

NÚMERO 016/2015

DATA: 21/08/2015

ASSUNTO: Tratamento dos Tumores Malignos da Laringe e da Hipofaringe

PALAVRAS-CHAVE: Laringe, hipofaringe, tumores Malignos

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento de Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte Norma:

NORMA

1. O tratamento dos tumores malignos da laringe e da hipofaringe deve basear-se:
 - a) Na avaliação clínica; e
 - b) No estadiamento segundo os critérios da *Classification of Malignant Tumours* (TNM) da *Union for International Cancer Control* (UICC) (Anexo I, Tabelas 1 e 2); e
 - c) Nas comorbilidades^{1,2,5}; e
 - d) No estado geral de cada doente^{1,2,5}.
2. O utente ou o seu representante legal deve ser informado e esclarecido quanto à necessidade de tratamento e das vantagens e riscos das diferentes alternativas terapêuticas, de modo a possibilitar uma decisão esclarecida.
3. O consentimento informado escrito obtido deve ser integrado no processo clínico do doente.
4. O tratamento destes tumores deve preferencialmente ser realizado em centros de tratamento especializados da rede de referência oncológica, onde existe uma consulta multidisciplinar de decisão terapêutica para a área do cancro da cabeça e do pescoço (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁶⁻¹¹.

5. O tratamento dos tumores malignos da laringe e da hipofaringe é selecionado:
- a) Na consulta multidisciplinar de decisão terapêutica com a participação de um ou mais médicos otorrinolaringologistas com experiência reconhecida em oncologia, um oncologista médico, e um radioncologista (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁶⁻¹¹;
 - b) Pode ainda ser solicitado, o apoio de outras valências designadamente a gastroenterologia, a pneumologia, a nutrição, a dor, a medicina física e reabilitação, a psicologia, a anatomia patológica, a estomatologia e a radiologia (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,2,5,7}.
6. O diagnóstico clínico deve ser sempre confirmado por biópsia efetuada no centro de tratamento especializado sob anestesia geral, (ou por revisão efetuada no centro de tratamento especializado de exame histológico efetuado no exterior) e, o seu resultado disponibilizado em oito dias úteis (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{1,6}.
7. Em casos selecionados e em doentes com contraindicações para cirurgia sob anestesia geral, a biópsia pode ser realizada sob anestesia local com apoio endoscópico.
8. No material de biópsia devem ser caracterizados: o tipo/subtipo histológico; a profundidade de invasão; o *grading*; a presença ou ausência de invasão perineural e vascular; e a permeação linfática sempre que o material de amostra o permitir^{3,7}.
9. A reunião multidisciplinar de decisão terapêutica deve realizar-se num prazo máximo de 8 dias úteis após a tomada de conhecimento do diagnóstico histológico (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{6,7}.
10. Estadiamento:
- a) Para efeitos de estadiamento, deve ser utilizada a classificação da "*American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual*" 7ª Edição (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{5,7}
 - b) São considerados requisitos essenciais para um correcto estadiamento os seguintes^{5,7}:
 - i. Resultado de biópsia confirmando malignidade;
 - ii. Observação e descrição da lesão por médico otorrinolaringologista com recurso a exames direto e/ou endoscópico;

- iii. Análises com relevo especial para as provas de função hepática e renal;
- iv. Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) da laringe/hipofaringe;
- v. Radiografia simples do tórax nos estádios precoces privilegiando-se a TC torácica para os estádios III e IV. Em casos selecionados e nestes estádios pode ser pedida uma tomografia por emissão de positrões (PET)³³⁻⁴²;
- vi. Endoscopia digestiva alta em todos os casos para despiste de lesões síncronas;
- vii. Os critérios de resposta seguem os parâmetros do RECIST em versão atual³².

11. Tratamento:

- a) O primeiro tratamento, no caso de ser cirúrgico, deve realizar-se até 15 dias após a decisão multidisciplinar, de acordo com o estipulado para o "tempo máximo de resposta garantida" (TMRG)⁶;
- b) Se o primeiro tratamento não for cirúrgico, devem em todo o caso ser observados os tempos de resposta considerados clinicamente adequados, de acordo com as capacidades da unidade de saúde e segundo o estado da arte (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)⁶.

