringe, tanto a intensidade quanto a duração contribuem para incremento do risco¹³. Embora o mecanismo fisiopatológico ainda não esteja claro, uma das hipóteses é que o acetaldeído, o metabólito do etanol, seja o carcinógeno primário¹⁴.

A combinação de tabagismo e consumo de álcool tem efeito sinérgico, elevando em até 35 vezes o risco de CCP¹¹.

Infecção crônica pelo HPV

O HPV é um DNA vírus com papel oncogênico conhecido no carcinoma de orofaringe, além de outros sítios, como no câncer de colo uterino, no câncer de canal anal e, em menor proporção, em outros sítios de cânceres de cabeça e pescoço (como em alguns casos de carcinoma de língua, de laringe e de cavidade nasal e seios paranasais). Os tipos 16 e 18 são os de maior risco, seguidos dos tipos 33 e 35. Os mecanismos que levam o HPV a induzir a progressão neoplásica estão relacionados à sua capacidade de integrar seu genoma ao do hospedeiro (integração viral resultando na ruptura do gene E2 que deixa de suprimir os genes E6 e E7¹⁵). As proteínas E6 e E7 promovem inativação das proteínas supressoras tumorais p53 e pRb, respectivamente, e suas superexpressões levam à instabilidade genômica e ao desenvolvimento do câncer. Paralelamente, a inibição da pRb promove superexpressão da proteína p16, que pode ser detectada na superfície do tumor por meio de imunoistoquímica (IHQ)¹⁶.

A infecção crônica pelo HPV é o principal fator de risco para câncer de orofaringe em países desenvolvidos, chegando a estar relacionado a 70% dos casos nos Estados Unidos, por exemplo¹⁷. No entanto, essa prevalência é diferente ao redor do mundo e pode ser heterogênea dentro do mesmo país, o que parece acontecer no Brasil. Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado uma baixa taxa de tumores de orofaringe HPV-relacionados (4,4% a 8,8%), quando considerada apenas população de pacientes privados observa-se até 60% de casos positivos¹⁸. Existe evidência indireta de que os casos HPV relacionados estejam aumentando no país – estudo demonstra aumento da proporção de cânceres de orofaringe e cavidade oral entre os cânceres de cabeça e pescoço¹⁹.

O *status* do HPV foi recentemente incorporado ao estadiamento da doença, na oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), e deve ser testado em todos os casos de carcinoma escamoso de orofaringe. Já para outros subsítios, como não há relação prognóstica, não há recomendação para que o teste seja realizado rotineiramente²⁰.

Infecção crônica pelo vírus Epstein-Barr (EBV)

A infecção crônica pelo EBV tem íntima relação etiológica com os carcinomas de nasofaringe, principalmente o subtipo não queratinizante, que é o prevalente tanto em áreas endêmicas quanto não endêmicas da doença²¹. O teste pode ser feito tanto no tumor (imunoistoquímica LMP1 ou o teste padrão ISH para *EBV-encoded RNA* [EBER]) quanto no plasma, havendo associação entre altos níveis plasmáticos de DNA ao diagnóstico, com mortalidade e metástases a distância²².

Outros fatores de risco

Existe uma série de outros fatores de risco já descritos para cânceres de cabeça e pescoço, a saber^{23,24}:

- Má higiene oral e doença periodontal;
- Próteses dentárias mal ajustadas;
- Dieta pobre em frutas e vegetais;
- Exposição ocupacional a agentes carcinógenos;
- Infecção pelo HIV;
- Líquen plano;
- Baixo nível socioeconômico;
- História familiar;
- Hábito de mascar noz de betel (ou “chiclete de Taiwan” – noz proveniente da palmeira de areca e que contém propriedades estimulantes) e Gutka (mistura de tabaco e outras substâncias estimulantes, incluindo menta, açúcares e especiarias), comum principalmente na Índia;
- **Síndromes genéticas:**

Anemia de Fanconi: doença hereditária do reparo do DNA caracterizada por pancitopenia, malformações congênitas e predisposição para tumores hematológicos ou sólidos. Alto risco principalmente para tumores de orofaringe e cavidade oral;

Disqueratose congênita: desordem degenerativa rara, caracterizada por pigmentação da pele, unhas atróficas, leucoplasia e falência de medula óssea.

4 - PREVENÇÃO

As principais medidas para reduzir o risco de desenvolvimento de câncer no trato aerodigestivo de cabeça e pescoço são:

- Não fumar ou parar de fumar;
- Reduzir ou cessar consumo de álcool;
- Consumir dieta rica em frutas e vegetais;
- Ter um número reduzido de parceiros sexuais;
- Manter higiene oral.

Não há programa de screening para detecção precoce do câncer de cabeça e pescoço, nem mesmo para o CEC de orofaringe HPV-relacionado. Diferente do câncer de colo de útero, no qual o esfregaço de Papanicolaou e o DNA do HPV são amplamente usados como screening, no CEC de orofaringe

HPV-relacionado não há lesão pré-maligna orofaríngea identificada, e a presença de DNA do HPV na cavidade oral ou orofaringe não está diretamente ligada ao desenvolvimento subsequente de câncer²⁵.

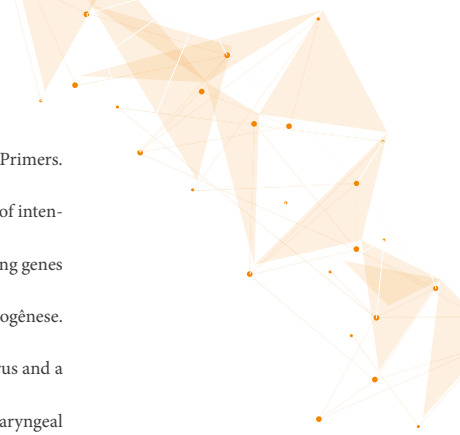
Embora ainda não haja comprovação de que a vacina contra HPV esteja relacionada à redução da incidência de câncer de orofaringe HPV-relacionado, estudo populacional americano demonstrou redução da prevalência de infecção oral pelos subtipos contemplados pelas vacinas (0,1% vacinados versus 1,6% não vacinados; $p = 0,008$)²⁶. No Brasil, a vacina quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) está disponível na rede pública de saúde e faz parte do calendário vacinal para meninos e meninas de 9 a 14 anos (duas doses, com intervalo de seis meses). Para pacientes imunossuprimidos, a indicação é estendida até a idade de 45 anos.

Além da vacina quadrivalente, também existem as vacinas bivalente (tipos 16 e 18) e a nonavalente (Gardasil® 9) que inclui outros cinco subtipos do vírus (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). De acordo com o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a vacina quadrivalente é indicada para meninas e mulheres entre 9 e 45 anos, e meninos e homens entre 9 e 26 anos. A vacina bivalente (tipos 16 e 18) para mulheres entre 9 e 25 anos. Já a Gardasil® 9 é indicada tanto para meninas e mulheres quanto meninos e homens entre 9 e 45 anos. No momento, as clínicas não estão autorizadas a aplicar as vacinas em faixas etárias diferentes às estabelecidas pela Anvisa. As vacinas possuem maior eficácia antes do início da vida sexual (90% entre não expostos ao HPV e 40%-60% para os já expostos)³.



REFERÊNCIAS

1. Guidelines NCPGiON. Head and Neck Cancer Version 3.2021 – April 27, 2021 [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
4. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):379-96.
5. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2606-11.
6. 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(4):612-9.
7. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
8. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol*. 2014;50(5):387-403.
9. Chang CP, Siwakoti B, Sapkota A et al. Tobacco smoking, chewing habits, alcohol drinking and the risk of head and neck cancer in Nepal. *Int J Cancer*. 2020;147(3):866-75.
10. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679-90.
11. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.

- 
12. Johnson DE, Burtneiss B, Leemans CR et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92.
 13. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer*. 2020;123(9):1456-63.
 14. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):696-703.
 15. Lima MAP, Silva CGL, Rabenhorst SHB. Papel das proteínas precoces do papilomavirus humano na carcinogênese. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(4):565-73.
 16. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709-20.
 17. O'Sullivan B, Huang SH, Su J et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-51.
 18. De Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR et al. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. *Head Neck*. 2020;42(1):93-102.
 19. Menezes FDS, Latorre M, Conceicao GMS et al. The emerging risk of oropharyngeal and oral cavity cancer in HPV-related subsites in young people in Brazil. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232871.
 20. Lewis JS Jr., Beadle B, Bishop JA et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(5):559-97.
 21. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2005;365(9476):2041-54.
 22. Zhang W, Chen Y, Chen L et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(20):e845.
 23. Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S9-S12.
 24. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Prevention, causes, and risk factors for head and neck cancer [Internet]. Acessado em: 2021 mai 1. Disponível em: <<https://www.mskcc.org/cancer-care/types/head-neck/risk-prevention-screening>>.
 25. Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I et al. Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Front Oncol*. 2019;9:827.
 26. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) Vaccination on oral hpv infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):262-7.

Capítulo 2

Diagnóstico, estadiamento, medicina de precisão e cuidados com o paciente com câncer de cabeça e pescoço

1 - ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A anamnese fornece pontos fundamentais na avaliação inicial do paciente com câncer de cabeça e pescoço (CCP). Informações como: tempo de evolução do quadro, ordem cronológica de aparecimento dos sinais e sintomas, hábitos sociais, comorbidades, medicações em uso, história familiar, *performance status*, limitações impostas pela doença, peso habitual do paciente, procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados até aquele momento, bem como suas expectativas e preferências com relação à doença e ao tratamento, são importantes para que seja definida a melhor estratégia terapêutica.

A funcionalidade do órgão pode ser definida já no primeiro contato com o paciente, por meio de perguntas dirigidas quanto ao histórico de infecções respiratórias de repetição (aspiração), dispneia, disfonia e disfagia. Sintomas auditivos como hipoacusia, zumbido (tinnitus) e otalgia são frequentemente negligenciados e devem ser abordados.

No exame físico, a oroscopia deve ser feita preferencialmente com o auxílio de foco luminoso e espátulas, para que toda a cavidade oral possa ser examinada. A visualização da base da língua, bem como nasofaringe, laringe e hipofaringe exige o auxílio de um nasofibrolaringoscópio. Panendoscopia (laringo, bronco e esofagoscopia) pode ser necessária a depender dos sintomas ou localização da lesão e pode revelar um segundo tumor primário entre 2,4% e 4,5% dos casos¹. O pescoço deve ser examinado, e todo linfonodo palpável que se apresente aumentando, endurecido ou com mobilidade reduzida deve ser considerado suspeito. Tireoide e parótidas também devem ser palpadas em busca de nodulações ou aumento de tamanho.

Lesões precursoras do câncer oral e de orofaringe podem ser identificadas no exame físico. Elas podem anteceder o diagnóstico de CCP em vários anos. As principais são as leucoplasias (placas brancas) e eritroplasias (placas avermelhadas), que necessitam de acompanhamento profissional periódico².

2 - MÉTODOS DE IMAGEM E ESTADIAMENTO

Os métodos de imagem mais utilizados para avaliação de pacientes com CCP são a ultrassonografia (US), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e o PET/CT. Têm papel no estadiamento, no planejamento terapêutico e no seguimento dos pacientes com CCP.

Imagens do tumor primário

TC e RNM são os exames mais importantes, sendo a RNM superior à TC para a delimitação do tumor primário com relação às estruturas anatómicas circunjacentes. Essa vantagem se aplica a todos os estádios T: em lesões iniciais,

quanto à avaliação do tumor estar limitado ao sítio primário, e em lesões mais avançadas, quanto à definição de ressecabilidade, extensão cirúrgica e campo de radioterapia. Entretanto, sendo um exame demorado, frequentemente a deglutição, a respiração e a tosse podem prejudicar a qualidade das imagens (tabela 2). De forma geral, em um sentido craniocaudal, as vantagens da RNM diminuem e as da TC aumentam, de modo que, por exemplo, a RNM é preferida para base do crânio, cavidade nasal, nasofaringe e seios da face, enquanto TC é preferida para laringe³. A escolha entre RNM e TC deve ser baseada na informação desejada, e a solicitação de ambos os exames não deve ser rotineira.

Quanto ao PET/CT, tem indicação clássica na investigação de sítio primário oculto em cabeça e pescoço (CP), mas não traz informações adicionais relativas ao tumor primário quando este já foi identificado e caracterizado por TC ou RNM.

Tabela 2. Vantagens e desvantagens da RNM comparada a TC

Região anatômica	Vantagens	Desvantagens
Neural	Extensão dura-máter e invasão perineural	
Sinonasal	Diferenciação entre tumor e inflamação	
Osso e cartilagem	Maior sensibilidade para detectar invasão de medula óssea, invasão de ossos da base e extensão intracraniana	Mais falso positivo. RNM limitada na diferenciação invasão tumoral e inflamação – problema para avaliar mandíbula e maxila, onde problemas dentários podem coexistir
Músculo e fáscia	Delimitação entre músculo e fáscia	
Linfonodos	Linfonodos retrofaríngeos	
Vasos	Relação tumor com vasos	Mais artefatos de fluxo em grandes veias
Cavidade oral e orofaringe	Melhor delineamento do tumor na língua. Menos problemas com artefatos metálicos de amálgama dentário e prótese na cavidade oral e coluna vertebral	
Calcificação		Identificação de calcificações tumorais (ex.: sarcomas e tireoide)
Pós-tratamento	Melhor distinção entre cicatriz e recorrência tumoral	

Enquanto RNM e TC são os exames de escolha para os tumores do trato aerodigestivo, a US é o método de escolha para avaliação de tumores em órgãos

superficiais, como tireoide e glândulas salivares³. É um exame não invasivo, indolor e isento de radiação ionizante. Quando utilizado para avaliação da tireoide, pode detectar calcificações que são encontradas no carcinoma papilífero (câncer mais comum de tireoide) e que não são detectáveis com outros métodos³. Com o auxílio do doppler colorido, ainda permite avaliar o fluxo sanguíneo na região examinada, permitindo uma análise não apenas do ponto de vista morfológico, mas também funcional. Tem especial utilidade também para confirmar diagnósticos de câncer de tireoide e glândulas salivares, guiando punções percutâneas³.

Imagens do pescoço e sistêmicas

Para a avaliação de comprometimento nodal metastático, tanto RNM quanto TC podem ser utilizadas. No entanto, ambos têm menor acurácia do que o exame de PET/CT⁴. O estudo ACRIN 6685 incluiu pacientes com carcinomas escamosos de CP T2-T4, clinicamente N0, demonstrando um alto valor preditivo negativo do PET/CT (0,94). Os resultados do PET/CT levaram à alteração do planejamento cirúrgico em 21% dos casos⁵. Com esse resultado o uso do PET/CT foi flexibilizado sendo hoje também indicado para esse perfil de pacientes com doença mais inicial sem linfonodos palpáveis. Anteriormente era indicado apenas para pacientes N2-3, aqueles com CEC de orofaringe HPV-V-relacionado (maior risco de doença sistêmica) e avaliação de resposta em pacientes com CEC avançado⁶. Outra indicação clássica de PET/CT é para os casos de carcinoma bem diferenciado de tireoide, com recidiva bioquímica e sítio não identificado com uso de iodo-131. Para os casos de metástase cervical com primário oculto, o PET/CT apresenta sensibilidade de cerca de 97% na detecção do tumor primário⁷.

Quanto à extensão extranodal (EEN), incorporada na oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), os seguintes critérios são usados para o seu diagnóstico radiológico por TC e RNM:

- Presença de realce capsular irregular;
- Perda da distinção de margens nodais;
- Infiltração de estruturas adjacentes (tecido adiposo, músculo, vasos sanguíneos).

Quando comparados, os diferentes métodos radiológicos (US, TC e RNM) são igualmente limitados no que se refere à sensibilidade e à especificidade na identificação do ENE, não havendo um método de escolha⁸.

Exames radiológicos dirigidos podem ser realizados quando há suspeita clínica de metástase em uma região anatômica, como TC de tórax na suspeita de metástases pulmonares ou em linfonodos mediastinais e RNM de encéfalo na suspeita de metástases cerebrais ou invasão direta do sistema nervoso central. Considerando a baixa probabilidade de metástases cerebrais por via hematogênica, esse exame não deve ser realizado de forma rotineira na avaliação inicial do paciente com CCP⁴.

3 - ESTADIAMENTO – TNM AJCC

A classificação TNM e o estadiamento agrupado específico para cada um dos tumores de CP serão abordados em capítulos específicos. Nas tabelas 3 e 4, apresentamos apenas um esboço geral da classificação, de acordo com a oitava edição do AJCC:

Tabela 3. Classificação TNM principal

T (tamanho ou extensão do tumor)	Tx: tumor primário não avaliável (por exemplo, tumor operado e sem informação) Tis: carcinoma <i>in situ</i> T0: ausência de tumor identificável (tumor não identificado, apesar de investigado adequadamente) T1-4: tamanho ou extensão do tumor
N (extensão do envolvimento de linfonodos regionais)	Nx: status nodal não avaliável N0: ausência de envolvimento nodal regional N1-3: extensão do envolvimento nodal regional
M (metástases a distância)	M0: ausência de metástase a distância M1: presença de metástase a distância

Tabela 4. Outros parâmetros e prefixos

G (1-4)	Grau de diferenciação
S (1-3)	Elevação de marcadores séricos
R (0-2)	Margens cirúrgicas
L (0-1)	Invasão linfática
V (0-2)	Invasão vasos
c	Categorização clínica pré-tratamento
p	Categorização patológica
y	Categorização pós-tratamento
r	Categorização no contexto de recidiva
a	Categorização por meio de autópsia
m	Tumor multifocal

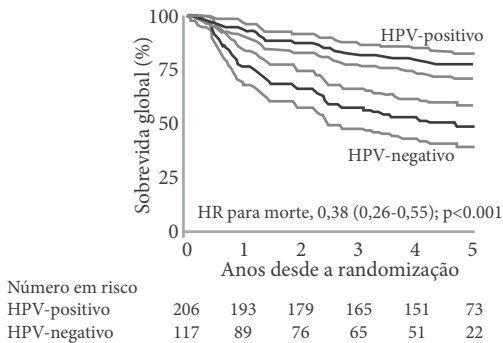
4 - STATUS DO HPV

O carcinoma de orofaringe HPV-relacionado é encontrado em pacientes mais jovens, apresenta menor relação com tabagismo e consumo de álcool, tende

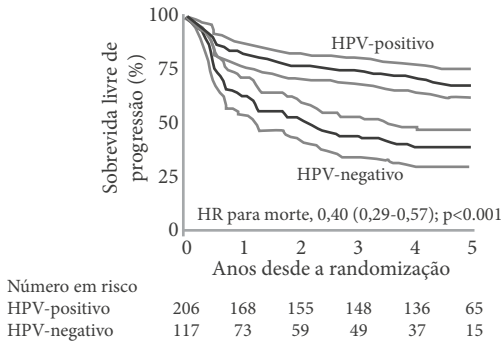
a apresentar disseminação nodal mais precoce (lesões primárias pequenas em relação ao acometimento linfonodal), metástases atípicas e eventualmente tardias (após cinco anos). Também apresenta melhor prognóstico e responde melhor ao tratamento com quimiorradioterapia, sendo o *status* do HPV um fator prognóstico independente no CEC de orofaringe. Pacientes com tumores com HPV relacionado apresentam maior taxa de sobrevida em três anos quando tratados com quimiorradioterapia do que aqueles com tumores HPV não relacionados (82,4% versus 57,1%; $p < 0,001$) – HR 0,42 (0,27-0,66) – figura 3⁸.

Figura 3. Sobrevida global (A) e sobrevida livre de progressão (B) de acordo com *status* do HPV⁶

A Sobrevida global de acordo com o status de HPV do tumor

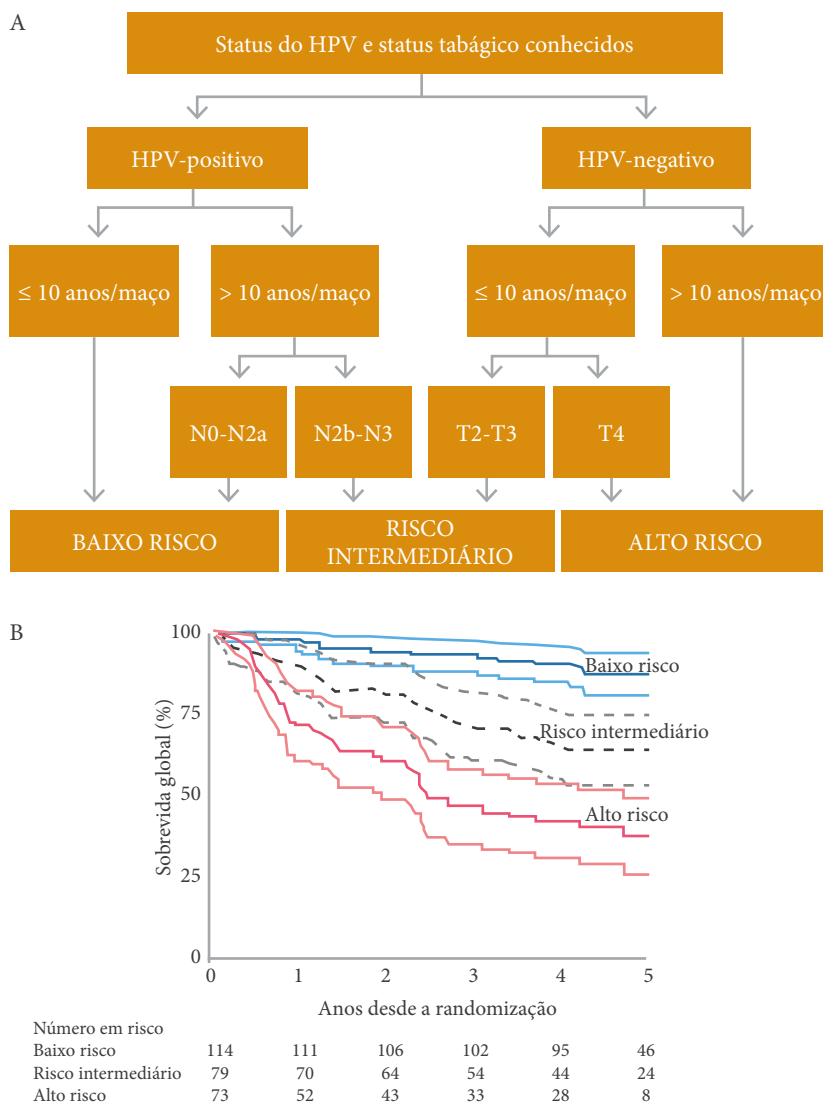


B Sobrevida livre de progressão de acordo com o status de HPV do tumor



Ainda assim, a sobrevida desses pacientes é influenciada pelo tabagismo, havendo um incremento na mortalidade para cada ano/maço adicional na carga tabágica. Com base em quatro fatores (*status* do HPV, carga tabágica, categorização T e categorização N), a doença pode ser classificada em baixo, intermediário ou alto risco para morte (figura 4)⁸.

Figura 4. Classificação categórica do risco de morte (A) e curvas de sobrevida de acordo com as diferentes categorias (B)⁸



Dada a relevância do *status* do HPV, esse fator foi incorporado à oitava edição do AJCC na classificação dos carcinomas escamosos de orofaringe. Não há, no entanto, evidência de que o tratamento desses pacientes deva/possa ser modificado. Dito isso, saber quem deve ser testado e como deve ser testado é fundamental. Com essa intenção, o Colégio Americano de Patologistas (College

of American Pathologists – CAP) publicou, em 2018, um *guideline*¹⁰ com as seguintes principais recomendações:

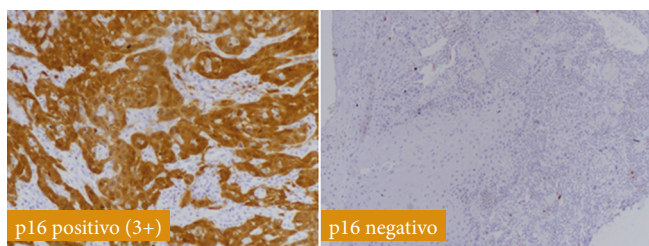
Quem deve ser testado para HPV?

- Todo paciente com CEC de orofaringe recém-diagnosticado;
- Independentemente do subtipo (não queratinizante, queratinizante ou basaloide);
- Independentemente se amostra do tumor primário ou metástase;
- Independentemente se houver componente de outra histologia (tumor misto).

Como testar?

- Imunoistoquímica (IHQ) p16 (coloração citoplasmática e nuclear com intensidade mínima moderada em $\geq 70\%$ das células (figura 5);
- É possível fazer o teste por meio de citologia.

Figura 5. IHQ p16 positiva (A) e negativa (B)¹¹



Quem NÃO deve ser testado?

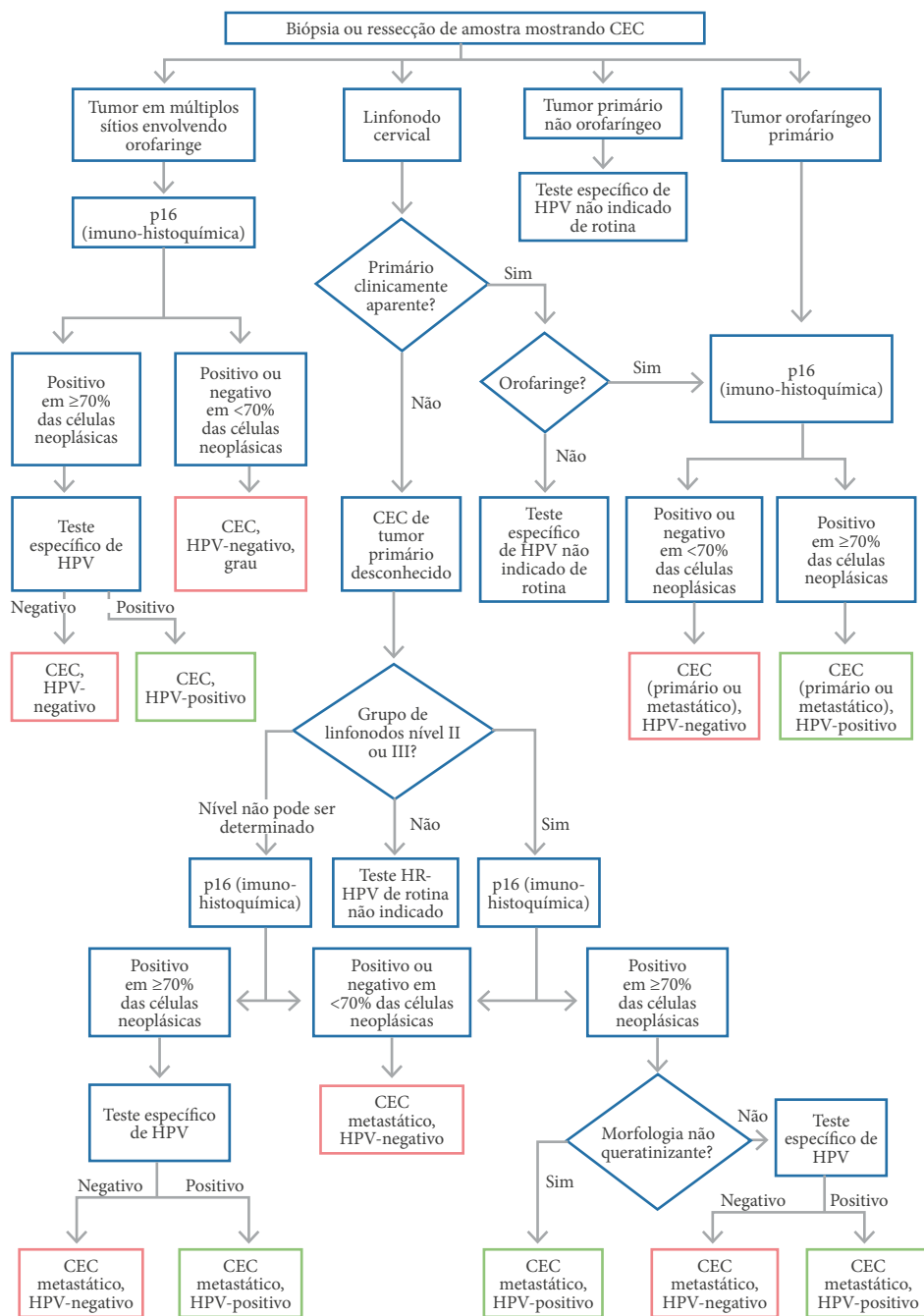
- Não testar rotineiramente carcinomas orofaríngeos não-escamoso ou carcinomas não-orofaríngeos.

Quando é necessário teste HPV-específico (reação de cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction* – PCR, e hibridização *in situ* – ISH)?

- Tumores “multissítios” envolvendo orofaringe, caso p16+;
- Primário oculto de CP envolvendo LFNs cervicais níveis II ou III, p16+ e morfologia queratinizante;
- Primário oculto de CP envolvendo LFNs cervicais níveis incertos e p16+.

Para mais detalhes, o algoritmo de testagem proposto pelo CAP está representado na figura 6.

Figura 6. Algoritmo de teste para HPV proposto pelo CAP



Expressão de PD-L1

Mais recentemente, a imunoterapia foi incorporada ao tratamento de primeira linha de pacientes com CEC de CP, baseando-se no estudo de fase III Keynote 048¹². Com base em análise de subgrupos do estudo, ficou demonstrado que, de acordo com alguns fatores, entre eles a expressão de PD-L1 por CPS (*combined positive score*), diferentes estratégias de tratamento poderiam ser escolhidas. Assim, a análise de expressão de PD-L1 passou a fazer parte da avaliação inicial de pacientes com doença recidivada ou metastática.

No estudo, a metodologia para análise de PD-L1 considerou a expressão de PD-L1 tanto de células tumorais quanto de células inflamatórias (linfócitos e macrófagos). Um mínimo de 100 células tumorais é necessário para que o teste possa ser realizado. A seguir, a fórmula para cálculo do CPS:

$$\text{CPS} = \frac{\text{Núm. de cél. tumorais positivas} + \text{núm. cél. inflamatórias positivas}}{\text{Número de células tumorais}} \times 100$$

Apesar de o *score* poder ultrapassar 100, esse é o valor máximo a ser referido.

Cuidados com o paciente com câncer de cabeça e pescoço

Equipe multidisciplinar (EMD)

O câncer de cabeça e pescoço envolve múltiplas doenças biologicamente distintas que requerem diferentes abordagens terapêuticas. Os sintomas do paciente e os efeitos colaterais do tratamento, bem como o impacto físico e psicológico, variam de acordo com a localização do tumor primário, sua extensão e o plano de tratamento. Juntar esforços de diferentes profissionais, trabalhando de forma integrada em uma EMD, está associado a ganho de sobrevida e qualidade de vida^{13,14}. Em geral, as EMDs devem contar no mínimo com médicos oncologistas clínicos, radio-oncologistas, cirurgiões de cabeça e pescoço, cirurgiões plásticos, além de profissionais da Enfermagem, Odontologia, Fonoaudiologia, Fisioterapia e Psicologia. De forma muito resumida, serão abordados os principais pontos de atuação de cada um desses profissionais (não médicos) no manejo do paciente com câncer de cabeça.

Enfermagem

A atuação da Enfermagem pode ser dividida em: 1) assistência médica: fornecimento de suporte emocional aos pacientes e familiares após o impacto do diagnóstico e durante o tratamento; educação em saúde para pacientes e familiares no que diz respeito à prevenção, detecção precoce e manejo de sintomas e efeitos colaterais, fornecendo também ferramentas para aumentar sua autonomia; colaboração em outras áreas de saúde, como hospitalização e ensaios

clínicos; gestão de sondas de alimentação e gastrostomias; gerenciamento de traqueostomias; intervenções pós-cirúrgicas, toxicidade e gerenciamento de dermatite induzida por tratamento, como radioterapia ou anticorpos anti-EGFR; 2) operacionalização: assistência ao paciente quanto a encaminhamentos, de modo que sejam agendados em tempo hábil para evitar atrasos, e conexão dos pacientes que requerem tratamento multimodal com os profissionais de diferentes departamentos. 3) gestão do paciente: o gerenciamento do caso é descrito como o esforço sistemático para coordenar o cuidado do paciente e da família nessa patologia complexa. O principal objetivo é alcançar resultados assistenciais de forma mais eficiente, permitindo melhor controle dos recursos profissionais e impactando os custos da Saúde¹⁴.

Odontologia

O atendimento odontológico ao paciente com câncer de cabeça e pescoço deve ser incorporado em cada etapa do processo oncológico. Qualquer procedimento odontológico deve ser evitado dentro dos ciclos de quimioterapia e radioterapia, devido ao risco de complicações, sendo as principais: mucosite, infecções fúngicas, xerostomia, cáries (que são secundárias à xerostomia e efeito direto da radioterapia), osteorradionecrose, disgeusia e dor. O paciente deve ser avaliado antes do início do tratamento radioterápico, sendo que o objetivo dessa avaliação é identificar dentes com risco significativo de infecção ou quebras que exigiriam tratamento odontológico agressivo ou invasivo durante e após a radiação, o que aumenta o risco de necrose de tecidos moles e osteonecrose^{14,15}.

A terapia a laser de baixo nível ou fotobiomodulação tem sido usada com bons resultados baseados em seu efeito angiogênico, na estimulação na produção de serotonina, colágeno e cortisol, e melhora em conjunto a síntese de ácido nucleico. Em geral, é iniciada no primeiro dia de radioterapia e mantida até que todas as lesões aftosas estejam resolvidas, após o término do tratamento¹⁶. Por fim, o profissional de odontologia também tem papel crítico na reabilitação protética dos pacientes que é de fundamental importância pessoal e social, no que se refere à fala, mastigação, deglutição e estética¹⁷.

Fonoaudiologia

Pacientes submetidos à laringectomia total, inevitavelmente, terão que enfrentar uma ampla gama de sequelas que terão um impacto considerável em sua qualidade de vida. A reabilitação vocal é um dos principais papéis da Fonoaudiologia. Existem três principais maneiras de reabilitar um paciente laringectomizado total¹⁴:

Voz esofágica: laringectomia total resulta em uma separação permanente das vias aéreas e do trato digestivo. Na ausência da laringe, o paciente pode aprender a gerar um novo som – voz laríngea – por meio da vibração gerada pelo ar que passa pelo segmento faringoesofágico. Exige persistência, e nem todos os pacientes têm sucesso com essa técnica.

Voz eletrônica: trata-se de dispositivo externo com tampa sonora que, ao ser acionada e em contato com a pele, gera uma vibração que é transmitida para a cavidade oral. Para falar com uma eletrolaringe, o paciente precisa apertar um botão e mover a boca para articular diferentes sons. Por gerar uma voz robotizada, não é bem aceita por parte dos pacientes.

Voz traqueoesofágica (prótese vocal): consiste na geração de uma fistula na parede posterior da traqueia, onde é colocada uma prótese vocal – um dispositivo cilíndrico de silicone que possui um mecanismo de válvula unidirecional, o qual permite a passagem do fluxo de ar expiratório da traqueia para a neoglote. Entre as opções, é a considerada padrão-ouro na reconstituição da voz, no entanto a de maior custo.

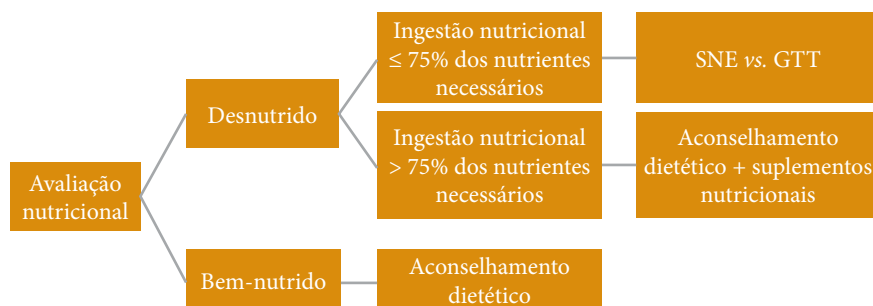
Distúrbios de deglutição são muito comuns em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, tendo a fonoaudiologia papel fundamental no treinamento e reabilitação desses pacientes. O trismo também costuma ser abordado por esses profissionais.

Nutrição

O manejo nutricional em pacientes com HNC é particularmente complexo e enfrenta desafios únicos, pois estão em alto risco de desnutrição devido à localização do tumor e toxicidades do tratamento. A prevalência de desnutrição no momento do diagnóstico pode variar de 42% a 77% e geralmente piora durante o tratamento. Recentemente, foi demonstrado que a sarcopenia, definida como redução acentuada da massa muscular, é um fator de prognóstico negativo para a sobrevida global em pacientes com câncer.

Especificamente, no câncer de cabeça e pescoço, a sarcopenia foi correlacionada com um aumento da taxa de complicações cirúrgicas em pacientes submetidos à laringectomia total e com a diminuição da sobrevida global naqueles tratados com radioterapia ou quimiorradioterapia¹⁴. O uso de sondas de alimentação pode ser debatido sob dois aspectos: uso profilático *versus* reativo e sonda nasointestinal (SNE) *versus* gastrostomia (GTT). Ambos foram avaliados em duas diferentes revisões sistemáticas e demonstraram, de uma forma geral, que a decisão deve ser individualizada, levando-se em consideração estado nutricional basal do paciente, tempo estimado de necessidade de utilização da sonda e problemas nutricionais esperados durante o tratamento. De forma resumida, sonda profilática deve ser indicada para pacientes sob alto risco de desnutrição durante o tratamento, enquanto, para os demais, deve ser indicada de forma reativa (figura 7)¹⁵. GTT tem a vantagem de ser mais cara, e os pacientes permanecerem com a sonda por mais tempo em relação à SNE, ocasionando prejuízo à musculatura envolvida na deglutição e, consequentemente, maior demora para retomada da ingesta oral. No entanto, a GTT esteve relacionada a um melhor status nutricional (avaliado por meio da prega cutânea do tríceps). Não houve diferenças com relação à taxa de complicação, à taxa de infecção, à qualidade de vida ou à sobrevida¹⁹.

Figura 7. Avaliação nutricional e indicação de via alimentar alternativa



SNE: sonda nasoentérica; GTT: gastrostomia

Psicologia

O diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço costuma ser acompanhado por dificuldades para comer, mastigar, beber, respirar e falar, bem como por mudanças na aparência física. Todas essas alterações podem levar à disfunção psicossocial. Há evidências que sugerem que as intervenções psicossociais nesses pacientes são eficazes e, como tal, os programas de intervenção clínica devem ser desenvolvidos como parte de seu tratamento oncológico¹⁴.

Fisioterapia

Disfunção de ombro, edema facial e trismo são importantes complicações abordadas pela fisioterapia. A lesão do nervo acessório, secundária ao esvaziamento cervical, leva à atrofia do trapézio e ao consequente “ombro caído”, além de diminuição dos movimentos do pescoço. O início da fisioterapia deve ser precoce, com intenção de evitar os efeitos da hipomobilidade articular. O edema facial atinge até 75% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Pode estar presente tanto nas mucosas (linfedema interno) quanto no subcutâneo (linfedema externo). O tratamento consiste em cuidados com a pele, drenagem linfática manual com manobras suaves para promover aumento do fluxo linfático, exercícios, uso de bandagens e máscara compressiva²⁰.

Tratamento do câncer de cabeça e pescoço e o tempo

O impacto da duração do tratamento nos resultados foram extensamente investigados no câncer de cabeça e pescoço. Os três principais parâmetros estudados incluíram: 1) tempo entre cirurgia até o início da radioterapia; 2) duração da RT; 3) tempo entre cirurgia e término da radioterapia, conhecido por *treatment package time*²¹.

Tempo entre cirurgia e início da radioterapia: meta-análise envolvendo 851 pacientes demonstrou que a radioterapia adjuvante deve ser iniciada dentro de seis semanas da cirurgia para melhores resultados²².

Duração da radioterapia: vários estudos demonstram que maior duração da radioterapia, devido a interrupções e atrasos no tratamento, é prejudicial no controle locorregional da doença²³⁻²⁵.

Tempo entre cirurgia e término da radioterapia: o limite de tempo ideal variou entre 77 e 105 dias em diferentes estudos. Nos estudos clássicos esse tempo foi de 100 dias²⁶⁻²⁸.

REFERÊNCIAS

1. Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262(1):17.
2. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 194; 53(3): 563.
3. King AD. Multimodality imaging of head and neck cancer. *Cancer Imaging*. 2007;7(A):S37-46.
4. Network NCC. NCCN Guidelines Version 3.2021 Head and Neck Cancer [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
5. Lowe VJ, Duan F, Subramaniam RM et al. Multicenter Trial of [(18)F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging of Head and Neck Cancer and Negative Predictive Value and Surgical Impact in the N0 Neck: Results From ACRIN 6685. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1704-12.
6. The Royal College Of Radiologists, Royal College Of Physicians Of London, Royal College Of Physicians And Surgeons Of Glasgow. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clin Radiol*. 2016;71(7):e171-88.
7. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(3):190.
8. Beltz A, Zimmer S, Michaelides I et al. Significance of Extranodal Extension in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinomas. *Front Oncol*. 2020;10:1394.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
10. Lewis JS, Beadle B, Bishop JA et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(5):559-97.
11. Hashmi AA, Younus N, Naz S et al. p16 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association With Prognostic Parameters. *Cureus*. 2020;12(6):e8601.
12. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-28.
13. Martínez-Ortiz, MJ, Martínez-Ortiz A, Marín-Zafra G. Impact of the multidisciplinary approach on the survival of squamous head and neck cancer in our institution. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 8):VIII396.
14. Taberna M, Moncayo FG, Jané-Salas E et al. The Multidisciplinary Team (MDT) approach and quality of care. *Front Oncol*. 2020;10:58.
15. Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg*. 2014;5(2):117-25.
16. Robijns J, Censabella S, Bulens P et al. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. 2017;32:229-42.
17. Salinas TJ. Prosthetic rehabilitation of defects of the head and neck. *Semin Plast Surg*. 2010;24(3):299-308.
18. McClelland S, Andrews JZ, Chaudhry H et al. Prophylactic versus reactive gastrostomy tube placement in advanced head and neck cancer treated with definitive chemoradiotherapy: a systematic review. *Oral Oncol*. 2018;87:77-81.
19. Wang J, Liu M, Liu C et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. 2014;55(3):559-67.
20. Carvalho AY, Kowalski LP. Carcinomas bem diferenciados da tireoide. In: *Manual de Oncologia de Cabeça e Pescoço*. Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço; 2020.
21. Ghanem AI, Schymic M, Bachiria S et al. The effect of treatment package time in head and neck cancer patients treated with adjuvant radiotherapy and concurrent systemic therapy. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5(3):160-67.
22. Huang J, Barbera L, Brouwers M et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):555-63.

23. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T et al. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jun 1;56(2):399-412.
24. Fujiwara RJT, Judson BL, Yarbrough WG et al. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival. *Head & Neck.* 2017;39(4):639-46.
25. Langendijk JA, Jong MA, Leemans et al. Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: The importance of the overall treatment time. *Clin Invest: Head Neck.* 2003;57(3):693-700.
26. Rosenthal DI, Liu L, Lee JH et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head & Neck.* 2002;24(2):115-126.
27. Schiff PB, Harrison LB, Strong EW et al. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol.* 1990;43(4):203-8.
28. Tourneau CL, Jung GM, Borel C et al. Prognostic factors of survival in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Acta Oto-Laryngologica.* 2008;128(6):706-12.



Capítulo 3

Câncer de lábio e cavidade oral

1 - CÂNCER DE LÁBIO

O lábio pode ser dividido em três porções: pele, vermelhão do lábio e mucosa da boca. Enquanto os tumores da pele do lábio devem ser manejados como tumores cutâneos, aqueles da mucosa bucal devem ser manejados como tumores de cavidade oral. Os tumores do vermelhão do lábio (“verdadeiro tumor de lábio”) têm prognóstico intermediário entre aqueles da pele e os da mucosa bucal (cavidade oral), a histologia mais frequente é o carcinoma escamoso e devem ser estadiados como os tumores de pele, de acordo com a 8ª. edição da AJCC – ver capítulo específico para estadiamento^{1,2}. A drenagem linfática do lábio superior é feita para os linfonodos submandibulares, pré-auriculares e intraparotídeos. Já o lábio inferior, para a região submentoniana e submandibular.

O prognóstico dos carcinomas de lábio em geral é bom, considerando que, devido à facilidade de diagnóstico, são tratados geralmente em estádios precoces. A incidência de metástases linfonodais é baixa, em geral menor que 10%, no entanto, tumores de comissura labial podem se apresentar de forma mais agressiva, mais frequentemente desenvolverem metástases cervicais e estarem associados a pior sobrevida que tumores de lábio superior ou inferior^{2,3}.

O tratamento deve sempre envolver equipe multidisciplinar, contando com cirurgias de cabeça e pescoço, médicos oncologistas clínicos, radio-oncologistas, radiologistas, cirurgias plásticas e equipe multidisciplinar não-médica. Os casos devem ser manejados de forma personalizada. De forma geral, a principal modalidade de tratamento é a cirurgia⁴.

Para tumores iniciais T1-T2, N0, a ressecção do tumor primário sem esvaziamento cervical pode ser suficiente, sendo a radioterapia adjuvante considerada para aqueles com fatores adversos, como margens comprometidas ou invasão perineural/angiolinfática. Para tumores locorregionais avançados, T3-T4 ou N+, ressecáveis, além da ressecção do tumor primário, deve ser realizada a abordagem do pescoço, seguida de radioterapia adjuvante. Quimioterapia concomitante à radioterapia, em geral, é considerada para os casos com margem positiva (nova cirurgia pode ser uma opção) ou extravasamento nodal. Os casos irressecáveis são tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante³.

O tratamento da doença recidivada ou metastática será abordada em capítulo à parte.

2 - CÂNCER DE CAVIDADE ORAL

2.1 - Epidemiologia

O carcinoma escamoso (CEC) de cavidade oral inclui as lesões oriundas dos lábios (mucosa bucal), assoalho de boca, língua oral (dois terços anteriores),

rebordos alveolares superior e inferior, trígono retromolar, palato duro e mucosa de boca.

Tumores de lábio e cavidade oral são o terceiro tipo de tumor com maior incidência entre homens de países subdesenvolvidos ou desenvolvidos⁵. De acordo com o Globocan 2022, são diagnosticados 389.485 casos novos anualmente no mundo (câncer de lábio e cavidade oral considerados em conjunto). Esse número corresponde a 2% de todos os cânceres (16º tipo de câncer mais comum). É o câncer mais comum do trato aerodigestivo da cabeça e pescoço e com o maior número de mortes (cerca de 188 mil por ano)⁵. Apesar dos números ainda expressivos, existe uma redução na incidência dos casos de câncer de cavidade oral no mundo⁶.

No Brasil, a incidência do câncer de cavidade oral é incerta, considerando que as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) consideram como cavidade oral os CIDs C00-C10, que envolvem, além dos tumores de cavidade oral, os tumores de lábio (independentemente da porção) e orofaringe. Feita essa ponderação, para cada ano do triênio 2023-2025, são esperados mais de 15.100 novos casos da doença, com risco estimado de 10,3 casos novos a cada 100 mil homens e de 3,83 a cada 100 mil mulheres, sendo o quinto tumor mais incidente entre homens e estando os casos concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Em 2020, ocorreram 6.192 óbitos por câncer da cavidade oral⁷.

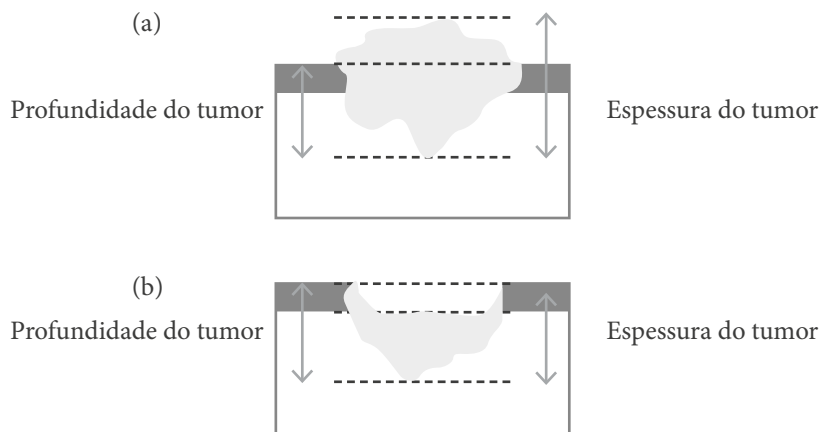
2.2 - Fatores de risco

Entre os fatores de risco, o tabagismo e o etilismo são os mais relevantes, sendo ambos dose-dependentes⁸. A infecção por HPV pode estar presente em alguns casos de CEC de cavidade oral, no entanto não é um fator prognóstico, como acontece no CEC de orofaringe. Assim, não há indicação para teste rotineiro quanto ao status do HPV nesse tumor⁹⁻¹¹. Tem sido observada, mais recentemente, uma parcela de casos de pacientes jovens com tumores não relacionados a tabagismo, etilismo ou HPV, sem ainda uma causa conhecida¹¹.