12. Laringe (glote e supraglote):

- a) Carcinoma *in situ*:
 - i. 1ª Opção: cirurgia endoscópica ou radioterapia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,12-23};
- b) T1, T2 e T3 (sem limitação do movimento da corda vocal e, sem gânglios cervicais clínica e ou imagiologicamente suspeitos, N0) sem indicação para laringectomia total (LT):
 - i. 1ª Opção: cirurgia endoscópica ou aberta (laringectomia parcial (LP) ou radioterapia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,12-23}.
- c) T3 com indicação formal para laringectomia total (N0,N1):
 - i. 1ª Opção: radioquimioterapia (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24-25}; ou

- ii. 2ª Opção: cirurgia (Laringectomia total) em doentes sem comorbilidades impeditivas ou por opção do doente (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁷;
 - iii. 3ª Opção: radioterapia isolada para doentes com comorbilidades impeditivas de cirurgia ou por opção do doente (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24-25};
 - iv. 4ª Opção: quimioterapia neoadjuvante (indução) protocolo TPF (Anexo II) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação III) seguida de:
 - i. Radioterapia se resposta completa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24-25}; ou
 - ii. Radioquimioterapia se resposta parcial (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24-25}; ou
 - iii. Cirurgia se progressão de doença (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I).
- d) T3, N2-3:
- i. 1ª Opção: radioquimioterapia ou cirurgia (laringectomia total) como opções equivalentes (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,24-25};
 - ii. 2ª Opção: Quimioterapia de indução seguida de (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24-25}:
 - (i). Radioterapia se resposta completa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24-25}; ou
 - (ii). Radioquimioterapia se resposta parcial (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24-25}; ou
 - (iii). Cirurgia se progressão de doença (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁷.
- e) T4a, qualquer N:
- i. 1ª Opção: cirurgia (laringectomia total) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)⁷;
 - ii. 2ª Opção: radioquimioterapia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)^{7,24-25};
 - iii. 3ª Opção: quimioterapia de indução seguida de radioquimioterapia (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24-25}.

- (i). Radioterapia se resposta completa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24,25}; ou
 - (ii). Radioquimioterapia se resposta parcial (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24,25}; ou
 - (iii). Cirurgia se progressão de doença (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁷.
- iv. 4ª Opção: radioterapia isolada (por opção do doente ou em doentes sem indicação/condições para tratamento sistémico (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)^{7,24,25}.
- f) T4b, qualquer N:
- i. PS 0-1:
 - (i). 1ª Opção: radioquimioterapia (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24,25};
 - (ii). 2ª Opção: quimioterapia primária (indução) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb), seguida de radioterapia ou radioquimioterapia^{7,24,25}.
 - ii. PS 2: Radioterapia isolada⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - iii. PS 3: Tratamento paliativo podendo incluir cirurgia⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa).
- g) Qualquer T, qualquer N, M1:
- i. 1ª Opção: se PS 0-1 poliquimioterapia + cetuximab (EXTREME) (Anexo II) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,28-30};
 - ii. 2ª Opção: se PS 0-1 poliquimioterapia isolada (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)^{7,28-30};
 - iii. Se PS 2 Quimioterapia com agente único (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷;
 - iv. Se PS 3 Tratamento paliativo sintomático (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷;

- v. A cirurgia e/ou a radioterapia podem ser consideradas para o tratamento paliativo de sintomas (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷;
 - vi. Considerar a radioterapia loco regional, se houver resposta completa ao tratamento sistémico (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷.
- h) rT ou rN, M0:
- i. 1ª Opção: cirurgia de resgate⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - ii. 2ª Opção: radioterapia (se não tiver sido previamente utilizada) ou re-irradiação (quando possível)⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - iii. 3ª Opção: quimioterapia + cetuximab (EXTREME) (Anexo II) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,28-31}.
- i) O esvaziamento ganglionar deve ser efetuado:
- i. Tendo por base a localização tumoral e as vias de drenagem (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - ii. Deve ser indicada a separação dos gânglios de acordo com os níveis ganglionares cervicais e a sua clara identificação para fins de um estudo anatomopatológico adequado (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - iii. O relato anatomopatológico do (s) produto (s) de esvaziamento cervical deve fornecer informação(ões) acerca do(s): (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁷:
 - (i). Nº de gânglios dissecados;
 - (ii). Nº de gânglios positivos;
 - (iii). Níveis ganglionares correspondentes aos gânglios metastizados;
 - (iv). Presença de rotura e ou extensão extracapsular.