A anemia de Fanconi é um fator de risco que merece destaque. É uma doença rara (1:136 mil nascidos vivos), autossômica recessiva (menos de 2% dos casos com herança ligada ao cromossomo X), caracterizada por pancitopenia na primeira década de vida, baixa estatura, pigmentação cutânea anormal, malformações esqueléticas (aplasia radial) de membros superiores e inferiores, microcefalia e anormalidades oftalmológicas e do trato urinário (como hipospádia)¹². Por alterações nas vias de reparo por recombinação homóloga do DNA, leva a acúmulo de mutações e instabilidade genômica. Está relacionada a aumento de risco para CEC de cabeça e pescoço, inclusive de cavidade oral, além de aumentar o risco para outros tumores, como câncer de esôfago proximal, vulva, ânus e colo uterino em mais de 50 vezes^{12,13}.

2.3 - Estadiamento

Figura 8. Profundidade da invasão do tumor *versus* espessura do tumor¹⁴



Quanto ao estadiamento de tumores da cavidade oral, merece destaque a questão da profundidade da invasão do tumor (do inglês *depth of invasion* – DOI), que foi recentemente incorporada na oitava versão do AJCC. Importante enfatizar que **profundidade de invasão** é diferente de **espessura do tumor** (figura 8)¹⁴.

Em resposta às recentes evidências correlacionando a DOI com sobrevida câncer específica, risco de metástases nodais e recorrência locorregional (especialmente CEC de língua), essa característica patológica foi introduzida como um critério para definir as categorias T1, T2 e T3¹⁵. Deve sempre ser avaliada na peça cirúrgica e pode ser estimada por meio de exames radiológicos (r-DOI), o que eventualmente auxilia no planejamento cirúrgico¹⁶⁻¹⁸.

Outro ponto de destaque para o estadiamento TNM é o fato de o “T0” ter sido omitido na oitava edição do AJCC¹ (tabela 1).

Exames de imagem para avaliar o envolvimento mandibular e uma cuidadosa avaliação odontológica são fundamentais para o correto estadiamento do câncer de cavidade oral.

2.4 - Tratamento

A cavidade oral é uma região anatômica que apresenta rica drenagem linfática, sendo que 30% dos tumores se apresentam com envolvimento nodal ao diagnóstico. Os níveis I-III (supraomo-hioideos) são normalmente os primeiros níveis acometidos pela doença³. Cirurgia é o principal tratamento da doença não metastática, considerando a facilidade de acesso e o potencial mais

tóxico da radioterapia nessa região, a despeito das técnicas mais avançadas de radioterapia. Radioterapia definitiva é uma alternativa para aqueles pacientes ineleáveis ou que recusam a cirurgia, ou ainda aqueles em que a ressecção cirúrgica possa resultar em um comprometimento funcional grave.

O acesso cirúrgico vai depender do tamanho do tumor, sua relação com a mandíbula e a presença de trismo. De forma geral, recomenda-se margem macroscópica de 1cm, sendo um recurso útil o exame intraoperatório de congelção¹⁹. Margens exíguas (< 5mm), principalmente quando associadas a invasão perineural ou invasão angiolinfática, estão associadas a piores desfechos de recidiva locorregional, sendo critérios observados para considerar tratamento com radioterapia adjuvante^{19,20}. A reconstrução dos defeitos consequentes da ressecção de tumores de cavidade oral é parte fundamental do tratamento.

Estádios clínicos I e II

Ressecção cirúrgica com margens livres associada a esvaziamento cervical eletivo é o tratamento de escolha, sendo a observação do pescoço opção restrita a casos selecionados (principalmente com r-DOI < 4mm)¹³. Ensaio clínico randomizado de fase III incluiu quase 600 pacientes com CEC de cavidade oral T1-T2N0 e comparou esvaziamento cervical eletivo *versus* observação do pescoço. Foi demonstrado aumento da taxa de sobrevida em três anos (80% *versus* 67,5%; HR 0,64; HR 0,44; p < 0,001) e sobrevida livre de doença (69,5% *versus* 45,9%; p < 0,001) a favor da braço do esvaziamento²¹. A abordagem do pescoço pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico ou até três semanas depois, para redução do risco de fístulas. Nas situações em que a lateralidade não for passível de avaliação, pode ser necessário o esvaziamento cervical bilateral. Considera-se como padrão de extensão do esvaziamento cervical eletivo a remoção dos níveis linfonodais I-III (supraomó-hioideos)²².

Opção razoável ao esvaziamento cervical eletivo é o esvaziamento baseado na pesquisa de linfonodo sentinela. Recente ensaio clínico randomizado de fase III, japonês, demonstrou que o esvaziamento apenas dos casos com linfonodo sentinela positivo foi não inferior ao esvaziamento eletivo em relação à taxa de sobrevida em três anos (87,9% *versus* 86,6%) e taxa de sobrevida livre de doença em três anos (78,7% *versus* 81,3%). Além disso, foi associado a melhor qualidade de vida e menor morbidade do pescoço. Nesse estudo, foram incluídos paciente T1-T2N0 tanto de cavidade oral quanto de orofaringe²³.

Fatores adversos, como margem comprometida ou exígua, invasão perineural ou angiolinfática, DOI > 4mm e presença de acometimento nodal com ou sem extravasamento capsular são critérios considerados para eventual indicação de radioterapia adjuvante, com ou sem quimioterapia concomitante (em geral reservada para casos com extravasamento nodal)^{24,25}.

Estádios clínicos III e IVa/b

Ressecção do tumor primário com margens livres e esvaziamento cervical é tratamento padrão para os casos ressecáveis. A radioterapia adjuvante sempre é indicada nesses casos, com protocolo definido a depender do envolvimento linfonodal. A quimioterapia concomitante à radioterapia adjuvante é indicada classicamente nos casos com margem positiva ou extravasamento nodal. Critérios menores para a indicação de quimioterapia concomitante podem ser, entre outros: número de linfonodos, presença de linfonodos em níveis baixos e invasão perineural/angiolímfática²⁶. A quimioterapia de escolha é a cisplatina, sendo opções os esquemas de 100mg/m² a cada 3 semanas por 3 ciclos ou cisplatina 40mg/m² semanal durante a radioterapia²⁷.

Não há critérios absolutos de irresssecabilidade, no entanto, alguns critérios clássicos podem ser citados, como invasão de espaço mastigatório, processos pterigoideos, base de crânio e encarceramento da artéria carótida interna. Além disso, há pacientes com tumores ressecáveis, porém não operáveis, por comorbidades ou desejo do paciente, por exemplo. Nesses cenários, o tratamento com radioterapia combinada à cisplatina 100mg/m² a cada três semanas por três ciclos é um padrão. Há quem considere cisplatina semanal uma opção.

Para pacientes inelegíveis à cisplatina, o docetaxel 15mg/m² semanal pode ser o regime de escolha durante a concomitância²⁸.

Tabela 5. Estadiamento TNM

Tumor primário	
TX	Tumor primário não acessado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2cm, com DOI ≤ 5mm
T2	Tumor ≤ 2cm, com DOI > 5mm ou tumor > 2cm e ≤ 4cm; com DOI ≤ 10mm
T3	Tumor > 2cm e ≤ 4cm, com DOI > 10mm ou tumor > 4cm, com DOI ≤ 10mm
T4	Moderadamente avançado ou muito localmente avançado
T4a	Tumor > 4cm, com DOI > 10mm ou tumor invade apenas estruturas adjacentes (invasão da cortical óssea da mandíbula ou maxila, ou envolvimento de seios ou pele da face) - Observação: erosão superficial do alvéolo dentário pelo tumor primário de gengiva não é suficiente para classificação como T4
T4b	Invasão de espaço mastigatório, placas pterigoideas ou base de crânio e/ou encarceramento da artéria carótida interna



Linfonodo regional clínico (cN)	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástases linfonodais
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm no maior diâmetro; sem extensão extranodal (EEN)
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, > 3 cm no maior diâmetro e ≤ 6 cm; sem ENE -
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6 cm e ENE -
N2c	Metástases sem linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6cm no maior diâmetro e ENE -
N3	
N3a	Metástases > 6 cm no maior diâmetro e ENE -
N3b	Qualquer metástase linfonodal com ENE + clínico

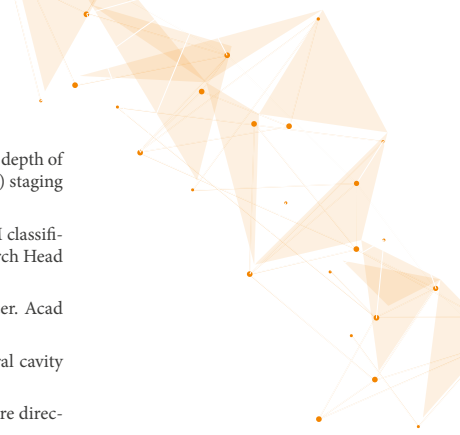
Linfonodo regional patológico (pN)	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástases linfonodais
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm no maior diâmetro e ENE -
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3 cm no maior diâmetro e ENE +; ou metástase linfonodal > 3 cm e ≤ 6 cm ENE -
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6 cm e ENE -
N2c	Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6cm no maior diâmetro e ENE -
N3	
N3a	Metástases > 6 cm e ENE -
N3b	Metástase linfonodal > 3 cm ou ENE +; ou múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, qualquer um com ENE +

Estadiamento cavidade oral, oitava edição AJCC¹

Estadiamento			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

REFERÊNCIAS

1. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
2. Shrime MG. The Right to Look Human – Head and Neck Surgery in Low – and Middle-Income Countries The Chris O'Brien Memorial Lecture. Jama Otol – Head Neck Surg. 2016;142(12):1143-1144.
3. Guidelines NCPGiON. Head and Neck Cancer Version 3.2021 - April 27, 2021 [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
4. Friedland PL, Bozic B, Dewar J. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. British J Cancer. 2011;104:1246-1248.
5. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
6. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer de boca: versão para profissionais de Saúde. 2022 nov 29. [Internet] Acessado em: 2023 jul 15. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/boca>.
7. Oncoguia. Estatística de câncer de boca e orofaringe [Internet]. 2015. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-de-boca-e-orofaringe/7427/278/>>.
8. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009;45(4-5):309-16
9. Castellsagué X, Alemany L, Quer M et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. J Natl Cancer Inst. 2016;108(6):djv403.
10. Ndiaye C, Mena M, Alemany L et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1319-31.
11. Lenze NR, Farquhar DR, Dorismond C et al. Age and risk of recurrence in oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. Head & Neck. 2020 Dec;42(12):3755-3768.
12. Keefe P, Bokhari RA. Fanconi Syndrome [Internet]. NCBI; 2020. Acessado em: 2021 jul 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/>>.
13. Bhandari J, Thada PK, Puckett Y. Fanconi anemia [Internet]. NCBI; 2020. Acessado em: 2021 jul 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559133/>>.
14. Imai T, Satoh I, Matsumoto K. Retrospective observational study of occult cervical lymph-node metastasis in T1N0 tongue cancer. Japanese J Clin Oncol. 2017;47(2):130-6.
15. Piazza C, Bresciani L, Giannini L. Depth of invasion for prognostic stratification in oral cavity cancer: do we need further validation? Ann Transl Med. 2019 Jul;7(Suppl 3):S84.

- 
16. Baba A, Hashimoto K, Kayama R et al. Radiological approach for the newly incorporated T staging factor, depth of invasion (DOI), of the oral tongue cancer in the 8th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual: assessment of the necessity for elective neck dissection. *Jpn J Radiol.* 2021 Jan;39(1):100.
 17. De Franceschi L, Santo JMM, Abreu AM et al. Staging of oral cavity cancer in the 8th edition of the TNM classification: the role of computed tomography in the assessment of depth of invasion and extranodal extension. *Arch Head Neck Surg.* 2018;47(1):e0869.
 18. Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R. Reliability of MRI-derived depth of invasion of oral tongue cancer. *Acad Radiol.* 2019 Jul;26(7):e180-e186.
 19. Bulbul MG, Tarabichi O, Sethi RK et al. Does clearance of positive margins improve local control in oral cavity cancer? a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Aug;161(2):235-244.
 20. Li MM, Puram SV, Silverman DA et al. Margin analysis in head and neck cancer: state of the art and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2019 Nov;26(12):4070-4080.
 21. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521-529.
 22. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1998;176(5):422-27.
 23. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):2025-36.
 24. Best CAE, Quimby AE, Best BAB et al. Evaluating the effectiveness of adjuvant radiotherapy in addition to surgery versus surgery alone at improving oncologic outcomes for early stage buccal carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Dec 30;48(1):73.
 25. Ivaldi E, Mario DD, Paderno A et al. Postoperative radiotherapy (PORT) for early oral cavity cancer (pT1-2,N0-1): a review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Nov;143:67-75.
 26. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & Neck.* 2005;27(10):843-50.
 27. Kiyota N, Tahara M, Fujii H. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol.* 2020;38(15):6502-6502.
 28. Patil VM, Noronha V, Menon N et al. Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2350-61.

Capítulo 4

Câncer de orofaringe

1 - EPIDEMIOLOGIA

Os carcinomas de orofaringe são aqueles originados nas amígdalas/pilares amigdalianos, base da língua (terço posterior da língua), parede posterior da faringe, palato mole ou úvula. Trata-se do quarto câncer mais incidente do trato aerodigestivo de cabeça e pescoço (CP), ficando atrás do câncer de lábio/cavidade oral, laringe e nasofaringe. São cerca de 106 mil novos casos por ano e 52 mil mortes no mundo¹. Não há dados oficiais no Brasil (Instituto Nacional do Câncer – INCA) acerca da incidência e mortalidade específica por câncer de orofaringe, visto que os números são apresentados em conjunto com o câncer de lábio e cavidade oral

2 - FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco são o tabagismo, o etilismo e a infecção crônica pelo HPV (papilomavírus humano). Esse último de maior importância nos carcinomas escamosos (CEC) de orofaringe visto que apresenta valor preditivo e prognóstico. Para maiores detalhes ver capítulo Anatomia, Epidemiologia, Fatores de Risco e Prevenção.

3 - ESTADIAMENTO

Com o maior entendimento da heterogeneidade dos pacientes com câncer de orofaringe, com diferentes prognósticos a depender do *status* do HPV, o aumento da incidência da doença HPV-relacionada e a perda da capacidade de discriminação de risco da classificação proposta pela 7ª edição da AJCC, houve a necessidade de se categorizar a doença de acordo com *status* do HPV. Imunoistoquímica p16 foi o teste adotado como padrão para discriminar os dois grupos. Assim, a partir da oitava edição do AJCC, temos estadiamentos distintos para o câncer de orofaringe p16 positivo (tabela 6) e câncer de orofaringe p16 negativo (tabela 7), sendo as diferenças observadas tanto em relação ao tumor primário quanto ao pescoço.

A oitava edição da AJCC também incorporou a extensão extranodal (EEN) como fator prognóstico, que pode ser determinado não apenas pela patologia, mas também do ponto de vista clínico-radiológico (invasão de pele, disfunção de nervos, extensão a tecidos vizinhos). Para tumores p16 positivos, esse fator não é considerado. Além disso, também não há impacto referente à sobrevida, ao envolvimento nodal bilateral nos tumores p16 positivos (apenas o número de linfonodos), tampouco às subclassificações do tumor primário. Assim, observa-se um menor número de categorias T e N nos tumores p16 positivos^{2,3}.

É importante observar também que há diferenças significativas com relação ao estadiamento agrupado entre os tumores p16 positivos e negativos, e entre o estadiamento clínico e patológico dos linfonodos, especialmente a categoria N2a^{2,3}.

4 - TRATAMENTO

Embora o estadiamento do câncer de orofaringe tenha sofrido grandes alterações por causa do HPV e embora haja grandes esforços para tentar desintensificar o tratamento dos pacientes com tumores HPV-relacionados, o padrão atual é que sejam tratados da mesma forma que os tumores HPV não relacionados. Assim, os subtipos a seguir, relativos ao tratamento por estágio clínico, levam em consideração a classificação utilizada para a doença HPV não relacionada. Há observações pontuais referentes à doença HPV-relacionada.

Estádios clínicos I-II

Esses tumores iniciais podem ser tratados tanto com cirurgia quanto radioterapia, não havendo diferença em relação ao resultado oncológico⁴. A escolha entre as duas modalidades deve ser feita em contexto multidisciplinar e levando-se em consideração, obviamente, a preferência do paciente. Tipo de acesso cirúrgico, técnica cirúrgica, localização (lateral ou linha média) e extensão da lesão, tempo de tratamento, comorbidades e potenciais sequelas são fatores considerados para a tomada de decisão. Quando cirurgia for a escolha, é fundamental a avaliação das margens, sendo a utilização da congelação no transoperatório fortemente recomendada. Margens livres são essenciais para a redução do risco de recorrência tumoral. De forma geral, margem livre é definida como uma distância entre o tumor invasivo e a margem de ressecção $\geq 5\text{mm}$. Margem exígua é definida como uma distância menor do que 2mm-5mm. Margem positiva é definida como a presença de carcinoma *in situ* ou invasivo na margem de ressecção⁵.

O tratamento do pescoço deve ser realizado com a mesma modalidade utilizada no tratamento do tumor primário, sendo em geral bilateral nos tumores de linha média (palato mole e base de língua) e unilateral nos tumores de amígdala^{6,7}.

Radioterapia adjuvante pode ser considerada nos casos com fatores adversos identificados no espécime cirúrgico, como invasão perineural/angiolinfática, margem comprometida ou quando houver linfonodos positivos (quimioterapia concomitante se existir EEN).

Dados de uma metanálise de 2015 comparando cirurgia transoral (TORS) versus radioterapia não encontrou diferenças significativas em termos de taxas de recorrência e sobrevida, mas destaca-se que nenhum desses trabalhos era prospectivos ou randomizados⁸.

Novos estudos para a doença HPV positivo tentaram avaliar se a desintensificação da radioterapia adjuvante para a dose de 50Gy em pacientes de risco intermediário não aumenta as taxas de recidiva nessa população. Chamou atenção a baixa taxa de recorrência nos pacientes de baixo risco e todos os pacientes que recorreram eram N1. Omitir a radioterapia nesses casos com linfonodo positivo aumenta o risco de recorrência. Entretanto, esses dados ainda não são robustos o suficiente para mudar a prática clínica atual⁹.

Estádios clínicos III-IV (sem metástases a distância)

O tratamento padrão é com radioterapia 70Gy (de preferência IMRT) concomitante à cisplatina 100mg/m² a cada três semanas por três ciclos¹⁰. A alternativa com cisplatina 40mg/m² semanal parece aceitável, embora não embasada em ensaio clínico randomizado de fase III¹¹. O papel da quimioterapia no tratamento da doença locorregional avançada foi avaliada em meta-análise com 107 ensaios clínicos randomizados e quase 20 mil pacientes. A utilização de quimioterapia concomitante demonstrou redução de 17% no risco de morte (HR 0,83; 95%CI; 0,79-0,86; p < 0.0001) e benefício absoluto de 6,5% e 3,6% em cinco e dez anos. Também demonstrou redução de falha locorregional (HR: 0,71; 0,67-0,75; p < 0.0001)¹⁰. Nesse estudo, não houve ganho adicional com a utilização de poliquimioterapia, e, entre as monoterapias, cisplatina foi a mais utilizada e a que apresentou os melhores resultados¹⁰. Apesar de cetuximabe associado a radioterapia também ter demonstrado ganho de sobrevida quando comparado à radioterapia isolada em ensaio clínico de fase III¹², outros dois outros ensaios clínicos que incluíram, inclusive, apenas pacientes com doença HPV-relacionada, demonstraram a superioridade de cisplatina^{13,14}. Na prática clínica, cetuximabe tem sido utilizado, basicamente, para pacientes não candidatos à platina, embora não tenha sido essa a população incluída no estudo que levou à sua aprovação.

Outro regime de concomitância em paciente inelegíveis à cisplatina é o docetaxel¹⁵.

Quimioterapia de indução, embora ainda controversa, pode ser considerada para pacientes jovens, com grande volume de doença (principalmente no pescoço), sintomáticos, e para aqueles com envolvimento de níveis nodais baixos (além do nível III). Meta-análise que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados demonstrou maior sobrevida quando utilizada combinação com três drogas (TPF - taxano + platina + 5FU) em relação a apenas duas drogas, sendo esse o padrão atualmente¹⁶.

PET-CT na 12ª semana após término da radioterapia deve ser realizado para avaliação de resposta. Apenas naqueles pacientes com resposta clínica, radiológica ou metabólica incompleta o regate cirúrgico deve ser considerado¹⁷.

Quando a abordagem inicial da doença for cirurgia, esses pacientes devem receber radioterapia adjuvante. Aqueles com margem positiva ou EEN devem receber quimioterapia concomitante adjuvante, sendo cisplatina a droga de escolha. Outros fatores adversos, como invasão angiolinfática ou perineural e número de linfonodos acometidos, por exemplo, podem eventualmente ser considerados para essa indicação. Não há evidência para uso de cetuximabe em contexto de tratamento adjuvante.

Tabela 6. Estadiamento clínico e patológico do câncer de orofaringe p16 negativo

Tumor primário p16 positivo			
TX	Tumor primário não acessado		
T0	Tumor primário não identificado		
T1	Tumor ≤ 2cm		
T2	Tumor > 2cm e ≤ 4cm		
T3	Tumor > 4cm ou extensão para a superfície lingual da epiglote		
T4	Moderadamente avançada		
	Tumor invade laringe, musculatura extrínseca da língua, pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula, ou áreas além das estruturas mencionadas - Observação: extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote em tumores de base de língua e valécula não constituem invasão de laringe		
Linfonodo regional clínico (cN) p16 positivo			
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado		
N0	Sem metástase linfonodal		
N1	Metástase em um ou mais linfonodos ipsilaterais, ≤ 6cm		
N2	Metástase para bilateral ou contralateral, ≤ 6cm		
N3	Metástase linfonodal > 6cm		
Linfonodo regional patológico (pN) p16 positivo			
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado		
N0	Sem metástase linfonodal		
N1	≤ 4 linfonodos acometidos		
N2	> 4 linfonodos acometidos		
Estadiamento clínico p16 positivo			
I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
II	T0, T1, T2	N2	M0
	T0, T1, T2, T3	N3	M0
III	T4	N0, N1, N2, N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estadiamento patológico p16 positivo			
I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
	T0, T1, T2	N2	M0
II	T3, T4	N0, N1	M0
	T3, T4	N2	M0
III	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 7. Estadiamento clínico e patológico do câncer de orofaringe p16 positivo

Tumor primário p16 negativo	
TX	Tumor primário não acessado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2cm
T2	Tumor > 2cm e ≤ 4cm
T3	Tumor > 4cm ou extensão para a superfície lingual da epiglote
T4	Moderadamente avançada ou muito localmente avançada
T4a	Tumor invade a laringe, musculatura extrínseca da língua, pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula - Observação: extensão mucosa para a superfície lingual da epiglote em tumores de base de língua e valécua não constituem invasão de laringe
T4b	Tumor invade músculo pterigoide lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral, ou base de crânio ou encarceramento da artéria carótida interna
Linfonodo regional clínico (cN)	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro; sem extensão extranodal (EEN)
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, > 3 cm no maior diâmetro e ≤ 6cm; sem ENE -
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e ENE -
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6cm no maior diâmetro e ENE -
N3	
N3a	Metástase > 6cm e ENE -
N3b	ENE + clinicamente evidente
Linfonodo regional patológico (pN) p16 negativo	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro e ENE -
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, < 3cm no maior diâmetro e ENE +; ou metástase linfonodal ipsilateral > 3cm e ≤ 6cm e ENE -
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e ENE -
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6cm no maior diâmetro e ENE -
N3	
N3a	Metástases > 6cm e ENE -
N3b	Metástase linfonodal > 3cm com ENE +; ou múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, qualquer um com ENE _+

Estadiamento p16 negativo			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T1, T2, T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IVB	T4a	N0, N1, N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

REFERÊNCIAS

- Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
- O' Sullivan B, Huang SH, Su J et al. Development and validation of a staging system for a HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):440-51.
- Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
- Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1349-1359.
- Guidelines NCPGiON. Head and Neck Cancer Version 3.2021 - April 27, 2021 [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
- D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521-529.
- Selek U, Garden AS, Morrison WH et al. Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2004;59(3):743-51.
- Yeh DH, Tam S, Fung K et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(12):1603-14.
- Burtneß B, Flamand Y, Quon H et al. Long-term follow up of E3311, a phase II trial of transoral surgery (TOS) followed by pathology-based adjuvant treatment in HPV-associated (HPV+) oropharynx cancer (OPC): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2024;42(16):6009.
- Lacas B, Carmel A, Landais C et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021 Mar;156:281-293.
- Mohamed AMR, Schrapp K, Owonikoko TK. Concurrent chemoradiation using weekly versus tri-weekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): A comparative analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(15):6055-6055.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-578.
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:51-60.
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):40-50.
- Patil VM, Noronha V, Menon N et al. Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2350-61.
- Blanchard P, Bourhis J, Lacas B. 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 Aug 10;31(23):2854-60.
- Mehanna H, Wong WL, McConkey CC. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:1444-1454.



Capítulo 5

Câncer de laringe e hipofaringe

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de laringe é o segundo mais incidente entre os cânceres do trato aerodigestivo da cabeça e pescoço (CP), atrás apenas dos cânceres de lábio e cavidade oral. São mais de 188 mil casos anuais no mundo e mais de 100 mil óbitos pela doença¹. Homens são mais acometidos do que mulheres em razão de quase 7:1². No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima, para cada ano do triênio 2023-2025, mais de 7.790 novos casos. Em 2020, ocorreram 4.478 óbitos pela doença. Carcinoma escamoso é a histologia mais encontrada³.

A laringe é dividida em três porções: supraglote, glote e subglote. A região glótica é a mais acometida por tumor (60%-65% dos casos) e a de melhor prognóstico, visto que a rouquidão é um sintoma precoce, e a drenagem linfática da glote é escassa. Assim, lesões iniciais (T1/T2) raramente se disseminam para os linfonodos regionais, levando a uma alta chance de cura, em 80% a 90% dos casos. Por outro lado, a laringe supraglótica tem uma rede linfática abundante, sendo que mais de 50% dos cânceres supraglóticos têm acometimento nodal ao diagnóstico, mesmo em estádios iniciais. Cerca de um terço dos cânceres de laringe é encontrado na porção supraglótica. O câncer de laringe subglótica é incomum⁴.

O câncer de hipofaringe é o quinto tumor mais incidente do trato aerodigestivo de CP. São mais de 86 mil novos casos anuais no mundo e mais de 40 mil óbitos pela doença¹. A histologia predominante é o carcinoma escamoso, e o subsítio anatômico mais acometido é o seio piriforme. É o tumor mais agressivo do trato aerodigestivo da CP⁵. Não há dados oficiais no Brasil acerca da incidência e da mortalidade pela doença².

2 - AVALIAÇÃO INICIAL E ESTADIAMENTO

Avaliação clínica inicial desses pacientes envolve anamnese, exame físico, videolaringoscopia e avaliação nutricional e odontológica. Todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação inicial (pré-tratamento) quanto à função vocal e deglutição, e receber aconselhamento referente ao potencial impacto das opções de tratamento na voz, na deglutição e na qualidade de vida. A laringe possui basicamente três funções: permitir a passagem de ar para os pulmões, proteger a via aérea durante a deglutição e emitir som por meio das cordas vocais. Qualquer disfunção em uma dessas funções pode definir o órgão como disfuncional, por exemplo, necessidade de traqueostomia, paralisia de cordas e rouquidão ou história de pneumonia aspirativa.

O tumor de hipofaringe é o tumor de CP em que mais se encontram segundos tumores primários, principalmente câncer de esôfago⁶. Assim, para aqueles pacientes que não foram estadiados utilizando PET/CT, pode-se associar endoscopia digestiva alta (EDA). Para tumores de laringe, essa associação é menor, podendo a EDA ser considerada de acordo com os sintomas.

A tabela 1 resume o estadiamento de acordo com a oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para ambos os tumores.

3 - TRATAMENTO

Estádios clínicos I e II

O câncer de laringe T1 e T2 pode ser tratado com radioterapia ou cirurgia de preservação da laringe com resultados de sobrevida semelhantes. Seleção entre uma opção e outra depende de fatores do paciente, da experiência local e da disponibilidade de suporte adequado e serviços de reabilitação. Esforços devem ser feitos para evitar a combinação de cirurgia com radioterapia porque compromete os resultados funcionais. O tratamento com modalidade única é eficaz para o câncer invasivo da laringe em estágio limitado⁷.

Dada a raridade de tumores de hipofaringe em estágio inicial, não há dados robustos comparando radioterapia e cirurgia. Ambas as estratégias parecem semelhantes em termos de sobrevida, de acordo com estudos retrospectivos. No caso de tratamento com radioterapia, para os T2, quimioterapia pode ser associada⁴.

Estádios clínicos III e IV (sem doença metastática)

Os pacientes candidatos à preservação de órgão podem ser tratados com quimiorradioterapia, sendo semelhante à cirurgia seguida de radioterapia em termos de sobrevida^{8,9}. Ainda há muita discussão com relação ao tratamento sequencial ou concomitante. Ambos são aceitos atualmente^{7,10}. Para o tratamento concomitante, cisplatina 100mg/m² a cada três semanas por três ciclos é a escolha, sendo cisplatina 40mg/m² semanal uma opção aceitável. Já para o tratamento sequencial, esquema com três drogas (TPF – cisplatina, 5FU e docetaxel – três ciclos) se mostrou melhor do que duas drogas em termos de preservação de órgão em três anos (70,3% *versus* 57,5%; $p = 0,03$), devendo ser o esquema de escolha. Importante salientar que, no esquema sequencial, devem seguir para radioterapia os pacientes que tenham apresentado resposta ao tratamento. Caso não haja resposta, cirurgia deve ser considerada¹¹. Para aqueles pacientes cuja doença persiste após a terapia sistêmica/RT, a terapia cirúrgica de resgate é indicada.

Não há marcadores validados que antecipem consistentemente os resultados de um tratamento de preservação da laringe. No entanto, os pacientes com uma laringe não funcional (por exemplo, T3 extenso ou T4a) ou com tumor comprometendo cartilagem são considerados maus candidatos para uma abordagem de preservação da laringe. A cirurgia primária, geralmente laringectomia total, é comumente recomendada, seguida de radioterapia adjuvante, com ou sem quimioterapia, a depender dos achados histopatológicos (margem

e extensão extranodal são critérios clássicos para se associar quimioterapia)⁷.

Para pacientes ineligíveis à cisplatina (CDDP), avaliar a concomitância com docetaxel¹² ou cetuximabe¹³, ou considerar a realização de radioterapia isoladamente.

Tabela 8. Estadiamento oitava edição AJCC – câncer de laringe e hipofaringe

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Supraglote	
T1	Tumor limitado a um subsítio da supraglote com mobilidade de corda vocal normal
T2	Tumor invade a mucosa de mais de um subsítio da supraglote ou glote, ou alguma região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de uma das seguintes estruturas: área pós-cricoide, espaço pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou córtex interna da cartilagem tireoidiana
T4a	Tumor invade a cartilagem tireoide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço, incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais
Glote	
T1	Tumor limitado à corda vocal, com mobilidade normal dela (pode envolver comissura anterior ou posterior)
T1a	Tumor limitado a uma corda vocal
T1b	Tumor envolve ambas as cordas vocais
T2	Tumor invade a supraglote e/ou subglote e/ou com mobilidade diminuída da corda vocal
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou invasão da córtex interna da cartilagem tireoidiana
T4a	Tumor invade além da córtex interna da cartilagem tireoidea e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, englobando a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Continua

Tumor primário (T)	
Subglote	
T1	Tumor limitado à subglote
T2	Tumor se estende à corda vocal, com mobilidade normal ou diminuída
T3	Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal
T4a	Tumor invade a cartilagem tireoide ou cricoide e/ou invade tecidos além da laringe (traqueia, partes moles do pescoço, incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, alça muscular, tireoide ou esôfago)
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, englobando a artéria carótida ou estruturas mediastinais
Hipofaringe	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe e/ou menor do que 2cm em sua maior dimensão
T2	Tumor invade mais de um subsítio ou um sítio adjacente ou mede entre 2cm e 4cm, sem fixação da hemilaringe
T3	Tumor com mais de 4cm na sua maior dimensão ou com fixação da hemilaringe ou extensão para o esôfago
T4a	Tumor invade cartilagem tireoide ou cricoide, osso hioideo, glândula tireoide ou músculo esofágico
T4b	Tumor invade pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou envolve estruturas mediastinais

Linfonodos (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro e ENE
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, > 3cm no maior diâmetro e ≤ 6cm e ENE
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e ENE
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6cm no maior diâmetro e ENE
N3a	Metástase > 6cm e ENE
N3b	Metástase linfonodo com ENE+ clinicamente

Linfonodo regional patológico (pN)	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro e ENE-
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, < 3cm no maior diâmetro e ENE+; ou metástase linfonodal ipsilateral > 3cm e ≤ 6cm e ENE-
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e ENE-
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum > 6cm no maior diâmetro e ENE-
N3	
N3a	Metástases > 6cm e ENE-
N3b	Metástase linfonodal > 3cm com ENE+; ou múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, qualquer um com ENE+

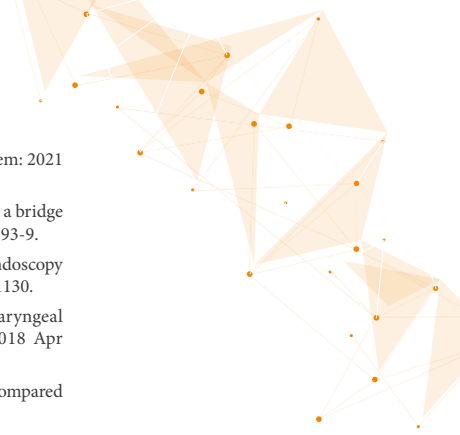
Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Estadiamento agrupado ⁴			
Estádio clínico	TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0-2	M0
	T1-3	N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer	M1



REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
3. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.

- 
4. Guidelines NCPGiON. Head and Neck Cancer Version 3.2021 - April 27, 2021 [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
 5. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
 6. Bugter O, Ven SEM, Hardillo JA. Early detection of esophageal second primary tumors using Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck.* 2019;41(4):1122-1130.
 7. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1143-1169.
 8. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-1690.
 9. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jul 3;88(13):890-9.
 10. Licitra L, Bonomo P, Sanguineti G. Different view on larynx preservation evidence-based treatment recommendations. *J Clin Oncol.* 2018 May 1;36(13):1376-1377.
 11. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P. Long-term results of a multicenter Randomized Phase III Trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4):djv368.
 12. Patil VM, Noronha V, Menon N et al. Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2350-61.
 13. Bonner JA, Harari PM, Giral J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-78.

Capítulo 6

Câncer de cavidade oral, oro/hipofaringe ou laringe, recidivado ou metastático

1 - INTRODUÇÃO

Para os carcinomas de cavidade oral, oro/hipofaringe e laringe, a apresentação com doença metastática ao diagnóstico é de apenas 10%. No entanto, cerca de 50%-60% daqueles tratados para doença locorregional avançada apresentarão recidiva da doença (local, sistêmica ou ambas), 20%-30% apresentarão metástase a distância^{1,2}, sendo a sobrevida global mediana de apenas seis a nove meses, na ausência de terapia-alvo³. Perda de peso, *performance status*, sítio primário, diferenciação tumoral, radioterapia prévia e HPV são fatores prognósticos nesse cenário⁴.

2 - RECIDIVA LOCORREGIONAL EM ÁREA PREVIAMENTE IRRADIADA

No caso de recidiva exclusivamente locorregional, uma parcela de pacientes pode se beneficiar de tratamento com intenção curativa, como cirurgia. No entanto, o tratamento cirúrgico é um desafio, devido à morbimortalidade associada e ao mau prognóstico desses pacientes⁵. A discussão em contexto multidisciplinar é crítica, sendo alguns fatores associados a piores desfechos cirúrgicos:

- Recidiva em menos de um ano;
- Estádio clínico da recidiva III/IV;
- Estádio T3/T4 no diagnóstico inicial;
- Comorbidades e idade avançada^{6,7}.

Caso o paciente tenha sido operado, um estudo prospectivo e randomizado demonstrou que reirradiação associada à quimioterapia adjuvante aumentou a sobrevida livre de doença em relação à observação, porém não houve ganho de sobrevida global. A toxicidade tardia graus três e quatro foi de 40%. A seleção de pacientes para o estudo foi rigorosa, tendo sido incluídos apenas pacientes em boas condições clínicas e sem sequelas relacionadas aos tratamentos prévios⁸. Assim, pode ser considerada em casos selecionados, principalmente para aqueles de alto risco (margem positiva ou extensão extranodal), de preferência com IMRT. Outra opção é a utilização de SBRT. Estudo retrospectivo com 28 pacientes com fatores de alto risco (margem ou extensão extranodal) demonstrou controle locorregional em um ano de 51% e baixa toxicidade⁹.

Casos recidivados em área já irradiada e irressecáveis, em geral, são tratados com terapia sistêmica isolada. No entanto, vários critérios podem ser usados para selecionar pacientes para reirradiação com intenção curativa (dose acima de 60Gy): tamanho limitado do tumor, um período relativamente longo desde a irradiação anterior (um período mínimo adequado, embora arbitrário, pode ser de um ano), bom *performance status* e ausência de comprometimento cutâneo ou tecidos moles (fibrose cutânea, atrofia ou telangiectasia) pelo curso de irradiação anterior. Porém,

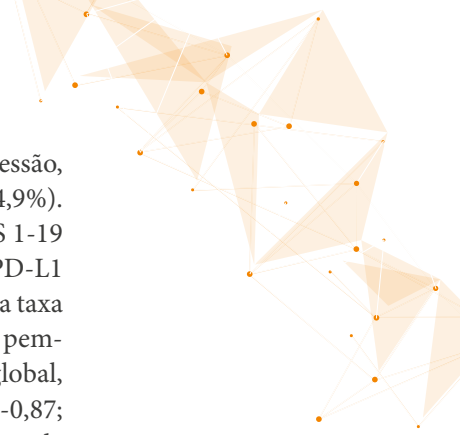
mesmo quando esses critérios de seleção são usados, o prognóstico é ruim e as taxas de sobrevida em longo prazo são baixas, ainda que um controle locorregional seja alcançado. Técnicas mais modernas de radioterapia, como IMRT, podem estar relacionadas a ganho de sobrevida¹⁰. Embora a toxicidade ainda tenha sido significativa, ela pareceu ser mais dependente de fatores do paciente e da doença do que de fatores de tratamento modificáveis, como volume, dose e fracionamento¹¹. Por fim, outro estudo utilizou a estratégia de hiperfracionamento (1,5Gy duas vezes ao dia) combinado à quimioterapia (cisplatina combinado a paclitaxel D1-D5, a cada duas semanas, por quatro ciclos). Apesar de aparentes bons resultados, houve 8% de morte relacionada ao tratamento¹².

3 - RECIDIVA LOCORREGIONAL IRRESSECÁVEL, NÃO CANDIDATO À TERAPIA DE RESGATE, OU DOENÇA METASTÁTICA

Doença platino-sensível

Pacientes com doença avançada (recidivada ou metastática) e considerados sensíveis à platina são aqueles virgens de tratamento ou que tenham recebido última dose de platina do tratamento de doença locorregional avançada há mais de seis meses. Durante muito tempo, o esquema EXTREME (platina + 5FU + cetuximabe por seis ciclos) foi o padrão de tratamento na primeira linha após estudo de fase III ter demonstrado ganho de sobrevida em relação à platina + 5FU (10,1 *versus* 7,4 meses; HR: 0,8; IC95%; 0,64-0,99; $p = 0,04$)¹³. Recentemente, outro estudo de fase III, chamado TPExtreme, avaliou a substituição de 5FU por docetaxel. O estudo tentou provar que a combinação de cisplatina + docetaxel + cetuximabe por quatro ciclos (dois ciclos a menos de quimioterapia em comparação ao EXTREME), seguida de cetuximabe de manutenção a cada duas semanas, era superior a EXTREME em termos de sobrevida global. O estudo foi negativo, não havendo diferença de sobrevida entre os braços (14,5 *versus* 13,4 meses; HR: 0,87; IC95%; 0,71-1,05; $p = 0,15$), tampouco sobrevida livre de progressão ou taxa de resposta¹⁴. No entanto, considerando que houve menor toxicidade com TPEx e sendo este um esquema mais confortável para o paciente (dispensa necessidade de infusor, menos ciclos de quimioterapia e fase de manutenção com infusões a cada duas semanas em vez de semanal), esse tem sido um esquema considerado na prática clínica.

O estudo Keynote 048¹⁵ avaliou o papel de pembrolizumabe no cenário de primeira. Esse foi um estudo de três braços que comparou o padrão, na época, EXTREME a pembrolizumabe com ou sem quimioterapia (platina + 5FU). No desenho estatístico do estudo, cada braço experimental era comparado a EXTREME, não havendo poder no estudo para comparar os braços experimentais. Pembrolizumabe isoladamente demonstrou maior sobrevida global do que EXTREME em pacientes PD-L1 CPS ≥ 1 (HR = 0,74; IC de 95%: 0,61-0,90;



$p = 0,0086$). Não houve diferença referente à sobrevida livre de progressão, e houve menor taxa de resposta com pembrolizumabe (19,1% *versus* 34,9%). Análise de subgrupos, de acordo com expressão de PD-L1 (CPS < 1; CPS 1-19 e CPS ≥ 20), demonstrou que apenas no subgrupo de pacientes com PD-L1 CPS ≥ 20 houve ganho de sobrevida, no entanto, mesmo nesse subgrupo, a taxa de resposta foi maior com EXTREME (23% *versus* 36%). Já o braço de pembrolizumabe combinado à quimioterapia demonstrou maior sobrevida global, considerando-se toda a população do estudo (HR = 0,72; IC de 95%: 0,60-0,87; $p = 0,0034$), sendo sobrevida global e taxa de resposta semelhantes. Análise de subgrupos, de acordo com PD-L1, demonstrou que o subgrupo de pacientes com CPS < 1 (15% da população) não se beneficiou da combinação de pembrolizumabe com quimioterapia, havendo inclusive tendência de benefício a favor de EXTREME (HR: 1,21; 0,76-1,94). Nesse cenário, tem-se dado preferência à quimioterapia combinada a cetuximabe (EXTREME ou TPEx)^{15,16}. Recente atualização do estudo Keynote 048 demonstrou taxa de sobrevida em quatro anos numericamente maior com o tratamento combinado (pembrolizumabe + quimioterapia) do que com pembrolizumabe isoladamente, inclusive entre os pacientes com CPS ≥ 20 (28,6% *versus* 21,6%). Essa é uma análise de comparação informal do estudo¹⁷.

O paclitaxel pode ser usado em substituição ao 5-FU, aos moldes do estudo Keynote-B10, que apresenta resultados similares ao estudo Keynote-048, no entanto, com maior comodidade posológica para o paciente¹⁸.

Doença platino-resistente

No cenário pós-falha à platina (recidiva/progressão dentro de seis meses após último ciclo de platina) nivolumabe foi comparado a metotrexato, docetaxel ou cetuximabe (à escolha do investigador), no estudo de fase III CheckMate 141. Houve ganho de sobrevida a favor de nivolumabe (7,5 *versus* 5,1 meses; HR: 0,70; IC 95%: 0,51-0,96; $p = 0,01$) sendo independente do status de p16. Não houve, no entanto, diferença estatística no subgrupo de pacientes PD-L1 negativos (HR = 0,89, IC de 95%: 0,54-1,45; $p = 0,17$). Nivolumabe também apresentou maior taxa de resposta do que o braço comparador (13,3 *versus* 5,8%)¹⁹. O estudo de fase III Keynote-040 tem desenho e resultados muito semelhantes ao CheckMate-141, no entanto, o imunoterápico utilizado foi o pembrolizumabe, e, do ponto de vista estatístico, é um estudo negativo. Assim, apenas nivolumabe está aprovado no Brasil para essa indicação²⁰.

Após falha a tratamento com imunoterapia, quimioterapia em monoterapia ou cetuximabe são opções de tratamento, havendo, inclusive, estudo demonstrando maior taxa de resposta (30%) do que o observado em dados históricos (10%), sugerindo que a exposição prévia à imunoterapia possa aumentar a sensibilidade à quimioterapia²¹.

Sequenciamento do tratamento (conforme CPS e necessidade de taxa de resposta)

A melhor sequência de tratamento deve ser definida não apenas com base em resultado de ensaios clínicos randomizados, mas também levando-se em consideração características clínicas, desejos e expectativas individuais dos pacientes, além, obviamente, do acesso às drogas. Assim, as figuras 9 a 12 trazem uma sugestão referente ao tratamento paliativo sequencial de pacientes com carcinoma escamoso (CEC) de cavidade oral, oro/hipofaringe ou laringe recidivado ou metastático.

Figura 9. CEC R/M platino-resistente (PD dentro de seis meses após última dose de cisplatina)

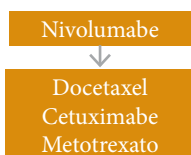


Figura 10. CEC R/M platino-sensível (CPS ≥ 20)

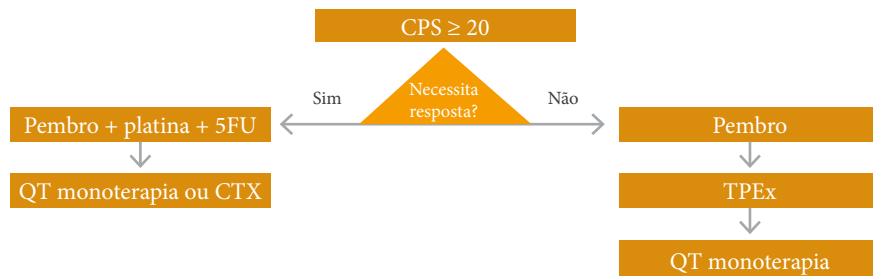


Figura 11. CEC R/M platino-sensível (CPS 1-19)

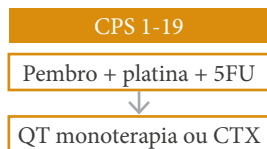
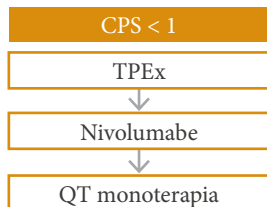
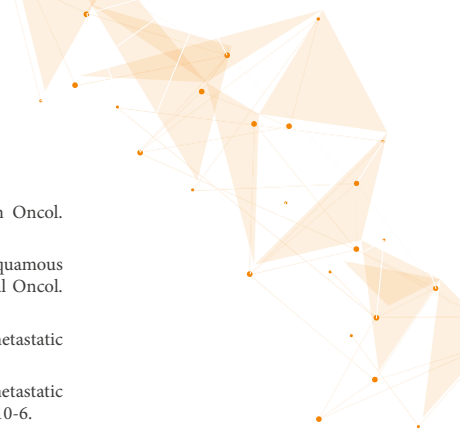


Figura 12. CEC R/M platino-sensível (CPS < 1)





REFERÊNCIAS

1. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 7):vii252-61.
2. Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L et al. Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes. *Oral Oncol.* 2013;49(6):482-91.
3. Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2004;101(10):2222-9.
4. Argiris A, Li S, Ghebremichael M et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1410-6.
5. Tan HK, Giger R, Auperin A et al. Salvage surgery after concomitant chemoradiation in head and neck squamous cell carcinomas - stratification for postsalvage survival. *Head Neck.* 2010;32(2):139-47.
6. Kim J, Kim S, Albergotti WG et al. Selection of ideal candidates for surgical salvage of head and neck squamous cell carcinoma: effect of the charlson-age comorbidity index and oncologic characteristics on 1-year survival and hospital course. *Jama Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(12):1059-65.
7. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head & Neck.* 2006;28(2):107-13.
8. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5518-23.
9. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy+/-cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2014;124(7):1579-84.
10. Takiar V, Garden AS, Ma D et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(4):1117-31.
11. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern re-irradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2019;90:80-6.
12. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4800-5.
13. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
14. Guigay J, Fayette J, Mesia R et al. TPExExtreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15):6002.
15. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28.
16. Burtneß B, D Rischin, Greil R et al. Efficacy first line pembrolizumab by PD-L1 combined positive score < 1, 1-19, and > 20 in R/M H&N squamous cell carcinoma: Keynote 048 subgroup analysis. *AACR 2020 Virtual Annual Meeting II*; June 22-24, 2020.
17. Greil R, Rischin D, Harrington KJ et al. Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *ESMO 2020 Virtual Annual Meeting*; Sep, 2020.
18. Dzienis MR, Cundom JE, Fuentes CS et al. Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): phase VI KEYNOTE-B10 study. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.7):S839-S840.
19. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.
20. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10167):156-67.
21. Saleh K, Daste A, Martin N et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 2019 Nov;121:123-129.