13. Hipofaringe:

a) Carcinoma *in situ*:

- i. 1ª Opção: cirurgia endoscópica ou radioterapia (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,12-23}.

- b) T1N0 e alguns T2N0 (pode ser considerado tratamento conservador) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,12-23}:
- i. 1ª Opção: radioterapia ou cirurgia (faringectomia parcial com esvaziamento ganglionar ipsi ou bilateral); ou
 - ii. Considerar as técnicas endoscópicas como alternativas equivalentes (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,12-23}.
- c) T2-T3 yN:
- i. 1ª Opção: radioquimioterapia ou cirurgia (faringolaringectomia total com esvaziamento ganglionar cervical) como alternativas equivalentes (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24,25};
 - ii. 2ª Opção: quimioterapia primária (indução) seguida de:
 - (i). Radioterapia, se resposta completa (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24,25}; ou
 - (ii). Radioquimioterapia, se resposta parcial (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb)^{7,24,25}; ou
 - (iii). Cirurgia se progressão de doença (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)⁷.
- d) T4a yN:
- i. 1ª Opção: cirurgia (laringectomia total) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)⁷;
 - ii. 2ª Opção: radioquimioterapia ou quimioterapia primária seguida de radioquimioterapia como modalidades terapêuticas alternativas equivalentes (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIb)^{7,24,25}
- e) T4b, qualquer N:
- i. PS 0-1:
 - (i). 1ª Opção: radioquimioterapia (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,24,25};

- (ii). 2ª Opção: quimioterapia primária (indução) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb) seguida de radioterapia ou radioquimioterapia^{7,24-25,64};
 - ii. PS 2: radioterapia isolada⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - iii. PS 3: tratamento paliativo⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa).
- f) Qualquer T, qualquer N, M1:
- i. 1ª Opção: se PS 0-1, quimioterapia + cetuximab (EXTREME) (Anexo II) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,28-30};
 - ii. 2ª Opção: se PS 0-1, quimioterapia isolada (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)^{7,28-30};
 - iii. 3ª opção: se PS 2, quimioterapia com agente único (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)⁷;
 - iv. 4ª opção: se PS 3, tratamento paliativo sintomático (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação II)⁷;
 - v. A cirurgia e/ou a radioterapia podem ser consideradas para o tratamento paliativo de sintomas (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷;
 - vi. Considerar a radioterapia loco regional, se houver resposta completa ao tratamento sistémico (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁷.
- g) rT ou rN, M0:
- i. 1ª Opção: cirurgia de resgate⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - ii. 2ª Opção: radioterapia (se não tiver sido previamente utilizada) ou re-irradiação (quando possível)⁷ (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);
 - iii. 3ª Opção: quimioterapia + cetuximab (EXTREME) (Anexo II) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{7,28-31}.
- h) Nos doentes submetidos a quimioterapia primária (indução) nos carcinomas da hipofaringe, a avaliação de resposta deve seguir os critérios RECIST (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)³²:
- i. Se resposta completa (RC) local e doença ganglionar estável (DE):

- (i). 1ª Opção: radioterapia;
- (ii). 2ª Opção: radioquimioterapia.
- ii. Se resposta parcial (RP) local e doença ganglionar estável (DE):
 - (i). 1ª Opção: radioquimioterapia;
 - (ii). 2ª Opção: cirurgia seguida de tratamento adjuvante.
- iii. Se Resposta < resposta parcial (RP):
 - (i). 1ª Opção: cirurgia seguida de tratamento adjuvante.