Capítulo 7

Câncer de nasofaringe

1 - EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma nasofaríngeo é uma doença com características epidemiológicas peculiares, sendo raro em grande parte do globo, mas apresentando algumas áreas endêmicas, como Sul da China, Sudeste Asiático, Norte da África e Ártico. Além disso, apresenta clara predileção pelo sexo masculino numa razão 3:1^{1,2}. Trata-se do terceiro câncer mais incidente do trato aerodigestivo de cabeça e pescoço (CP), atrás do câncer de lábio/cavidade oral e laringe. São cerca de 133 mil novos casos por ano e 80 mil mortes no mundo³. É uma neoplasia rara no Brasil, embora não haja dados oficiais no país (Instituto Nacional do Câncer – INCA) acerca da incidência e da mortalidade específica da doença⁴.

2 - FATORES DE RISCO

Diversos fatores já foram descritos como estando relacionados à etiologia da doença. Entre eles, estão: infecção por vírus Epstein-Barr (EBV), etnia cantonesa, fatores ambientais, tabagismo, história familiar de câncer de nasofaringe, alto consumo de peixe conservado no sal, baixa ingestão de vegetais e frutas frescas, ingestão de nitrosaminas, além de alguns alelos HLA classe I^{2,5}.

3 - CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os carcinomas de nasofaringe são classificados em três subtipos histológicos⁶:

- 1) Carcinoma escamoso queratinizante (antigo tipo I da OMS): 20%-25% dos casos; subtipo menos associado ao EBV;
- 2) Carcinoma escamoso não-queratinizante:
 - Diferenciado (antigo tipo II da OMS): 10%-15% dos casos;
 - Indiferenciado (antigo tipo III da OMS): 60% a 65% dos casos; antigo linfopitelioma; altamente associado ao EBV.

OBS: a classificação entre subtipos diferenciado ou indiferenciado não tem valor prognóstico ou clínico.
- 3) Carcinoma escamoso basaloide: muito raro e prognóstico adverso.

A apresentação clínica pode ser variável, dependendo da área de envolvimento da doença. Sintomas nasais ocorrem em 80% dos pacientes e variam de obstrução nasal, secreção nasal anormal e gotejamento pós-nasal até alterações da voz e cacosmia.

Sintomas auditivos ocorrem em 50% dos pacientes, secundários ao bloqueio da tuba auditiva, como perda auditiva condutiva e zumbido. Sintomas neurológicos podem ocorrer devido à extensão intracraniana em 8% a 12% dos pacientes – várias formas de envolvimento dos pares cranianos podem ocorrer, sendo o mais comumente envolvido o abducente⁷.

Entre os cânceres de cabeça e pescoço, é um dos que mais tem propensão à metástase a distância, afetando até um terço dos pacientes nos subgrupos de

maior risco⁸. Por outro lado, com técnicas modernas de radioterapia, as recorrências locorregionais são incomuns, ocorrendo em menos de 10% dos casos⁹.

4 - ESTADIAMENTO

A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de escolha para avaliação de envolvimento ósseo e extensão intracraniana. No entanto apresenta valor limitado para avaliação de extensão da doença a tecidos moles, característica melhor validada através de ressonância nuclear magnética (RNM). Eventualmente ambas as técnicas podem ser necessárias para o correto estadiamento da doença. Em pacientes com envolvimento nodal, cintilografia deve ser realizada pelo risco de metástases ósseas.

PET/CT é a modalidade de escolha para estadiamento sistêmico da doença, avaliação de resposta e seguimento. Caso seja realizado, não há necessidade para a realização de cintilografia óssea¹⁰.

A tabela 9 resume o estadiamento do câncer de nasofaringe de acordo com a oitava edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Tabela 9. Estadiamento câncer de nasofaringe – oitava edição AJCC¹¹

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhum tumor identificado, mas o envolvimento do nódulo cervical positivo do EBV
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado à nasofaringe, ou extensão à orofaringe e/ou cavidade nasal sem envolvimento parafaringeal
T2	Tumor com extensão ao espaço parafaringeal, e/ou envolvimento de tecido mole adjacente (ptérigoideo medial, ptérigoideo lateral, músculos pré-vertebrais)
T3	Tumor com infiltração de estruturas ósseas na base do crânio, vértebra cervical, estruturas dos ptérigoideos e/ou seios paranasais
T4	Tumor com extensão intracraniana, envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótide e/ou extensa infiltração de tecido mole além da superfície lateral do músculo ptérigoide lateral

Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase unilateral em linfonodos cervicais e/ou metástase unilateral ou bilateral em linfonodos retrofaríngeos, 6cm ou menor em sua maior dimensão, acima da borda caudal da cartilagem cricoide
N2	Em linfonodos cervicais, 6 cm ou menor em sua maior dimensão, acima da borda caudal da cartilagem cricoide
N3	Metástase unilateral ou bilateral em linfonodos cervicais, maiores do que 6cm em sua maior dimensão, e/ou extensão abaixo da borda caudal da cartilagem cricoide

Metástases a distância (M)	
MX	Incapacidade de avaliar metástases
M0	Sem envolvimento distante
M1	Envolvimento a distância

Estadiamento agrupado			
Estádio	TNM		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA	T4	N0, N1, N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

5 - CARCINOMA DE NASOFARINGE E VÍRUS EPSTEIN-BARR

A infecção pelo EBV é um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de nasofaringe. A avaliação inicial pode incluir testes no tumor e teste sérico, particularmente na presença de histologia não queratinizante¹².

Os métodos de teste para detecção de EBV no tumor incluem hibridização *in situ* (ISH) para *EBV-encoded-RNA* (EBER) e imunoistoquímica (IHQ) LMP1¹³. PCR em tempo real pode ser usado para avaliar a carga de DNA EBV em soro ou plasma. Os valores de sensibilidade e especificidade variam de 53% a 96%, e 88% a 100%, respectivamente¹⁴.

Em pacientes com doença locorregional, estudos têm mostrado que altos níveis iniciais de DNA EBV plasmáticos ou níveis persistentes elevados no final

do tratamento estão associados a um resultado significativamente pior após a radioterapia¹⁵.

Meta-análise com 13 estudos mostrou que os níveis plasmáticos de DNA viral avaliados antes do tratamento foram fatores prognósticos independentes para a mortalidade (HR, 2,81; IC95%, 2,44-3,24; $p < .001$) e surgimento de metástase a distância (HR, 3,89; IC 95%, 3,39-4,47; $p < .001$). No entanto, houve significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos ($p = 0,03$)¹⁶.

6 - TRATAMENTO

Diferente de outros tumores de CP, cirurgia é muito pouco utilizada no tratamento do câncer de nasofaringe, uma vez que a cirurgia é mórbida, há alta chance de não se atingir margens livres e é característica do tumor de nasofaringe responder bem à radioterapia e à quimioterapia.

Estádio clínico I

Tratamento com radioterapia isolada, de preferência IMRT, sendo 70Gy na lesão primária e irradiação dos níveis I-III, pelo risco de envolvimento nodal microscópico¹⁷.

Estádio clínico II

A indicação de tratamento no estágio II será baseada segundo a classificação de risco de recidiva, sendo considerados de alto risco os pacientes que apresentam uma ou mais das seguintes características abaixo¹⁸:

- Linfonodo cervical ≥ 3 cm;
- Linfonodo em cadeia IV ou VB;
- Extravasamento nodal;
- Nível plasmático de DNA EBV ≥ 4 mil cópias/ml (pré-tratamento).

Os de baixo risco são os pacientes que não possuem nenhum dos fatores de alto risco acima¹⁸.

Radioterapia com IMRT na dose de 70Gy associada à cisplatina semanal $30\text{mg}/\text{m}^2$ é o tratamento padrão para doença de alto risco, baseado em ensaio clínico de fase III asiático, que demonstrou ganho de sobrevida global (83,6% *versus* 65,8%, $p = 0,001$), sobrevida livre de progressão (76,7% *versus* 64%, $p = 0,014$), sobrevida câncer específica (86,2% *versus* 71,9%, $p = 0,002$) e sobrevida livre de metástases a distância (94% *versus* 83,3%, $p = 0,007$). Embora o tratamento combinado tenha apresentado mais efeitos tóxicos agudos ($p = 0,001$), as toxicidades tardias e os eventos de morte associados ao tratamento foram comparáveis entre os dois braços¹⁹.

Para paciente de baixo risco estágio II, em estudo randomizado de fase III, o uso da radioterapia (IMRT) isolada mostrou-se não inferior em sobrevida livre de falha e em sobrevida global, além de melhor tolerância, quando comparada a quimioterapia e radioterapia concomitantes²⁰.

Estádio clínico III – IV (sem metástase sistêmica)

O tratamento padrão consiste em quimioterapia de indução baseada em platina, seguido de quimiorradioterapia concomitante à quimiorradioterapia na dose de 70Gy.

O benefício da adição de quimioterapia à quimiorradioterapia pode ser observado claramente na meta-análise MAC-NPC, que incluiu 20 ensaios clínicos e quase 8 mil pacientes. A adição de quimioterapia à radioterapia melhorou significativamente a sobrevida global (HR 0,79; $p < 0,0001$; benefício absoluto em cinco anos 6,3%). Uma atualização dessa metanálise, incluindo 28 estudos, continuou demonstrando que tanto quimioterapia de indução quanto quimioterapia adjuvante são superiores à quimiorradioterapia isolada. No entanto, a QT de indução foi associada a maior benefício para progressão à distância (HR: 0,66), quando comparada a quimioterapia adjuvante²¹.

Diante disso, a quimioterapia adjuvante fica como opção para pacientes ineligíveis à QT de indução. Na metanálise MAC-NPC, o uso de quimiorradioterapia seguida de QT adjuvante, comparada à RT isolada, resultou em aumento de sobrevida em dez anos (57% versus 43%). O benefício da QT adjuvante após QRT pode ser ofuscado por conta da maior taxa de toxicidades tardias de grau 3 ou maior²². **Três estudos demonstraram a superioridade da quimioterapia de indução utilizando cisplatina combinada a outras drogas:**

Cisplatina + gencitabina a cada três semanas por três ciclos: taxa de sobrevida em cinco anos de 88% versus 79% (HR: 0,51)²³.

TPF modificado a cada três semanas por três ciclos: taxa de sobrevida em três anos de 92% versus 86% (HR: 0,59)²⁴.

Cisplatina + 5FU a cada três semanas por dois ciclos: taxa de sobrevida em cinco anos de 80,8% versus 76,8% (HR: 0,70)²⁵.

Capecitabina metronômica (650mg/m² 2x/dia) por um ano, após quimiorradioterapia concomitante, foi avaliada em estudo randomizado de fase III que incluiu 675 pacientes com carcinoma de nasofaringe locorregional avançado de alto risco (estádio III-IVA, excluídos T3-4N0M0 e T3N1M0). A maioria dos pacientes além de ter sido tratada com quimiorradioterapia concomitante também tinha recebido quimioterapia de indução. O estudo foi positivo para seu desfecho primário de sobrevida livre de falha (HR=0,50; IC de 95%: 0,32-0,79; $p=0,002$) e também demonstrou aumento de sobrevida global (HR=0,44; IC de 95%: 0,22-0,88; $p=0,018$). A incidência de eventos adversos graus 3-4 foi semelhante entre os dois grupos, com exceção de síndrome mão-pé, 9% no grupo capecitabina²⁶. Um segundo estudo de fase III, usando capecitabina 1000mg/m² 2x/dia por 14 dias a cada 21 dias por 8 ciclos após quimiorradioterapia concomitante também foi positivo para seu desfecho primário de sobrevida livre de evento (HR 0,52; IC de 95%; 0,29-0,97;

$p=0,037$), embora não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida global (RH 0,66; IC de 95%; 0,27-1,61)²⁷. Assim, para pacientes com alto volume de doença (alto risco), após quimioterapia de indução e quimiorradioterapia concomitante, tratamento de consolidação com capecitabina pode ser considerado.

Nos casos de recidiva locorregional, reirradiação, cirurgia de resgate ou tratamento sistêmico paliativo são as opções, sendo a discussão multidisciplinar fundamental para a definição terapêutica.

Doença metastática

Até 30% dos pacientes com câncer de nasofaringe serão tratados com intuito paliativo durante o transcurso da doença²⁸. O esquema quimioterápico de escolha na primeira linha é a cisplatina + gencitabina (GC), que foi associado a maior taxa de resposta (68% *versus* 47%) e ganho de sobrevida em relação à cisplatina + 5FU (CF) em ensaio clínico de fase III randomizado (29,1 *versus* 20,9 meses; HR: 0,62; $p = 0.0025$)²⁹. Pacientes com doença metastática também devem receber radioterapia no tumor primário, estando essa estratégia associada a ganho de sobrevida^{30,31}.

Outros regimes de combinação para esses pacientes incluem cisplatina ou carboplatina em associação com taxano, cetuximabe ou fluorouracil, com taxa de resposta semelhante³².

Alta proporção desses tumores apresenta expressão PD-L1, fazendo dos inibidores de *checkpoint* imunológicos uma opção promissora. Pembrolizumabe foi avaliado para pacientes previamente tratados, recorrente ou metastático em estudo com 27 participantes (KEYNOTE-028). A taxa de resposta objetiva de 26%, com duração mediana de resposta de 17,1 meses³³. No entanto, em 2021, foram apresentados os resultados do estudo KEYNOTE-122. Esse é um estudo de fase III randomizado, que comparou pembrolizumabe *versus* quimioterapia (gencitabina ou capecitabina ou docetaxel) pós-falha a platina e incluiu 233 pacientes. Não houve diferença em relação a sobrevida global (17,2 *versus* 15,3 meses; HR: 0,90; 0,67-1,19; $p=0,2262$), nem mesmo dentre a população PD-L1 positiva (17,2 *versus* 18 meses). Também não houve diferença em relação a taxa de resposta (21,4% *versus* 23,3%) ou sobrevida livre de progressão (4,1 *versus* 5,5 meses)³⁴.

O uso de nivolumabe foi avaliado em dois trabalhos de fase I/II para o câncer de nasofaringe recorrente ou metastático. O primeiro estudo reportou uma taxa de resposta objetiva de 20,8% com uso do nivolumabe e taxa de controle de doença de 45,8% em 24 pacientes com doença recorrente ou metastática³⁵. O segundo ensaio incluiu pacientes previamente tratados com doença recorrente ou metastática (> 80% de histologia não queratinizante) para uso do nivolumabe até progressão de doença. A taxa de resposta objetiva foi de 20,5%, com sobrevida global em um ano de 59% e sobrevida livre de progressão de 19,3%³⁶.

O uso de canrelizumabe, tislelizumabe e toripalimabe na primeira linha também foi avaliado em três estudos de fase III, todos após combinação com quimioterapia (cisplatina + gencitabina), seguida de manutenção com imunoterapia. Houve ganho de SLP com o uso da imunoterapia nos três trabalhos. Entretanto, no Brasil, essas medicações ainda não estão aprovadas³⁷⁻³⁹.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Wu L, Li C, Pan L et al. Nasopharyngeal carcinoma: a review of current updates. *Exp Ther Med.* 2018 Apr;15(4):3687-3692.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
5. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1765-77.
6. Peng G, Wang T, Yang KY et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):286-93.
7. Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: carcinoma of the nasopharynx, Part 11. *Head Neck Surg.* 1981;3(6):511-24.
8. Khor TH, Tan BC, Chua EJ et al. Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol.* 1978;29(1):27-30.
9. Lee AW, Ma BB, Ng WT et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3356-64.
10. Blanchard P, Nguyen F, Moya-Plana A et al. [New developments in the management of nasopharyngeal carcinoma]. *Cancer Radiother.* 2018;22(6-7):492-5.
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
12. Lewis JS, Jr., Chernock RD. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in head and neck carcinomas: suggestions for the new WHO classification. *Head Neck Pathol.* 2014;8(1):50-8.
13. Jeon YK, Lee BY, Kim JE et al. Molecular characterization of Epstein-Barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea. *Head Neck.* 2004;26(7):573-83.
14. Fung SY, Lam JW, Chan KC. Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2016;5(2):18.
15. Prayongrat A, Chakkabat C, Kannarunimit D et al. Prevalence and significance of plasma Epstein-Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res.* 2017;58(4):509-16.
16. Zhang W, Chen Y, Chen L et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e845.
17. Yoshida EJ, Luu M, David JM et al. Facility volume and survival in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):408-17.

18. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK et al. Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):840-59.
19. Li XY, Chenab QY, Sun XS et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2019;110:24-31.
20. Yip PL, You R, Chen MY et al. Embracing personalized strategies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: beyond the conventional bounds of fields and borders. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):383.
21. Petit C, Lee A, Ma J et al. Role of chemotherapy in patients with nasopharynx carcinoma treated with radiotherapy (MAC-NPC): an updated individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2023;24(6):611-23.
22. Blanchard P, Lee A, Marguet S et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645-55.
23. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1124-1135.
24. Sun Y, Li WF, Chen NY et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1509-1520.
25. Chen MY, Yang Q, Hong M et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicenter randomized controlled trial. 2019;37(15):6004.
26. Chen YP, Liu X, Zhou Q et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10297):303-13.
27. Miao J, Wang L, Tan SH et al. Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):6005.
28. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3356-64.
29. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10054):1883-92.
30. Rusthoven CG, Lanning RM, Jones BL et al. Metastatic nasopharyngeal carcinoma: patterns of care and survival for patients receiving chemotherapy with and without local radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2017;124(1):139-46.
31. Chen M, You R, You-Ping L et al. Chemotherapy plus local-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomized, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl.5):v449.
32. Jin Y, Shi YX, Cai XY et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(10):1717-25.
33. Hsu C, Lee SH, Ejadi S et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(36):4050-6.
34. Chan ATC, Lee VHF, Hong R-L et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy in platinum-pretreated, recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KEYNOTE-122): an open-label, randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(3):251-61.
35. Delord JP, Hollebecque A, Boer JP et al. An open-label, multicohort, phase I/II study to evaluate nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):6025.
37. Ma BBY, Lim WT, Goh BC et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol.* 2018;36:1412-8.
37. Yang Y, Qu S, Li J et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1162-74.
38. Mai HQ, Chen QY, Chen D et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27:1536-43.
39. Zhang L, Yang Y, Pan J et al. RATIONALE-309: updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:384950.



Capítulo 8

Câncer sinonasal

1 - INTRODUÇÃO

O câncer sinonasal (câncer da cavidade nasal, seios maxilares, etmoidais, frontais ou esfenoidal) perfaz 3% a 5% dos tumores de cabeça e pescoço, sendo uma neoplasia extremamente agressiva^{1,2}. O seio maxilar é o sítio mais acometido, seguido da cavidade nasal e do seio etmoidal.

Apesar de o carcinoma escamoso ser a histologia predominante (70%-80% dos casos), os tumores sinonasais são reconhecidos pela grande diversidade de subtipos histológicos, sendo encontrados adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado (do inglês *sinonasal undifferentiated carcinoma* – SNUC), tumores de glândulas salivares menores, linfoma, melanoma, estesioneuroblastoma, sarcomas (condrossarcomas, osteosarcomas, sarcoma de Ewing) e papiloma invertido (1% a 4%), este último de comportamento benigno, porém com potencial de invadir estruturas adjacentes¹⁻⁷.

2 - FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Pouco se sabe sobre a etiologia e a patogênese dos carcinomas sinonasais. O tabagismo é reconhecido como um fator de risco para esses tumores, porém de forma menos significativa do que em outros carcinomas de cabeça e pescoço. Exposição a carcinógenos industriais, como níquel, cromo e derivados da indústria têxtil, já foi associada a esses tumores^{7,8}. Apesar de o HPV (papilomavírus humano) de alto risco ter sido descrito como tendo papel na patogênese de um subconjunto de carcinomas escamosos sinunasais e inclusive os pacientes com tumor com HPV relacionado terem apresentado melhor sobrevida (fator prognóstico) e serem mais jovens, de modo semelhante ao câncer orofaríngeo com HPV relacionado, sua contribuição e seus efeitos ainda precisam ser mais profundamente estudados⁹.

A apresentação da doença se dá geralmente em fase avançada, considerando a raridade desses tumores e o fato de os sintomas relacionados serem inespecíficos, facilmente confundidos com condições benignas. Sintomas como alterações neurológicas, visuais, exoftalmia, assimetria facial ou presença de trismo, que eventualmente levam o paciente a buscar atendimento, são encontrados em doença avançada. O envolvimento nodal do pescoço é infrequente, e 20% a 40% dos casos desenvolvem metástases a distância durante o transcurso da doença. Os óbitos são relacionados, na maioria das vezes, à progressão locorregional^{2,4}.

A nasofibrosopia é mandatória nos pacientes com sintomas locorregionais persistentes e, na presença de lesão, mesmo que de aspecto inflamatório, uma biópsia deve ser realizada¹⁰. Esta deve ser precedida de avaliação por imagem, preferencialmente ressonância magnética, embora a tomografia possa ser útil na definição de envolvimento ósseo pela doença. A avaliação sistêmica é realizada

com tomografias, sendo o PET/CT reservado para casos localmente avançados (EC III e IV). O estadiamento do tumor primário está relacionado à invasão das estruturas adjacentes, tendo impacto direto no prognóstico desses pacientes.

3 - TRATAMENTO

Assim como em todas as neoplasias malignas de cabeça e pescoço, o tratamento dos tumores sinonasais deve ser feito em contexto multidisciplinar, sendo a estratégia terapêutica a mais personalizada possível. Histologia, topografia e extensão do tumor primário são determinantes no tratamento desses tumores.

Estádios clínicos I e II

Cirurgia é o principal tratamento nesse cenário. Técnica endoscópica é uma alternativa a ser considerada, exceto para tumores de seio esfenoidal (não acessíveis por endoscópico) e histologias de alto grau (carcinoma indiferenciado, carcinoma neuroendócrino de alto grau e os sarcomas de Ewing)¹¹.

Apesar de não haver dados randomizados a respeito de radioterapia adjuvante, deve ser sempre considerada, principalmente quando estiverem presentes fatores adversos, como margem comprometida ou exígua, invasão perineural ou angiolinfática e histologia de alto grau¹².

Por dificuldades de acesso e devido à semelhança com os carcinomas de nasofaringe, a radioterapia definitiva é o tratamento preferível nos tumores de vestibulo nasal (para evitar deformidades anatômicas) e nos tumores de seio esfenoidal¹².

Estádios clínicos III e IV (não metastáticos)

Para doença ressecável, cirurgia é o padrão de tratamento. O esvaziamento cervical eletivo é questionável, podendo ser reservado a casos com linfonodos palpáveis ou suspeitos nos exames de imagem. Radioterapia adjuvante deve ser realizada, sendo combinada à cisplatina nos casos com margens comprometidas ou extensão extra nodal (EEN). Para casos em que a ressecção do tumor exige exenteração de órbita, quimioterapia neoadjuvante baseada em platina pode ser considerada, com intenção de preservar a órbita do paciente. Algumas séries demonstram altas taxas de resposta (> 60%), com preservação de órbita em 80% e taxa de sobrevida acima de 80% em dois anos¹³⁻¹⁵. O carcinoma sinonasal indiferenciado (SNUC) pode ser tratado de forma diferente, com quimioterapia *upfront* seguida de reavaliação. Para os casos com boa resposta, tratamento combinado com quimiorradioterapia foi melhor do que cirurgia e esteve associado à maior sobrevida¹⁶.

Os casos com doença irresssecável devem ser tratados com radioterapia concomitante à quimioterapia com cisplatina 100mg/m² a cada três semanas, por extrapolação de outras topografias de cânceres de cabeça e pescoço^{12,17,18}.

Destruição da base do crânio, seio cavernoso ou processo pterigoide, infiltração das membranas mucosas da nasofaringe e metástases em linfonodos não ressecáveis são critérios clássicos de contraindicação à cirurgia¹².

Estádio clínico IV (metastáticos)

Não há um esquema padrão suportado por ensaio clínico randomizado. Em geral, esses pacientes são tratados com os mesmos esquemas de quimioterapia utilizados em outros tumores de cabeça e pescoço (EXTREME e TPEx, por exemplo).

Tabela 10. Estadiamento de tumores de seios maxilares e de cavidade nasal e seio etmoidal

T	Seios maxilares	Cavidade nasal e seio etmoidal
TX	Tumor primário não acessado	Tumor primário não acessado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor limitado à mucosa do seio maxilar sem erosão ou de destruição óssea	Tumor restrito a qualquer subsítio, com ou sem invasão óssea
T2	Presença de erosão óssea ou destruição, incluindo extensão para o palato duro e/ou meato nasal médio, exceto extensão para a parede posterior do seio maxilar e placas pterigoideas	Invasão de dois subsítios em uma região ou extensão para uma região adjacente dentro do complexo nasoetmoidal, com ou sem invasão óssea
T3	Tumor invade uma das estruturas: osso da parede posterior do seio maxilar, tecido subcutâneo, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigoide, seios etmoidais	Tumor invade parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato ou placa cribriforme
T4	Moderadamente avançada ou muito localmente avançada	Moderadamente avançada ou muito localmente avançada
T4a	Tumor invade o conteúdo da órbita anterior, pele da bochecha, placas pterigoides, fossa infratemporal, placa cribriforme, seios esfenoidal ou frontal	Tumor invade qualquer uma das estruturas: conteúdo da órbita anterior, pele do nariz ou bochecha, extensão para fossa craniana anterior, placa pterigoide, seios esfenoidal ou frontal
T4ab	Tumor invade qualquer uma das estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos (exceto divisão maxilar do trigêmeo – V2), nasofaringe ou clivus	Tumor invade qualquer uma das estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos (exceto divisão maxilar do trigêmeo – V2), nasofaringe ou clivus



Linfonodo regional clínico	
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado
N0	Sem metástase linfonodal
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro; sem extensão extranodal (EEN)
N2	
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, > 3cm no maior diâmetro e ≤ 6cm; sem ENE -
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e ENE -
N2c	Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior do que 6cm no maior diâmetro e ENE -
N3	
N3a	Metástases > 6cm e ENE -
N3b	Qualquer metástase linfonodal com ENE + clínico

Estadiamento			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1



REFERÊNCIAS

1. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9 ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p 729-80.
2. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. Cancer. 2001 Dec 15;92(12):3012-29.
3. Laramore GE (editor). Radiation therapy of head and neck cancer. Berlim: Springer-Verlag; 1989.
4. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG et al. (editores). Comprehensive management of head and neck tumors. 2 ed. Filadélfia: WB Saunders, 1999.
5. Goldenberg D, Golz A, Fradis M et al. Malignant tumors of the nose and paranasal sinuses: a retrospective review of 291 cases. Ear Nose Throat J. 2001;80(4):272-7.
6. Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG et al. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(3):276-80.
7. Alos L, Moyano S, Nadal A et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. Cancer. 2009;115(12):2701-9.

8. Llorente JL, López F, Suárez C et al. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Aug 17;11(8):460-72.
9. Elgart K, Faden DL. Sinonasal squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis, and the role of human papilloma virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2020 Jun;8(2):111-119.
10. Paz Silva M, Pinto JM, Corey JP et al. Diagnostic algorithm for unilateral sinus disease: a 15-year retrospective review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Jul;5(7):590-6.
11. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al. European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*. 2010;22(4797):1-143.
12. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer Treatment (Adult) (PDQ): Health Professional Version [Internet]. 2019 Aug 22. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65831/>>.
13. Hanna EY, Cardenas AD, DeMonte F et al. Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(1):78-81.
14. Ock CY, Keam B, Kim TM et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation. *Korean J Intern Med*. 2016 May;31(3):570-8.
15. Licitra L, Locati LD, Cavina R et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(3):367-72.
16. Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 20;37(6):504-512.
17. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*. 2000;355(9208):949-55.
18. Pignon JP, Maitre AL, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.



Capítulo 9

Câncer de glândulas salivares

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de glândula salivar (CGS) pode ser dividido em dois grupos: câncer de glândula salivar maior (80%) e câncer de glândula salivar menor (20%). O grupo de glândulas salivares maiores é composto pelas parótidas, glândulas submandibulares e glândulas sublinguais. Já as glândulas menores encontram-se espalhadas por todo o trato aerodigestivo¹. No mundo, são diagnosticados mais de 53 mil novos casos anualmente e quase 23 mil pessoas morrem por CGS. É, no entanto, considerado um câncer raro (0,3% dos cânceres em geral), sendo apenas o sétimo mais incidente no trato aerodigestivo de cabeça e pescoço (CP)². Não há dados oficiais no Brasil³ acerca da incidência e da mortalidade específicas para esse tipo de câncer.

Entre as glândulas salivares maiores, as parótidas são as mais frequentemente acometidas por tumor, seguidas das submandibulares e sublinguais. Cerca de 20% dos tumores de parótida e 50% dos tumores de glândulas submandibulares são malignos. Já entre os tumores de glândulas salivares menores, 80% são malignos, sendo a cavidade oral (particularmente o palato duro) o principal subsítio de doença⁴.

São vários os subtipos histológicos, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2017 (tabela 11), sendo os predominantes o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma adenoide-cístico, o adenocarcinoma e o carcinoma de ducto salivar⁵.

Do ponto de vista molecular, os CGSs são heterogêneos e comumente apresentam potenciais alterações acionáveis. Alterações do HER2, por exemplo, são particularmente prevalentes em subtipos de tumor agressivo ou de alto grau, incluindo carcinoma do ducto salivar (CDS) e outros carcinomas. Outras alterações de interesse incluem mutações em PIK3CA e BRAF, carga mutacional tumoral (TMB) > 10 mutações/Mb e fusão do gene NTRK3 (carcinoma secretor, antigo MASC, principalmente), positividade para receptores androgênicos, entre outros. As terapias-alvo têm demonstrado sucesso em outros tipos de cânceres, tornando CGS um particular candidato a essa modalidade terapêutica⁶. Carcinoma escamoso primário de glândula parótida é muito raro, no entanto, frequentemente, linfonodos intraparotídeos são acometidos por câncer de pele, por exemplo. É importante estar atento e discutir com o patologista caso haja dúvida diagnóstica⁷.

O prognóstico varia conforme subtipo histológico, grau, tamanho do tumor e invasão local, mas não de acordo com a origem do tumor primário (glândula maior ou menor). A maioria se apresenta como massa assintomática, embora alguns pacientes possam apresentar um rápido crescimento da lesão, trismo, dor, parestesia e sintomas neurológicos⁸.

Tabela 11. Classificação do CGS de acordo com a OMS 2017

Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma cístico adenoide
Carcinoma de células acinares
Adenocarcinoma polimórfico
Carcinoma de células claras
Adenocarcinoma de células basais
Carcinoma intraductal
Adenocarcinoma, sem outra especificação
Carcinoma de duto salivar
Carcinoma mioepitelial
Carcinoma epitelial-mioepitelial
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico
Carcinoma secretor
Adenocarcinoma sebáceo
Carcinossarcoma
Carcinoma pobremente diferenciado
• Carcinoma indiferenciado
• Carcinoma neuroendócrino de grandes células
• Carcinoma neuroendócrino de pequenas células
Carcinoma linfoepitelial
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma oncocítico
Sialoblastoma

2 - DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Importante checar, na anamnese, história de outras malignidades cutâneas, distúrbios linfoproliferativos e outras doenças inflamatórias sistêmicas ou neoplásicas. O exame físico deve incluir também avaliação funcional de nervos cranianos. Exames de imagem são os usuais e devem ser solicitados conforme localização do tumor e objetivo do exame de imagem – para mais detalhes, ver capítulo *Diagnóstico, estadiamento e medicina de precisão*.

A utilidade da punção por agulha fina (PAAF) foi debatida durante muito tempo na avaliação inicial de lesões em glândulas salivares, devido principalmente à alta taxa de falso negativo (até 20% a 40%)⁹. Até recentemente, o relato de amostras de PAAF de glândula salivar era inconsistente entre diferentes instituições em todo o mundo, levando a confusão diagnóstica entre patologistas. Em 2015, um grupo internacional de patologistas desenvolveu um sistema de

classificação para relatar espécimes citológicas de glândula salivar, denominado Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC), que culminou na publicação do *Atlas MSRSGC* em fevereiro de 2018. Hoje, a avaliação citológica é bem estabelecida para o diagnóstico de lesões das glândulas salivares, apesar dos desafios impostos por sua diversidade, complexidade e sobreposição citomorfológica¹⁰.

Quanto ao estadiamento, de acordo com a oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), a neoplasia maligna de glândula salivar maior deve ser estadiada conforme classificação própria (tabela 12). Já a de glândula salivar menor deve ser estadiada de acordo com o local primário da lesão¹¹.

Tabela 12. Estadiamento da oitava edição do AJCC, câncer de glândula salivar¹¹

Tumor primário (T)	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
T1	O tumor tem até 2cm de diâmetro e não invade tecidos próximos
T2	O tumor tem entre 2cm e 4cm de diâmetro e não invade tecidos próximos
T3	O tumor tem mais do que 4cm de diâmetro e está invadindo tecidos moles adjacentes
T4a	O tumor tem qualquer tamanho e invade estruturas próximas, como o osso da mandíbula, pele, canal auditivo ou nervo facial. Isso é conhecido como doença moderadamente avançada
T4b	O tumor tem qualquer tamanho e invade estruturas próximas, como a base do crânio ou outros ossos nas proximidades ou que circundam a artéria carótida. Isso é conhecido como doença avançada

Linfonodo regional (N)	
Nx	Linfonodo regional não pode ser avaliado
N0	Ausência de linfonodo comprometido
N1	O tumor se disseminou para um linfonodo do mesmo lado da cabeça ou pescoço. O linfonodo tem menos do que 3cm de diâmetro
N2a	O tumor se disseminou para um linfonodo do mesmo lado do tumor primário. O linfonodo tem entre 3cm e 6cm de diâmetro
N2b	O tumor se disseminou para mais do que um linfonodo do mesmo lado do tumor primário. Nenhum dos linfonodos tem mais do que 6cm de diâmetro
N2c	O tumor se disseminou para um ou mais linfonodos, mas nenhum deles tem mais do que 6 cm de diâmetro
N3	O tumor tem mais do que 6cm de diâmetro e se disseminou para um nódulo linfático



Metástases a distância (M)			
M0	Ausência de metástase a distância		
M1	Metástase a distância		

Estadiamento agrupado			
Estádio	TNM		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IVA	T4a	N0 ou N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

3 - TRATAMENTO

Estádios clínicos I e II

Cirurgia é o principal tratamento a ser oferecido. Em casos de tumores de glândula parótida, atenção especial deve ser dada ao nervo facial, que pode ser preservado quando não está comprometido pelo tumor. O esvaziamento cervical profilático, embora controverso, tem sido considerado para tumores de alto grau, por exemplo. Radioterapia adjuvante é indicada em casos de alto risco, como margens comprometidas ou exíguas, doença recidivada, invasão perineural ou angiolinfática e nos caso de histologia adenoide cística. Para pacientes não candidatos à cirurgia, indica-se radioterapia, preferencialmente IMRT.

Estádio clínico III e IV (não metastáticos)

Para casos ressecáveis, cirurgia é o padrão de tratamento, com esvaziamento cervical (profilático ou terapêutico) seguido de radioterapia adjuvante. A indicação de quimioterapia concomitante é controversa, mesmo para casos com fatores adversos, como T3/T4, linfonodos positivos ou margem comprometida. O maior corpo de evidência na literatura não suporta a indicação de quimioterapia nesse cenário. No entanto, os estudos são retrospectivos, com diferentes histologias sendo analisadas em conjunto, o que não permite conclusão sobre o tema.

Tumores irressecáveis, em geral, são tratados com combinação de radioterapia e quimioterapia, baseando-se no que é feito em tumores escamosos de cabeça e pescoço.

Estádio clínico IV (metastático)

Não existe um padrão, tampouco uma melhor sequência de tratamento estabelecida. As opções são definidas de acordo com os subtipos histológicos e as alterações moleculares encontradas. A terapia-alvo direcionada vem se tornando cada vez mais uma opção para pacientes com tumores de glândula salivar metastáticos. O estudo MyPathway (NCT02091141), um *basket trial* de fase II, ainda em andamento, avalia o uso de terapias-alvo direcionadas (sem quimioterapia) independentemente do tipo de tumor. Os resultados de 19 pacientes com CGS avançado foram publicados e demonstraram resposta objetiva em 12 desses pacientes (63%). Esses dados sugerem eficácia promissora da terapia-alvo molecular nessa doença, dando suporte à realização de perfil molecular para uma melhor definição terapêutica⁶.

Quanto à histologia, os adenoides císticos são reconhecidamente resistentes à quimioterapia, principalmente taxanos, tendo em geral comportamento indolente. Assim, para pacientes assintomáticos e principalmente com baixo volume de doença, apenas observação pode ser uma estratégia razoável inicialmente. Raramente apresentam mutações acionáveis, sendo questionável a necessidade de sequenciamento para essa histologia¹². Entre os esquemas de quimioterapia, cisplatina e vinorelbina ou cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida têm sido a combinação mais utilizada, embora baseada em séries de caso que incluíram diferentes histologias^{13,14}. Diferentes inibidores multiquinase com atividade antiangiogênica (sunitinibe, sorafenibe, axitinibe, lenvatinibe) foram testados em estudos de fase II não randomizados, demonstrando taxa de resposta entre 0%-15,6% e sobrevida livre de progressão mediana de 5,7 – 17,5 meses. Entre eles, destaca-se o lenvatinibe, que tem sido considerado por muitos a primeira escolha no tratamento da doença¹². Recentemente, axitinibe foi comparado a placebo em ensaio clínico de fase II randomizado e demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (10,8 meses *versus* 2,8 meses; HR 0,25; $p < 0.0001$), embora nenhum paciente tenha respondido ao tratamento (taxa de resposta 0%)¹².

Receptor de andrógeno (RA) é expresso em alguns subtipos de CGS, sendo um marco no carcinoma de ducto salivar (98% dos casos positivos). Ensaio clínico de fase II avaliou a combinação de leuprorrelina com bicalutamida em 36 pacientes com CGS positivos para RA (34 carcinoma ducto salivar). A taxa de resposta foi de 42%, e a sobrevida livre de progressão mediana, de 8,8 meses¹⁵. Outras opções para doença com expressão de RA são: abiraterona e gossyerrelina.

A hiperexpressão (mais comum) ou amplificação de HER2 pode ser encontrada em cerca de 5% dos CGS, sendo mais comum também nos carcinomas de ducto salivar (20% a 40%). Esses pacientes respondem bem à terapia anti-HER2, com taxas de resposta superando 60%-70% tanto isoladamente

(T-DM1 ou trastuzumabe + pertuzumabe) quanto em combinação com quimioterapia (trastuzumabe + quimioterapia)⁶.

Fusão no gene NTRK pode ser encontrada em alguns pacientes com CGS, principalmente no raro subtipo carcinoma secretor (antigo MASC – fusão encontrada em 95% dos casos). Tanto larotrectinibe quanto entrectinibe apresentam altas taxas de resposta (60% a 100%) nesses tumores^{16,17}. Da mesma forma, fusões no gene RET podem ser encontradas em alguns desses tumores e respondem a selpercatinibe, de acordo com resultado do estudo de fase I/II de múltiplas coortes LIBRETTO-001¹⁸. Esse estudo levou à aprovação de selpercatinibe pelo FDA, independentemente do tumor primário (indicação agnóstica). No Brasil, o larotrectinibe (para tumores com fusão de NTRK) e o selpercatinibe (para tumores com fusão de RET) estão aprovados pela Anvisa.

O pembrolizumabe pode ser um opção para CGS recorrente ou metastático com alto TMB ou instabilidade de microssatélite ou deficiência de enzimas de reparo (MSI-H/dMMR) previamente tratadas. A indicação é baseada no estudo de fase II KEYNOTE-158, que incluiu três paciente CGS com alto TMB e dois paciente com MSI-H/dMMR. Para esse perfil de paciente, foi aprovado pela Anvisa o uso do pembrolizumabe¹⁹.

REFERÊNCIAS

1. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
4. Wang X, Luo Y, Li M et al. Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget.* 2017 Jan 17;8(3):3946-3956.
5. Katabi N, Lewis JS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What Is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumors and Tumor-Like Lesions of the Neck and Lymph Nodes. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):48-54.
6. Kurzrock R, Bowles DW, Kang H et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol.* 2020 Mar;31(3):412-421.
7. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB et al. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope.* 2003;113(6):1070-5.
8. Stodulski D, Mikaszewski B, Stankiewicz C. Signs and symptoms of parotid gland carcinoma and their prognostic value. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(7):801-6.
9. Das DK, Petkar MA, Al-Mane NM et al. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. *Med Princ Pract.* 2004;13(2):95-106.
10. Pusztaszeri M, Rossi ED, Baloch ZW. Salivary gland fine needle aspiration and introduction of the milan reporting system. *Adv Anat Pathol.* 2019 Mar;26(2):84-92.
11. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
12. Bhumsuk Kean, et al ASCO 2020 Abstract #6503.
13. Handforth C, Clegg A, Young C et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1091-1101.
14. Mario Airoldi I, Massimiliano Garzaro, Fulvia Pedani. Cisplatin+Vinorelbine Treatment of Recurrent or Metastatic Salivary Gland Malignancies (RMSGM): A Final Report on 60 Cases. *Am J Clin Oncol.* 2017 Feb;40(1):86-90.
15. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients

with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol.* 2018;29(4):979-84.

16. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.

17. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82.

18. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1261-73.

19. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.



Capítulo 10

Carcinoma escamoso de cabeça e pescoço com sítio primário oculto

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CP) com sítio primário oculto é definido como um carcinoma metastático para região cervical sem um sítio primário identificado **após** investigação apropriada. Corresponde a 1,5% a 5% dos cânceres de cabeça e pescoço¹⁻³. A histologia escamosa é a mais frequentemente encontrada (53% a 77% dos casos)¹, porém outras histologias, também possam ser encontrados⁴. A incidência dessa doença tem aumentado recentemente, em paralelo ao aumento do número de casos de tumores com HPV relacionado⁴. O prognóstico é bom, com muitos pacientes apresentando longa sobrevida e baixa morbidade em longo prazo⁵.

2 - INVESTIGAÇÃO DE LINFONODOMEGALIA CERVICAL SUSPEITA PARA NEOPLASIA

Considera-se um linfonodo suspeito todo aquele que se apresente aumentado em tamanho, endurecido ou aderido a planos profundos. Exame físico completo, incluindo videolaringoscopia, é fundamental e capaz de identificar o tumor primário em boa parte dos casos. Os níveis cervicais mais comumente envolvidos são os I, II, III e VA⁴.

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o procedimento diagnóstico preferido quando se suspeita de um linfonodo cervical maligno, porém, nas lesões císticas ou em casos inconclusivos, uma biópsia com agulha grossa (*core biopsy*) pode ser realizada (sensibilidade de 87%)^{2,4}. Biópsia aberta deve ser evitada⁵.

3 - INVESTIGAÇÃO DO SÍTIO PRIMÁRIO

Com um diagnóstico de carcinoma, inicia-se a investigação do sítio primário daquela neoplasia. Deve ser colhida história médica completa, incluindo hábitos sociais e sexuais e história pessoal de câncer (ressecções de lesões cutâneas), e investigada a presença de outros sinais e sintomas associados. O exame físico deve ser completo e pode direcionar a investigação para sítios específicos. Linfonodos do nível I dirigem a investigação para cavidade oral. Linfonodos parotídeos geralmente estão relacionados à origem cutânea, e os linfonodos supraclaviculares (níveis IV e VB), quando isolados, estão associados a sítios fora da topografia de CP^{1,2,4,5}.

Exames de imagem devem ser realizados, podendo ser tomografia com contraste se estendendo da base do crânio ao intróito torácico, ou alternativamente ressonância magnética. No entanto, o PET/CT tem uma indicação clássica nesse cenário, sendo mais sensível do que a tomografia na identificação do tumor primário (87,5% *versus* 43,7%)². Ainda assim, apresenta valor preditivo negativo limitado, de 68,9%⁴.

A depender da histologia identificada e os níveis nodais acometidos, testes complementares devem ser realizados na tentativa de identificar o tumor primário. Os casos de carcinoma escamoso ou carcinoma indiferenciado envolvendo níveis II e III devem ser testados para HPV (*ver capítulo Diagnóstico, Estadiamento e medicina de precisão*). Para os casos negativos para HPV, o teste para EBV deve ser realizado por técnica de hibridização *in situ* (ISH)². Havendo positividade em um desses dois testes, o paciente deve ser estadiado de acordo com a classificação de tumor de orofaringe HPV-relacionado e nasofaringe, respectivamente⁵.

Exames de sangue, como tireoglobulina e calcitonina, e realização de imunoistoquímica na amostra tumoral podem auxiliar no diagnóstico de um tumor de origem tireoidiana⁴.

Por fim, exame endoscópico rastreando toda a mucosa do trato aerodigestivo deve ser realizado. Biópsias dirigidas devem ser feitas em áreas suspeitas pelos exames de imagem ou com anormalidades. Biópsias realizadas em áreas de potenciais sítios primários, sem que haja alterações na mucosa, têm baixa probabilidade de serem positivas⁵.

Feita toda a avaliação e não tendo sido encontrado o tumor primário, este apresenta chance muito rara de aparecer após o tratamento ou durante o seguimento. Estratégias invasivas, como tonsilectomias, são capazes de identificar o sítio primário em uma maior proporção de casos. No entanto, o benefício terapêutico desse procedimento é incerto, visto que apenas uma pequena parcela de pacientes tratados sem tonsilectomia desenvolve um tumor primário significativo. Esses pacientes, em geral, têm bom prognóstico, longa sobrevida e baixa morbidade em longo prazo⁵. A tabela 13 resume o estadiamento de acordo com a oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para os casos de carcinoma oculto de CP.

4 - TRATAMENTO

O tratamento do carcinoma de sítio primário oculto de cabeça e pescoço deve ser discutido em sessões multidisciplinares, pela diversidade, complexidade dos casos e, principalmente, pela escassez de evidências robustas nesse contexto. A maior parte das recomendações provém de extrapolação de dados de tumores de CP com sítio primário definido.

Doença N1

O tratamento pode ser feito tanto com cirurgia quanto radioterapia. A vantagem cirúrgica pode ocorrer nas situações em que a cirurgia pode identificar o tumor primário por meio de estratégia invasiva². Casos de adenocarcinoma com tireoglobulina e calcitonina negativas se encaixam nesse cenário, principalmente se os níveis nodais são altos. A inclusão de parotidectomia ipsilateral pode identificar o tumor primário. O tratamento complementar vai depender do achado anatomopatológico (estadiamento N e presença de EEN)⁵.

Doença N2 e N3

Não há claro benefício da estratégia trimodal em relação à bimodal. No entanto, a primeira está associada a uma maior morbidade. Nesse cenário, o tratamento com radioterapia definitiva concomitante à cisplatina 100mg/m² a cada três semanas é o mais adequado². Quimioterapia de indução pode ser indicada em situações específicas de doença muito volumosa. Esvaziamento cervical pode ser realizado após tratamento radioterápico e/ou sistêmico, a depender da resposta. Há pouco consenso, no entanto, no que diz respeito à melhor maneira de manejar esses pacientes⁵.

O campo de radioterapia deve envolver os linfonodos clinicamente positivos (em geral 70Gy), o território linfonodal em risco de doença microscópica (dose biológica equivalente de 40Gy-50Gy) e as regiões de mucosa em risco de sediar o tumor primário (dose biológica equivalente de 50Gy). Ainda com relação ao campo de tratamento do tumor primário, nos casos p16 positivos, principalmente com doença cística, o território em risco para tumor primário pode ser reduzido à orofaringe². Para os casos N1, leito tonsilar ipsilateral (bilateral se houver indícios de acometimento contralateral), base de língua e palato mole são recomendados. Para os casos N2, o tratamento bilateral da orofaringe é necessário^{2,4}.

Nos casos em que a possibilidade de carcinoma escamoso de origem cutânea for alta (histórico de carcinomas escamosos cutâneos prévios; histórico de imunossupressão secundária a transplante de órgão; redução ou ausência de exposição a etilismo/tabagismo; presença de linfonodos pré-auriculares e/ou parotídeos), a irradiação do território de mucosa com risco de tumor primário pode ser evitada, assim como pode ser recomendada irradiação cervical ipsilateral^{2,4}.

Nos casos de linfonodos em níveis II-V, principalmente com extenso envolvimento de linfonodos retrofaríngeos, provenientes de região endêmica para o EBV e/ou com detecção do DNA EBV, possuem grande possibilidade de tumor primário de nasofaringe, com tratamento da mucosa em risco de primário direcionada à nasofaringe. O tratamento de indução, nesses pacientes, embora bem estabelecido nos casos com tumor primário definido, ainda tem poucos

Tabela 13. Estadiamento

Linfonodo regional clínico (cN)			
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado		
N0	Sem metástase linfonodal		
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro; sem extensão extranodal (EEN)		
N2			
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm EEN +; ou linfonodo ipsilateral > 3cm no maior diâmetro e ≤ 6cm sem EEN -		
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e EEN -		
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior do que 6cm no maior diâmetro e EEN -		
N3			
N3a	Metástase > 6cm e EEN -		
N3b	Qualquer metástase linfonodal com EEN + clínico		
Linfonodo regional patológico (pN)			
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado		
N0	Sem metástase linfonodal		
N1	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm no maior diâmetro; sem EEN -		
N2			
N2a	Metástase em um linfonodo ipsilateral, ≤ 3cm EEN +; ou um linfonodo ipsilateral > 3cm no maior diâmetro e ≤ 6cm sem EEN -		
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6cm e EEN -		
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior do que 6cm no maior diâmetro e EEN -		
N3			
N3a	Metástase > 6cm e EEN -		
N3b	Metástase em um linfonodo ipsilateral maior do que 3cm com EEN +; ou múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais de quaisquer tamanhos e EEN +; ou um linfonodo contralateral de qualquer tamanho e EEN +		
Estadiamento agrupado			
III	T0	N1	M0
IVA	T0	N2	M0
IVB	T0	N3	M0
IVC	T0	Qualquer N	M1

dados na literatura nos carcinomas com sítio primário oculto^{2,4,6}.



REFERÊNCIAS

1. Kennel T, Garrel R, Costes V et al. Head and neck carcinoma of unknown primary. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2019 Jun;136(3):185-192.
2. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Aug 1;38(22):2570-2596.
3. van Weert S, Rijken JA, Plantone F et al. A systematic review on transoral robotic surgery (TORS) for carcinoma of unknown primary origin: Has tongue base mucosectomy become indispensable? Clin Otolaryngol. 2020 Sep;45(5):732-738.
4. Civantos FJ, Vermorken JB, Shah JP et al. Metastatic squamous cell carcinoma to the cervical lymph nodes from an unknown primary cancer: management in the HPV era. Front Oncol. 2020 Nov 10;10:593164.
5. Guidelines NCPGiON. Head and Neck Cancer Version 3.2021 - April 27, 2021 [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf>.
6. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. 2019;381(12):1124-35.



Capítulo 11

Tumores bem diferenciados de tireoide

1 - INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é o mais incidente na cabeça e pescoço (CP). Anualmente, são diagnosticados mais de 585 mil novos casos no mundo, e cerca de 44 mil pessoas morrem pela doença¹. Entre os anos 1974-2013, houve um aumento anual médio de 3,6% na incidência da doença, sendo o câncer com o maior registro de aumento no número de casos (4,6 para 14,4 por 100 mil indivíduos). Também houve aumento da mortalidade por doença avançada (média de 2,9% por ano). Sugere-se que o sobrediagnóstico ou o aumento da capacidade de detectar e diagnosticar pequenos tumores indolentes – que, de outra forma, nunca causariam sintomas ou exigiriam tratamento – explica uma proporção substancial desse aumento².

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano do triênio 2023-2025, são esperados 2.500 casos novos em homens e 14.160 em mulheres. Em 2020, houve 288 óbitos por câncer de tireoide em homens (risco de 0,28 para 100 mil) e 549 óbitos em mulheres (0,51 para 100 mil)³.

Os carcinomas bem diferenciados de tireoide (CBDT) englobam os subtipos carcinoma papilíferos (80% do total), carcinoma folicular (11%) e carcinoma de células de Hürthle (3%). São os cânceres mais comuns de tireoide, sendo derivados das células epiteliais foliculares da tireoide. O prognóstico desses tumores é bom, com taxa de sobrevida relativa em dez anos de 93%, 85% e 76%, respectivamente⁴. Patologicamente, metade dos carcinomas papilíferos apresenta os clássicos corpos psamomatosos e frequentemente é multifocal. Além disso, apresentam variantes, sendo a folicular a mais comum. Essa variante ainda é classificada em invasiva ou não invasiva (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features* – NIFT-P). A NIFT-P apresenta excelente prognóstico, e nenhum tratamento complementar é necessário além de cirurgia⁵. O carcinoma folicular tende a ocorrer em idade mais avançada em relação ao papilífero e raramente invade vasos linfáticos. É classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em três subtipos: minimamente invasivo, angioinvasivo encapsulado e macroinvasivo. O carcinoma de células de Hürthle foi, durante muito tempo, considerando uma variante do carcinoma folicular. Atualmente é considerado um subtipo à parte, apresentando células ricas em mitocôndrias (células oxifílicas ou oncocíticas) e tendo menor avidez por iodo do que os demais⁵.

Disseminação nodal é mais frequente no carcinoma papilífero, seguido do carcinoma de células de Hürthle e incomum no carcinoma folicular, que se dissemina muito mais por via hematogênica. Os principais órgãos acometidos por doença metastática são, em ordem de frequência, pulmões, ossos e sistema nervoso central (SNC).

Quanto ao perfil molecular, destacam-se as alterações em BRAF, NTRK e RET (alvos terapêuticos), além de TERT, RAS e TP53 (piores prognósticos)⁶.

2 - FATORES DE RISCO

Podem ser destacados como principais fatores de risco:

- Exposição à radiação ionizante: principalmente o carcinoma papilífero (risco relativo 2,3; 95% IC). É uma complicação frequente em indivíduos tratados com radioterapia durante a infância⁷;
- Deficiência de iodo: principalmente o carcinoma folicular⁸;
- História familiar: familiares de pacientes com a doença apresentam dez vezes mais risco⁹;
- Síndromes genéticas: polipose adenomatosa familiar, doença de Cowden, complexo de Carney tipo I e carcinoma de tireoide não medular familiar.

3 - AVALIAÇÃO DE NÓDULO TIREOIDIANO E DIAGNÓSTICO

Nódulos tireoidianos são frequentemente encontrados na prática clínica. Podem ter sido notados pelo paciente, encontrados durante exame físico em consulta de rotina ou em exames de imagem solicitados para outros fins (nódulos incidentais). O risco de malignidade, em geral, é baixo. Nódulos palpáveis ou não palpáveis, de mesmo tamanho, têm mesmo risco de malignidade. A frequência de câncer em bócio multinodular com um ou mais nódulos dominantes é comparável à encontrada em nódulos solitários¹⁰. A dosagem do TSH (hormônio tireoestimulante) faz parte da avaliação inicial de nódulo tireoideiano. Em caso de TSH baixo, deve-se realizar uma cintilografia da tireoide. Nódulos quentes têm chance muita baixa de ser câncer.

A ultrassonografia de tireoide e pescoço é o exame radiológico mais utilizado para investigação de nódulos tireoidianos. A caracterização sonográfica permite a classificação do nódulo com relação ao risco de malignidade. A classificação *Thyroid imaging reporting and data system* – TI-RADS é frequentemente utilizada. As características sonográficas são pontuadas e somadas (tabela 14). O *score* varia de zero a oito, sendo maior o risco quanto maior o *score* (tabela 15). Em geral, nódulo sólido, hipoeoico com extensão extratireoideiana e calcificações puntiformes denotam maior risco de malignidade¹¹.

Tabela 14. Características sonográficas para pontuação e determinação da categoria TI-RADS

Composição (escolher 1)		Ecogeniciade (escolher 1)	
Cisto ou quase completamente cístico	0	Anecoico	0
Espongiforme	0	Hiperecoico ou isoecoico	1
Nódulo misto (sólido-cístico)	1	Hipoecoico	2
Nódulo sólido ou quase completamente sólido	2	Acentuadamente hipoecoico	3

Forma (escolher 1)		Margens (escolher 1)	
Mais largo que alto	0	Regulares	0
Mais alto que largo	3	Mal definidas	0
		Lobuladas ou irregulares	2
		Extensão extratireoidiana	3

Focos ecogênicos (escolher todos aplicáveis)	
Ausentes ou “calda de cometa”	0
Macrocalcificações	1
Calcificações periféricas/em orla	2
Calcificações puntiformes	3

Tabela 15. TI-RADS

Categoria	Pontuação	Descrição	Risco de malignidade	Recomendação para PAAF
1	0	Benigno	0,3%	Não
2	2	Não suspeito	1,5%	Não
3	3	Pouco suspeito	4,8%	≥ 2,5cm
4	4-6	Moderadamente suspeito	9,1%	≥ 1,5cm
5	≥ 7	Muito suspeito	35%	> 1cm
6	-	Malignidade confirmada por biópsia	100%	-

Já a tabela 16 traz as recomendações da American Thyroid Association (ATA) referentes ao risco de malignidade e recomendação de punção. É um sistema mais direto, portanto, mais simples de ser utilizado na prática.

Tabela 16. Guia para indicação de punição aspirativa por agulha fina (PAAF) de acordo com os achados ultrassonográficos dos nódulos tireoidianos

Padrão ultrassonográfico	Achados ultrassonográficos	Risco estimado de malignidade	Limiar para PAAF (maior diâmetro)
Altamente suspeito	Nódulo sólido e hipoecogênico ou componente sólido e hipoecogênico de nódulo misto, associado a um ou mais achados suspeitos: margens irregulares (infiltrativa, microlobulada); microcalcificações; altura maior que largura; sinais de extensão extratireoidiana	> 70%-90%	≥ 1cm
Moderadamente suspeito	Nódulo sólido e hipoecogênico, sem achados suspeitos	10%-20%	≥ 1cm
Pouco suspeito	Nódulo sólido e isso/hipercogênico ou nódulo misto com áreas sólidas excêntricas, sem achados suspeitos	5%-10%	≥ 1,5cm
Muito pouco suspeito	Nódulo espongiiforme ou misto, sem achados suspeitos	< 3%	≥ 2cm ou observação
Benigno	Puramente císticos	< 1%	Não indicada (exceto terapia)

O resultado citopatológico da PAAF deve ser descrito de acordo com o sistema Bethesda, que foi criado para se padronizar os relatos patológicos e sugerir a conduta a ser tomada frente ao nódulo. O sistema possui seis categorias, sendo maior a chance de malignidade quanto maior a categoria (categoria VI – nódulo maligno) – tabela 17.

Tabela 17. O sistema Bethesda: risco de malignidade e recomendações clínicas

Categoria diagnóstica		Frequência	Risco de malignidade (original) REF Cibas 2009	Risco de malignidade (revisado) REF Cibas 2017	Manejo recomendado
I	Não diagnóstica ou insatisfatória	5%-11%	1%-4%	5%-10%	Repetir PAAF guiada por ultrassom (citologia <i>on-site</i>)
II	Benigno	55%-74%	0%-3%	0%-3%	Seguimento clínico
III	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	2%-18%	5%-15%	10%-30%	Repetir PAAF (com ou sem classificação de expressão gênica)
IV	Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular	2%-25%	15%-30%	25%-40%	Lobectomia (ou nova PAAF com classificação de expressão gênica)
V	Suspeito para malignidade	1%-6%	60%-75%	50%-75%	Tireoidectomia total ou lobectomia
VI	Maligno	2%-5%	97%-99%	97%-99%	Tireoidectomia total

Para as categorias III a IV, o risco de malignidade varia entre 10%-40%. Principalmente nesse cenário, pode-se utilizar informações moleculares, além das características clínicas, sonográficas e citopatológicas para a tomada de decisão. Essas informações moleculares podem ser análises mutacionais (confirmam malignidade se positivos – alto valor preditivo positivo), expressão de miRNA (excluem malignidade se negativos – alto valor preditivo negativo) ou imunoistoquímica para galectina-3 (alto valor preditivo positivo e negativo). Como alternativa, pode-se lançar mão da *core biopsy* ou cirurgia diagnóstica, em que é feita uma tireoidectomia parcial (mandatória frente a uma neoplasia folicular, visto que o diagnóstico de carcinoma folicular exige demonstração de invasão da cápsula e/ou vasos sanguíneos nos cortes histológicos¹²).

4 - ESTADIAMENTO

A ultrassonografia tem alta sensibilidade para doença nodal e, na maioria das vezes, é o único exame radiológico a ser realizado. Tomografias ou RNM

ficam restritas às situações em que há suspeita de doença localmente invasiva ou metástases nodais não regionais ou a distância. Para o estadiamento, utiliza-se o sistema TNM, atualmente a oitava edição do AJCC – Tabela 18¹³. É necessário notar que, para a categorização em estádios, é levada em consideração a idade do paciente, importante fator prognóstico da doença.

Tabela 18. Estadiamento dos carcinomas de tireoide, de acordo com a oitava edição do AJCC¹³

Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1cm e ≤ 2cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T2	Tumor > 2cm e < 4cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T3a	Tumor > 4cm no maior diâmetro, limitado à tireoide
T3b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana macroscópica invadindo apenas os músculos pré-tireoidianos (músculos esterno-hioideo, esternotireoideo, tireo-hioideo ou omo-hioideo)
T4a	Doença moderadamente avançada: tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana macroscópica invadindo tecidos adjacentes, incluindo tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente
T4b	Doença avançada: tumor de qualquer tamanho invadindo fáscia pré-vertebral ou envolvendo os vasos carotídeos ou mediastinais
Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0a	Um ou mais linfonodos benignos confirmados citológica ou histologicamente
N0b	Nenhuma evidência radiológica ou clínica de metástase linfonodal locorregional
N1a	Metástase em linfonodos dos níveis VI ou VII (pré-traqueais, paratraqueais ou pré-laríngeos/delfianos ou mediastinais superiores), doença unilateral ou bilateral
N1b	Metástase em linfonodos cervicais laterais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou linfonodos retrofaríngeos
Metástases distantes	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Tabela 19. TNM – oitava edição ACJCC¹³

Carcinomas diferenciados				
Idade	T	N	M	Estádio
< 55 anos	Qualquer	Qualquer	0	I
	Qualquer	Qualquer	1	II
> 55 anos	1-2	0/X	0	I
	1-2	1	0	II
	3a/3b	Qualquer	0	II
	4a	Qualquer	0	III
	4b	Qualquer	0	IVA
	Qualquer	Qualquer	1	IV

5 - TRATAMENTO

Cirurgia

Normalmente, o primeiro tratamento a ser realizado é a tireoidectomia, que pode ser total ou parcial. Independentemente da opção, a identificação e a preservação dos nervos laríngeos recorrentes é importante. Em geral, são indicações para tireoidectomia total¹⁰:

- Tumor $\geq 4\text{cm}$;
- Extensão extratireoidiana grosseira;
- Metástases linfonodais clinicamente aparentes;
- Metástases sistêmicas;
- História de exposição à radiação;
- Câncer de tireoide familiar.

Outros fatores, como hipotireoidismo pré-operatório, carcinomas multifocais, nódulos benignos contralaterais e preferência do paciente, também devem ser considerados¹⁰.

O esvaziamento nodal deve ser realizado quando há comprometimento de linfonodos identificados na avaliação pré-operatória. Quando for indicado, o compartimento VI (central) sempre deve ser esvaziado.

Terapia adjuvante com iodoterapia e terapia supressora

Os tratamentos com iodo-131 combinado à terapia supressora com tiroxina constituem as principais modalidades complementares ao tratamento cirúrgico do carcinoma diferenciado de tireoide¹⁴.

O objetivo do tratamento com iodo-131 é reduzir a recorrência e a mortalidade por meio da erradicação de focos tumorais micro ou macroscópicos,

além de aumentar a acurácia da dosagem de tireoglobulina (Tg) e da pesquisa de corpo inteiro com iodo-131 (PCI) no rastreamento de metástases¹⁴. O iodo-131 causa morte celular por emissão de radiação beta, mas, para isso, precisa ser transportado para dentro da célula por meio de um transportador de membrana. Em comparação às células tireoideanas normais, as células do CBDT não apresentam a mesma capacidade de concentrar e reter o iodo, pois apresentam diversas alterações no sistema de transporte e metabolismo¹⁴. Assim, em pacientes submetidos à tireoidectomia parcial, é recomendada a totalização da cirurgia, pois a remoção do tecido tireoideano evita a competição pela captação do iodo-131 e permite maior elevação dos níveis de TSH. As indicações de iodo-terapia baseiam-se na estratificação de risco de recorrência. A tabela 20 resume a classificação da ATA 2015 referente a esse risco¹⁰:

Tabela 20. Estratificação de risco de recorrência de acordo com ATA 2015

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
• Todo o tumor macroscópico ressecado • Nenhuma invasão locorregional • Ausência de histologia agressiva • Ausência de invasão vascular • Ausência de metástase regional ou distante • Ausência de captação do I131 fora do leito tireoidiano à PCI pós-tratamento, se realizada • N0 clínico ou < 5 pN+ micrometástases (<0,2cm) • Variante folicular encapsulada intratireoidiana • Microcarcinoma papilífero intratireoidiano uni/multifocal, incluindo BRAF V600E mutado • Carcinoma folicular bem diferenciado intratireoidiano com invasão capsular e invasão vascular ausente ou mínima (< 4 focos)	• Invasão microscópica dos tecidos moles peritireoidianos • Metástase em linfonodos cervicais ou captação do I131 fora do leito tireoidiano à PCI pós-ablação de remanescentes tireoidianos • Tumor com histologia agressiva ou invasão vascular (por exemplo, células altas, insular, colunar, carcinoma de células de Hürthle, carcinoma folicular, variante Hobnail) • N1 clínico ou > 5 pN+ (todos os linfonodos comprometidos < 3cm) • Microcarcinoma papilífero multifocal com extensão extratireoidiana e BRAF V600E mutado (se conhecido)	• Invasão tumoral macroscópica • Ressecção tumoral incompleta com doença residual grosseira • Metástase a distância • Tireoglobulina sérica pós-operatória sugestiva de metástase distante • pN1 com metástase ≥ 3cm • Carcinoma folicular com extensa invasão vascular (> 4 focos)

Em geral recomenda-se iodoterapia para pacientes de risco intermediário ou alto e, também, é considerada em alguns casos de baixo risco, como tumores > 4cm, multifocais ou Tg não estimulada (em uso de tiroxina) pós-tireoidectomia total > 5-10ng/ml¹⁰. Com intenção de potencializar o efeito da iodoterapia, recomenda-se que ela seja feita em contexto de TSH alto (> 25-30mU/l). Para isso, suspende-se a utilização da tiroxina por três a quatro semanas antes da aplicação. Como alternativa, para evitar os efeitos clínicos do hipotireoidismo, pode-se utilizar o TSH recombinando (Thyrogen®), que é aplicado por injeção intramuscular em dois dias consecutivos, seguido da aplicação do iodo-131. Entre dois e sete dias após a aplicação do iodo-131, deve-se realizar a pesquisa de corpo inteiro (PCI) para avaliar a presença de doença residual.

A utilização de levotiroxina após realização de tireoidectomia total tem por objetivo repor o hormônio e evitar sintomas de hipotireoidismo, mas também suprimir o TSH, que é um hormônio trófico para células tireoidianas normais ou neoplásicas. O nível de supressão do TSH também é baseado no risco de recorrência – tabela 7. Em geral, utiliza-se¹⁰:

- Risco baixo: 0,50-2,0mU/l;
- Risco intermediário: 0,1-0,5mU/l;
- Risco alto: <0,1mU/l.

Estratificação dinâmica de risco de recorrência e seguimento

A estimativa inicial do risco de recorrência deve ser continuamente reavaliada durante o acompanhamento porque ele pode mudar ao longo do tempo, em função do curso clínico da doença e da resposta à terapia. Dados evolutivos de variação da tireoglobulina, anti-tireoglobulina e detecção ou suspeita de doença por exames de imagem levam à classificação em quatro diferentes categorias de resposta: excelente, indeterminada, bioquímica incompleta ou estrutural incompleta (Tabela 21).

A reclassificação em cada consulta de seguimento permite que sejam feitas adaptações no monitoramento e manejo desses pacientes, baseado no risco de recorrência que varia de 1-4% (resposta excelente) a 50-85% (resposta estrutural incompleta) (Tabela 22).

Tabela 21. Resposta terapêutica de acordo com o tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide¹⁵

Resposta	Tireoidectomia total + iodoterapia	Tireoidectomia total sem iodoterapia	Lobectomia
Excelente	TG não-estimulada <0,2ng/mL	TG não-estimulada <0,2ng/mL	TG estável <30ng/mL
	TG estimulada <1,0ng/mL	TG estimulada <2,0ng/mL	
	Anti-TG indetectável	Anti-TG indetectável	Anti-TG indetectável
	Imagem negativa	Imagem negativa	Imagem negativa
Bioquímica incompleta	TG não-estimulada >1,0ng/mL	TG não-estimulada >5ng/mL	TG >30ng/mL
	TG estimulada >10,0ng/mL	TG estimulada >10,0ng/mL	
	Aumento de anti-TG	Aumento de TG ou anti-TG	Aumento de TG ou anti-TG
	Imagem negativa	Imagem negativa	Imagem negativa
Estrutural incompleta	Evidência de doença estrutural ou funcional, independente da TG ou anti-TG		
Indeterminada	TG não-estimulada 0,2-1,0ng/mL	TG não-estimulada 0,2-5,0ng/mL	-
	TG estimulada 1,0-10,0ng/mL	TG estimulada 2,0-10ng/mL	
	Níveis de anti-TG estáveis ou em declínio	Níveis de anti-TG estáveis ou em declínio	Níveis de anti-TG estáveis ou em declínio
	Imagem com achados inespecíficos ou baixa captação iodo leito tireoidiano	Imagem com achados inespecíficos ou baixa captação iodo leito tireoidiano	Imagem com achados inespecíficos

Tabela 22. Recomendações de manejo do paciente de acordo com risco dinâmico^{16,17}

Resposta	Risco de recidiva	Monitoramento	Alvo TSH
Excelente	1-4%	TG não-estimulada anual USG cervical (discutível)	0,5-2,0mU/L
Bioquímica incompleta	20%	TG não-estimulada a cada 6 meses TG estimulada a cada 2 anos (se necessário para estabelecer uma resposta excelente) USG cervical anual por 5 anos	0,1-0,5 mU/L
Estrutural Incompleta	50-85%	TG não-estimulada a cada 6 meses USG cervical anual por 5 anos RNM ou TC a cada 6 - 12 meses PET-FDG para identificar sítios adicionais de doença ou avaliação de prognóstico	<0,1mU/L
Indeterminada	15-20%	TG não-estimulada a cada 6 - 12 meses TG estimulada a cada 2 anos (se necessário para estabelecer uma resposta excelente) USG cervical 6 - 12 meses por 5 anos	0,1-0,5mU/L

Tratamento da doença iodorrefratária

Embora discutível, são considerados critérios para definição de doença iodorrefratária¹⁸:

- Pelo menos uma lesão mensurável sem captação de iodo-131;
- Pelo menos uma lesão mensurável que progrediu dentro de 12 meses após a terapia com iodo-131, apesar de ter captado iodo-131 no momento do tratamento;
- Dose cumulativa de iodo-131 > 600mCi

Em caso de doença iodorrefratária com baixo volume de doença ou oligossintomática, pode-se considerar a possibilidade de seguimento clínico, metastasectomias ou terapias ablativas locais.

Em contexto de doença refratária e em progressão sistêmica, há dois inibidores de tirosina quinase que demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão em relação a placebo em ensaios clínicos de fase III, independentemente de biomarcador: sorafenibe (10,8 *versus* 5,8 meses; HR: 0,59; IC95%; 0,45-0,76)¹⁹ e lenvatinibe (18,3 *versus* 3,6 meses; HR: 0,21; IC95%; 0,14-0,31)¹⁸. A taxa de resposta com sorafenibe no primeiro estudo foi de 12%, enquanto, no segundo estudo, com lenvatinibe, 64,8% dos pacientes atingiram resposta parcial. Embora sorafenibe e lenvatinibe não tenham sido comparados diretamente, a questão da taxa de resposta tem sido utilizada na prática clínica como critério de seleção entre as drogas.

Após progressão a levantinibe ou sorafenibe, o cabozantinibe foi comparado a placebo no estudo de fase III Cosmic-311. Houve ganho significativo de sobrevida livre de progressão (11 meses *versus* 1,9 mês; HR: 0,22; IC de 95%; 0,15-0,32) e taxa de resposta objetiva de 15% *versus* 0%²⁰, sendo hoje um padrão de tratamento em segunda ou terceira linha de tratamento.

Cerca de 50% dos pacientes com CBDT apresentam mutação BRAF V600E. Nesse cenário, vemurafenibe demonstrou taxa de resposta de 38,5% e 27,3% na primeira e na segunda linha, respectivamente, em ensaio clínico de fase II²¹. Outro estudo de fase II comparou dabrafenibe *versus* dabrafenibe + trametinibe e não encontrou diferença de taxa de resposta entre os braços (50% *versus* 54%)²². Para casos com fusões de NTRK, o larotrectinibe²³ e o entrectinibe demonstraram altas taxas de resposta (100% e 57%, respectivamente) e são opções válidas de tratamento²⁴. O larotrectinibe está aprovado no Brasil para esses tumores.

Fusões em RET são encontradas em cerca de 10% dos CBDT. O estudo LIBRETTO-001 demonstrou 73% de taxa de resposta em primeira linha e 69% em linhas²³ com selipratinibe. Já o pralsetinibe foi avaliado no estudo de fase I/II Arrow, com taxa de resposta de 55% em primeira linha e 60% em linhas subsequentes²⁴. Selipratinibe e pralsetinibe estão aprovados pelo FDA e, no Brasil, apenas o selipratinibe se encontra aprovado pela Anvisa.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Oropharynx – source: Globocan 2020. [Internet] Acessado em: 2021 jul 23. Disponível em: <www.gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/3-Oropharynx-fact-sheet.pdf>.
2. Lim H, Devesa SS, Sosa JA et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*. 2017;317(13):1338-1348.
3. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
4. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
5. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *Jama Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):1023-9.
6. Rasheed MRH, Xu B. Molecular alterations in thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec;12(4):921-930.
7. Vathaire F, Haddy N, Allodji RS et al. Thyroid radiation dose and other risk factors of thyroid carcinoma following childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2015;100(11):4282-90.
8. Sakafu LL, Mselle TF, Mwaiselage JD et al. Thyroid cancer and iodine deficiency status: a 10-year review at a single Cancer Center in Tanzania. *OTO Open*. 2018 May 22;2(2):2473974X18777238.
9. Fagin FA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Research Clin Endocrinol Metabol*. 2008;22(6):955-69.
10. Carvalho AY, Kowalski LP. Carcinomas bem diferenciados da tireoide. In: Manual de Oncologia de Cabeça e Pescoço. Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço; 2020.
11. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):29-36.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
13. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.
14. Sapienza MT, Endo IS, Campos Neto GCC et al. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: methods

used to increase the radiation absorbed dose. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(3):341-349.

15. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(2):401-421.

16. Lee YM, Cho JW, Hong SJ, Yoon JH. Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm. *J Surg Oncol.* 2018;118(4):636-643.

17. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):44-51.

18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-630.

19. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Jul 26;384(9940):319-28.

20. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer.* 2022;128(24):4203-12.

21. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):272-82.

22. Shah MH, Wei L, Wirth LJ et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clinical Oncol.* 2017;35(15):6022.

23. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383(9):825-35.

24. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501.



Capítulo 12

Carcinoma medular de tireoide

1 - INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT) corresponde a menos de 5% dos cânceres de tireoide. É um tumor neuroendócrino e origina-se das células parafoliculares (células C), produtoras de calcitonina, localizadas no terço superior da glândula. Aproximadamente 75% dos casos são esporádicos e 25% são hereditários¹.

Comparado a outros cânceres de tireoide, tende a se apresentar em estágio mais avançado, com extensão extracapsular, metástases linfonodais e metástases sistêmicas ao diagnóstico em 30%, 70% e 10% dos casos, respectivamente². Além disso, a idade ao diagnóstico é um fator prognóstico ainda mais importante, em relação a outros tumores tireoidianos².

Entre os casos esporádicos, 65% apresentam mutações somáticas no gene RET. Nos demais (35%), mutações no gene RAS são comumente encontradas, assim como alterações na via do VEGF e MET. Tendem a ocorrer na quinta ou sexta década de vida¹. Os casos hereditários, em sua maioria, têm relação com variantes patogênicas germinativas no proto-oncogene RET, com característica autossômica dominante¹. Geralmente são diagnosticados em estádios mais precoces, sendo mais frequentemente multifocais ou bilaterais². Fazem parte das neoplasias endócrinas múltiplas (NEM), do tipo 2A (feocromocitoma – até 50%; e hiperparatireoidismo – 10% a 25%) e tipo 2B (feocromocitoma, hábito marfanoide, neuromas mucosos e ganglioneuromatose intestinal). Geralmente são diagnosticados em pacientes mais jovens (NEM 2A) e inclusive crianças (NEM 2B)². O antigo CMT familiar agora é considerado uma variante da NEM 2A.

O diagnóstico dos casos hereditários geralmente é precoce, seja pelo rastreio familiar (dosagem de calcitonina ou teste genético gene RET), seja pela tireoidectomia profilática, indicada nos pacientes com variantes patogênicas no gene RET. Entre as variantes patogênicas, há diferentes riscos para o desenvolvimento do câncer medular de tireoide. A depender desse risco (correlação genótipo-fenótipo), o rastreamento (exame clínico, ultrassonografia de tireoide e cervical e a dosagem de calcitonina) é estratificado, podendo iniciar aos cinco anos ou mesmo já ser indicada a tireoidectomia profilática no primeiro ano de vida^{2,3} (tabela 21).

Tabela 21. Recomendações da American Thyroid Association (ATA) de manejo de pacientes com mutação germinativa no gene RET³

	Nível de risco		
	Moderado Risco	Alto Risco	Altíssimo Risco
Idade para cirurgia profilática e tipo de tireoidectomia ou esvaziamento cervical recomendados	Pacientes devem ser submetidos a exame clínico, ultrassom e dosagem dos níveis séricos de calcitonina, começando aos cinco anos de idade. A tireoidectomia total profilática pode ser postergada até elevação dos níveis de calcitonina ou antes, de acordo com preferência do paciente/familiares	Pacientes devem ser operados aos cinco anos de idade ou antes, se hipercalcitoninemia: tireoidectomia total (esvaziamento linfonodal ou compartimento central, se calcitonina > 40pg/ml ou achado de linfonodos suspeitos no nível VI)	Tireoidectomia total no primeiro ano de vida ou ao diagnóstico. Na ausência de linfonodos suspeitos, o esvaziamento do nível VI deve ser realizado se as glândulas paratireoides puderem ser preservadas ou autotransplantadas
Idade para início de triagem e manejo de feocromocitoma	A triagem deve começar aos 16 anos de idade e consiste na dosagem de metanefrinas e normetanefrinas séricas ou metanefrinas e normetanefrinas urinárias (24 horas). TC ou RM de adrenal indicada em pacientes com resultados bioquímicos alterados	A triagem deve começar aos 11 anos de idade	A triagem deve começar aos 11 anos de idade
Idade para início de triagem e manejo de hiperparatireoidismo	A triagem deve começar aos 16 anos de idade e consiste na dosagem sérica de cálcio total (corrigido) ou cálcio ionizado, +/- PTH intactado. Apenas as paratireoides visivelmente aumentadas devem ser ressecadas, com dosagem intraoperatória do PTH para documentar remoção completa. Se as quatro glândulas estiverem aumentadas, pode-se realizar: paratireoidectomia subtotal, deixando uma glândula <i>in situ</i> ou paratireoidectomia total com autoenxerto heterotópico	A triagem deve começar aos 11 anos de idade	Não recomendada a triagem

2 - DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Com a suspeita de câncer medular de tireoide, deve-se solicitar, além de calcitonina e CEA séricos, a ultrassonografia do pescoço, que é o primeiro exame radiológico a ser realizado. Tomografia ou ressonância de pescoço, além de tomografias de tórax e abdômen e cintilografia óssea, ficam reservadas para os casos suspeitos de doença localmente avançada e/ou com calcitonina > 500pg/ml. Valores de CEA > 30ng/ml são sugestivos de metástase linfonodal central e ipsilateral, enquanto valores > 100ng/ml são sugestivos de linfonodomegalia contralateral e/ou metástase a distância⁴.

Pacientes diagnosticados com CMT devem ser testados para mutações germinativas em *RET* e, se positivos, seguir investigação de feocromocitoma (metanefrinas séricas e urinárias) e ser encaminhados para avaliação familiar em serviço de oncogenética. Os casos negativos, devem ser testados para mutações somáticas (testagem tecidual).

O papel do PET/CT com FDG ainda é incerto no carcinoma medular da tireoide, com meta-análise demonstrando sensibilidade semelhante (aproximadamente 62%) e especificidade inferior a métodos convencionais (PET/CT 34,2% versus tomografias 67,1%)⁵. Cintilografia com octreotideo-99mTc ou PET/CT com análogo de somatostatina podem ser realizados para eventuais candidatos à terapia com radiofármacos (lutécio-177).

3 - TRATAMENTO

Doença locorregional

Por causa do alto risco de metástase linfonodal ao diagnóstico, o tratamento cirúrgico da doença localizada inclui, além da tireoidectomia total, a dissecação linfonodal do nível VI (compartimento central), sendo opcional apenas se calcitonina pré-operatória < 20pg/ml^{6,7}. O esvaziamento linfonodal lateral do pescoço é reservado para os casos com linfonodos clinicamente manifestos, calcitonina > 200pg/ml ou nos casos com múltiplas metástases linfonodais no compartimento central^{6,7}.

Radioterapia adjuvante é controversa, não havendo estudos randomizados⁸. No entanto, há dados retrospectivos demonstrando melhor controle locorregional nos pacientes com metástases linfonodais, doença extratireoidiana ou cirurgia não R0. A dose preconizada é de 60 Gy⁹. O seguimento dos casos operados envolve dosagem de calcitonina e CEA, além de exames de imagem periódicos.

Doença recidivada ou metastática

Pacientes apresentando doença recidivada locorregional ressecável devem ser tratados com resgate cirúrgico. Para casos irresssecáveis, radioterapia pode ser considerada. Pacientes metastáticos, com baixo volume de doença e oligossintomáticos podem ser apenas acompanhados sem tratamento específico, com imagens a cada seis meses³. Para as demais situações, inibidores multiquinases (TKIs) com atividade anti-RET, como vandetanibe¹⁰ e cabozantinibe¹¹, podem ser utilizados, independentemente do *status* de mutação do gene RET. Vandetanibe foi comparado a placebo em ensaio clínico de fase III e demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (30,5 *versus* 19,3 meses; HR: 0,46; 95% CI, 0,31-0,69; $p < 0,001$) e taxa de resposta (45% *versus* 13%), com resultados ainda melhores para a variante M918T¹⁰. Cabozantinibe também foi comparado a placebo em ensaio clínico de fase III e demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (11,2 *versus* 4,0 meses; HR = 0,28; IC de 95%: 0,19-0,40; $p < 0,001$) e taxa de resposta (28% *versus* 0%). Não houve ganho significativo de sobrevida global, exceto para os pacientes com variante M918T¹¹.

Inibidores seletivos do RET, como selpercatinibe e pralsetinibe, são extremamente ativos e já se encontram aprovados pelo FDA para uso em pacientes com mutação *RET*. No Brasil, apenas o selpercatinibe se encontra aprovado para uso pela Anvisa. LIBRETTO-531 é um estudo de fase 3 que randomizou 291 pacientes com CMT RET positivos entre dois braços de tratamento, selpercatinibe ou vandetanibe/cabozantinibe (à escolha do investigador). Selpercatinibe foi associado a maior sobrevida livre de progressão (mediana NA *versus* 16,8 meses; HR 0,28; $p < 0,0001$), maior taxa de resposta (69,4% *versus* 38,8%) e menor toxicidade (taxa de descontinuação da droga 4,7% *versus* 26,8%). O benefício foi observado em todos os subgrupos analisados sendo independente da variante do gene *RET* (M918T ou outra) (PMID: 37870969)¹². Pralsetinibe, por sua vez, demonstrou taxa de resposta de 65% em toda a população do estudo e 74% entre aqueles não tratados previamente com cabozantinibe ou vandetanibe. Resposta foi observada independentemente da alteração encontrada no gene RET¹³.

Outros inibidores multiquinases, como lenvatinibe, sunitinibe, sorafenibe, axitinibe e pazopanibe, já foram testados em estudos de fase II, obtendo taxa de resposta entre 6% e 35%¹⁴⁻¹⁷. Quimioterapia (combinações de quimioterapia com dacarbazina¹⁸, 5FU ou antraciclicos^{19,20}) apresenta resultados muito pobres, com taxas de resposta $< 10\%$ e sobrevida livre de progressões curtas.

Tabela 22. Estadiamento do CMT de acordo com a oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC)²¹

T	Tamanho do tumor primário		
Tx	Neoplasia primária não pode ser acessada		
T0	Sem evidência de tumor primário		
T1	Tumor ≤ 2cm, limitado à tireoide		
T1a	Tumor ≤ 1cm, limitado a tireoide		
T1b	Tumor > 1cm e ≤ 2cm, limitado à tireoide		
T2	Tumor > 2cm e < 4cm, limitado à tireoide		
T3	Tumor ≥ 4cm ou extensão extratireoidiana		
T3a	Tumor ≥ 4cm, limitado à tireoide		
T3b	Tumor de qualquer tamanho, com extensão extratireoidiana grosseira, invadindo apenas músculos infra-hioideos (esternotireoideo, tiro-hioideo ou homo-hioideo)		
T4	Doença avançada		
T4a	Moderadamente avançado: tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira para dentro, para os tecidos próximos do pescoço, incluindo tecido celular subcutâneo, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente		
T4b	Muito avançado: tumor de qualquer tamanho com extensão para a coluna ou para dentro de grandes vasos, extensão extratireoidiana com invasão de fáscia pré-vertebral ou encarceramento de carótida ou de veias mediastinais		
Linfonodo regional			
NX	Linfonodo regional não pode ser acessado		
N0	Sem evidências de metástase linfonodal		
N0a	Um ou mais citologias ou confirmações histológicas de nódulos lifonodais benignos		
N0b	Ausência de evidências clínicas ou radiológicas de metástase linfonodal locorregional		
N1	Metástase em linfonodos regionais		
N1a	Metástase para níveis VI ou VII (pré-traqueais, paratraqueais ou pré-laríngeos/Delphian ou mediastinal superior)		
N1b	Metástase para linfonodos unilaterais, bilaterais ou contralaterais nos níveis I, II, III, IV ou V ou metástases para linfonodos retrofaríngeos		
Estadiamento			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
IVA	T4a	Qualquer N	M0
	T1-T3	N1b	M0
IVB	T4	N0	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1



REFERÊNCIAS

1. Tsoi M, Alexandraki KI, Spei ME et al. Anti-Tumor activity and safety of multikinase inhibitors in advanced and/or metastatic thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res.* 2020 Jan;52(1):25-31.
2. Fussey JM, Vaidya B, Kim D et al. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Dec;91(6):697-707.
3. Wells Jr. SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.
4. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S et al. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg.* 2007 Mar;142(3):289-93.
5. Schütz F. Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J.* 2018 Jan;7(1):13-20.
6. Ahn SH, Chung EJ. Significance of neck dissection for the treatment of clinically-evident medullary thyroid carcinomas: A systematic review. *Auris Nasus Larynx.* 2019 Jun;46(3):417-423
7. Toledo SP, Lourenço DM, Santos MA et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (São Paulo).* 2009;64(7):699-706.
8. Jin M, Megwalu UC, Noel JE et al. External beam radiotherapy for medullary thyroid cancer following total or near-total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jan;164(1):97-103.
9. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2019 Jul;136:113-120.
10. Wells Jr AS, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41.
11. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology.* 2017;28:2813-2819.
12. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of selpercatinib in RET-Altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825-35.
13. Hu M, Subbiah V, Wirth LG et al. 1913O - Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer (RET+ MTC). *Annals of Oncology.* 2020;31(Suppl 4):S1026-S1033.
14. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME et al. A Phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Jan 1;22(1):44-53.
15. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2323-30.
16. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010 Nov 1;16(21):5260-8.
17. Ravaud A, Fouchardière C, Courbon F et al. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: The THYSU phase II trial. *J Clin Onc.* 2008;26:6058.
18. Wu LT, Averbush SD, Ball DW et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer.* 1994;73(2):432.
19. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;56(9):2155.
20. Porter AT, Ostrowski MJ et al. Medullary carcinoma of the thyroid treated by low-dose adriamycin. *Br J Clin Pract.* 1990;44(11):517.
21. Amin MB, Edge S, Greene F et al (editores). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8 ed. Chicago: AJCC; 2017.

Capítulo 13

Carcinoma anaplásico de tireoide

1 - INTRODUÇÃO

O carcinoma anaplásico de tireóide é um dos tumores sólidos mais agressivos do ser humano, apresentando letalidade próxima a 100%. Felizmente, é um tumor raro (1,5% a 3% dos casos de câncer de tireoide), e sua incidência vem diminuindo, provavelmente como consequência de um melhor tratamento dos carcinomas bem diferenciados de tireoide (CBDT). Acomete pacientes mais idosos em comparação àqueles com CBDT, com mediana de 70 anos, sendo cerca de três vezes mais comum em mulheres¹.

A apresentação clínica é geralmente em estágio avançado, com história de massa no pescoço com crescimento rápido e progressivo. Sintomas locais, como dispneia, rouquidão e disfagia, podem ser encontrados. Cerca de 15% a 50% dos pacientes se apresentam com metástases ao diagnóstico, sendo o pulmão o sítio mais comum. A sobrevida global mediana é três meses para doença metastática e oito meses para doença localizada. Sobrevida em um ano é de apenas 20%².

É um carcinoma indiferenciado, tendo origem no epitélio folicular da tireoide. Cerca de 20%-50% dos pacientes têm história prévia de CBDT, no entanto, diferente destes, o carcinoma anaplásico não tem avidéz por iodo. É morfológicamente heterogêneo e deve ser distinguido de outros tumores do pescoço, incluindo carcinoma escamoso da laringe, sarcomas e principalmente linfomas. Quanto ao perfil molecular, mutações em BRAF, fusões de NTRK e ALK são as mais relevantes, devendo ser sempre pesquisadas³⁻⁵.

PET-CT e ressonância de encéfalos são os exames mais adequados para estadiamento, para determinação de doença à distância⁶. Todos os carcinomas anaplásicos são considerados como EC IV (A, B ou C), sendo que, na oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), qualquer T é aceito para anaplásico. Na edição anterior, o tumor anaplásico era classificado apenas como T4 (a ou b) – tabela 23.

Tabela 23. Estadiamento carcinoma anaplásico de tireoide de acordo com a oitava edição do AJCC⁷

Tumor primário (T)	
Tx	Não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor 2cm ou menos na maior dimensão, limitado à tireoide
T1a	Tumor 1cm na maior dimensão, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1cm, mas 2cm na maior dimensão, limitado à tireoide
T2	Tumor > 2cm, mas 4cm na maior dimensão, limitado à tireoide
T3	Tumor > 4cm na maior dimensão, limitado à tireoide ou com extensão extratireoidiana grosseira, invadindo apenas músculos de correia (músculos esterno-hioides, esternotireoides ou omo-hioides)
T3a	Tumor > 4cm na maior dimensão, limitado à tireoide

Tumor primário (T)	
T3b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana grosseira, invadindo músculos da correia (músculos esterno-hioides, esternotireoides ou omo-hioides)
T4a	Tumor estende-se além da cápsula da tireoide e invade qualquer um dos seguintes: tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esôfago, nervo laríngeo recorrente
T4b	Tumor invade fáscia pré-cerebral ou envolve a artéria carótida ou vasos mediastinal de um tumor de qualquer tamanho

Linfonodos regionais (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Não há evidência de metástase do linfonodo locorregional
N1	Metástase do linfonodo regional
N1a	Metástase ao nível VI (pré-traqueal, paratraqueal e linfonodos pré-ilíquidos/delfianos) ou mediastino superior/superior
N1b	Metástase em outros compartimentos cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou retrofaringeal

Metástases a distância (M)	
M0	Sem metástase distante
M1	Metástase distante

Estadiamento agrupado			
Estádio	TNM		
IVA	T1-3a	N0	M0
IVB	T1-3a	N1	M0
	T3b	Qualquer N	M0
	T4	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

2 - TRATAMENTO

Doença localizada

Nos raros casos ressecáveis, a tireoidectomia total com esvaziamento cervical bilateral do pescoço deve ser realizada em pacientes M0. A ressecção extensa com laringectomia, esofagectomia e/ou ressecção de grandes vasos foi relacionada à alta mortalidade e morbidade pós-operatória, não havendo evidência de benefício em sobrevida. O prognóstico também não é afetado pela ressecção paliativa incompleta (R2) ou *debulking*, não sendo recomendada⁸.

A traqueostomia pode ser necessária para aliviar sintomas, mas o impacto da traqueostomia na qualidade de vida deve ser considerado, não devendo mais ser recomendada rotineiramente ao diagnóstico⁹.

Os casos operados devem receber radioterapia combinada à quimioterapia adjuvante, que classicamente é realizada com doxorubicina. Estudos retrospectivos demonstram maior sobrevida em pacientes tratados com trimodalidade em comparação àqueles tratados com estratégias menos agressivas⁹.

Para casos irresssecáveis, considerar radioterapia combinada à quimioterapia, seguida de ressecção do tumor se a doença se tornar ressecável.

Doença metastática

Até o momento, a quimioterapia citotóxica tem sido o tratamento primário para doença metastática, mas está associada a uma taxa de resposta muito baixa e toxicidade significativa¹⁰. Os regimes recomendados consistem em terapia de agente único com paclitaxel ou doxorubicina ou tratamentos combinados (por exemplo, carboplatina/paclitaxel, docetaxel/doxorubicina) administrados semanalmente ou a cada três a quatro semanas¹¹. Não há dados disponíveis para orientar as decisões sobre a terapia de segunda linha. Várias novas abordagens (terapia-alvo, imunoterapia) estão sendo estudadas, isoladamente ou em combinação, para melhorar as baixas taxas de resposta alcançadas com as estratégias atuais.

Lenvatinibe, um inibidor multiquinase, foi avaliado em estudo de fase II de braço único, em uma população de 51 pacientes com câncer de tireoide, dos quais 17 tinham carcinoma anaplásico. A sobrevida livre de progressão mediana nesses pacientes foi de 7,4 meses (IC95% 1,7-12,9), a sobrevida global, de 10,6 meses (IC95% 3,8-19,8), e a taxa de resposta objetiva, de 24%¹².

Mutações no gene BRAF são encontradas em 25% a 50% dos casos¹³. Estudo de fase II incluiu 16 pacientes com carcinoma anaplásico com mutação BRAF V600E positivos e avaliou a combinação de dabrafenibe com trametinibe. A taxa de resposta foi de 69%, sendo o tratamento bem tolerado¹⁴. Em maio de 2018, essa combinação recebeu aprovação do FDA para o tratamento de carcinoma anaplásico localmente avançado ou metastático com a mutação BRAF V600E. Outras mutações raras e aberrações genéticas também podem ser encontradas, como translocações do gene ALK com relatos de casos de resposta à terapia anti-ALK¹⁵.

Spartalizumab, um anti-PD-1, foi avaliado em estudo de fase II que incluiu 42 pacientes com carcinoma anaplásico de tireoide. A taxa de resposta foi 19% (três completas e cinco parciais), sendo maior conforme a expressão de PD-L1 (taxa de 0% nos pacientes PD-L1 negativos; 29% nos pacientes PD-L1 positivos; e 35% naqueles com PD-L1 > 50%). Respostas foram observadas tanto em pacientes BRAF positivos quanto negativos¹⁶.

REFERÊNCIAS

1. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol*. 2006 Apr;13(4):453-64.
2. Sherma SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-511.
3. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
4. Abe I, Lam AK. Anaplastic thyroid carcinoma: current issues in genomics and therapeutics. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(3):31.
5. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011:542358.
6. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18(7):713-9.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
8. Sugitani I, Onoda N, Ito KI et al. Management of anaplastic thyroid carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):18-27.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid. [Internet] Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf>.
10. Bible KC, Kebebew E, Brierley J et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
11. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56(9):2155-60.
12. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25.
13. Cabanillas ME, Zafereo M, Williams MD et al. Recent advances and emerging therapies in anaplastic thyroid carcinoma. *F1000Res*. 2018 Jan 18;7:F1000 Faculty Rev-87.
14. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13.
15. Godbert Y, Figueiredo BH, Bonichon F et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):e84-7.
16. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T et al. PD-1 Blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2620-67.