14. Seguimento:

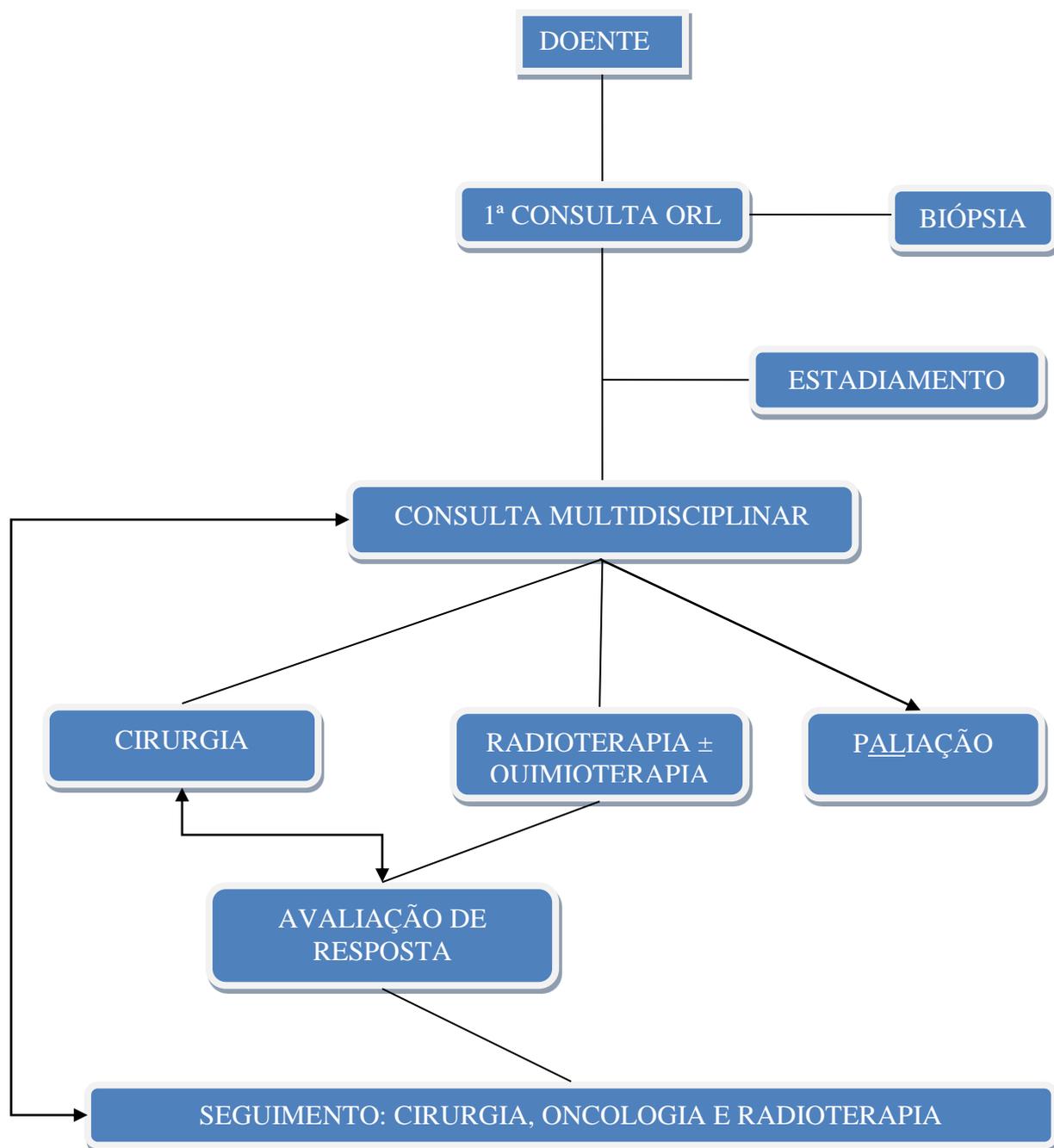
- a) Durante o seguimento (*follow-up*), as consultas devem ser programadas tendo em consideração (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)^{1,2,7}:
 - i. O risco de recidiva;
 - ii. As morbilidades associadas aos tratamentos;
 - iii. A probabilidade de aparecimento de segundos tumores;
 - iv. A possibilidade de acesso dos doentes aos locais de consulta; e
 - v. Os cuidados de natureza social e de apoio psicológico.
- b) As consultas devem ser efetuadas de acordo com os seguintes critérios (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)^{1,2,7}:
 - i. No 1º ano após tratamento: 1-3 meses;
 - ii. No 2º ano após tratamento: 2-4 meses;
 - iii. No 3º ano após tratamento: 3 - 6 meses;
 - iv. Entre o 4º e 5º, anos: 6 meses - 1 ano;
 - v. Após os 5 anos: a cada 12 meses.
- d) No atual estado da ciência, a tomografia por emissão de positrões (PET) pode ser considerada para o estadiamento inicial e/ou para detetar metástases à distancia (o seu papel na deteção das recidivas/persistências nos três primeiros meses após tratamento continua não validado, devido

à elevada taxa de resultados falso positivos), devendo ser apenas prescrita em casos específicos e devidamente justificados (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)^{7,37-42};

e) Após 3 meses do fim do tratamento, a PET pode ser indicada para detetar as recorrências/persistências loco regionais (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)^{7,41}.

15. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

17. O algoritmo clínico



18.

18.O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Tratamento dos Tumores Malignos da Laringe e Hipofaringe"				
Unidade:				
Data: ___/___/___		Equipa auditora:		
1: Consentimento Informado				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de consentimento informado escrito integrado no processo clínico				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Avaliação Clínica				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente com tumor da laringe e hipofaringe é baseado; na avaliação clínica; no estadiamento segundo os critérios da <i>Classification of Malignant Tumours</i> (TNM) da <i>Union for International Cancer Control</i> UICC; nas comorbilidades; e no estado geral do utente				
Existe evidência de no doente a tomografia por emissão de positrões (PET) pode ser considerada para o estadiamento inicial e/ou para detetar metástases à distancia (o seu papel na deteção das recidivas/persistências nos três primeiros meses após tratamento continua não validado, devido à elevada taxa de resultados falso positivos), sendo apenas prescrita em casos específicos e devidamente justificados				
Existe evidência de que o diagnóstico é sempre efetuado por biópsia sob anestesia geral efetuada no centro de tratamento especializado (ou por revisão efetuada no centro de tratamento especializado de exame histológico efetuado no exterior) e o seu resultado disponibilizado em oito dias úteis				
Existe evidência de no doente (caso selecionado) ou com contra-indicação para cirurgia sob anestesia geral, a biópsia pode ser realizada sob anestesia local com apoio endoscópico				
Existe evidência de que no material de biópsia são caracterizados: o tipo/subtipo histológico; a profundidade de invasão; o <i>grading</i> ; a presença ou ausência de invasão perineural e vascular; e a permeação linfática sempre que o material de amostra o permite				
Existe evidência de que a reunião multidisciplinar de decisão terapêutica é realizada no prazo máximo de 8 dias úteis após a tomada de conhecimento do diagnóstico histológico				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Estadiamento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente para efeitos de estadiamento é utilizada a classificação da <i>"American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual" 7a Edição</i>				
Existe evidência de que no doente são considerados requisitos essenciais para um correto estadiamento os seguintes: resultado de biópsia confirmando malignidade; observação e descrição da lesão por médico otorrinolaringologista com recurso a exames directo e/ou endoscópico; análises com relevo especial para as provas de função hepática e renal; tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética (RM) da laringe/hipofaringe; radiografia simples do tórax nos estádios precoces privilegiando-se a TC torácica para os estádios III e IV (em caso selecionado e nestes estádios pode				

ser pedida uma tomografia por emissão de positrões (PET); endoscopia digestiva alta em todos os casos para despiste de lesões síncronas; critérios de resposta seguem os parâmetros do RECIST em versão atual				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Tratamento				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o tratamento do doente é realizado, preferencialmente, em centro de tratamento especializado da rede de referência oncológica, onde existe consulta multidisciplinar de decisão terapêutica na área de cancro da cabeça e do pescoço				
Existe evidência de que o tratamento do cancro da laringe e hipofaringe é determinado em consulta multidisciplinar de decisão terapêutica, com a presença de um ou mais médicos otorrinolaringologistas com experiência reconhecida em oncologia, um médico oncologista e um médico radioncologista e quando solicitado com o apoio das valências de gastroenterologia, pneumologia, nutrição, dor, medicina física e reabilitação, psicologia, anatomia patológica, estomatologia e radiologia				
Existe evidência de que a reunião multidisciplinar de decisão terapêutica é realizada no prazo máximo de 8 dias úteis após a tomada de conhecimento do diagnóstico histológico				
Existe evidência de que no doente o primeiro tratamento, no caso de ser cirúrgico, realiza-se até 15 dias após a decisão multidisciplinar, de acordo com o estipulado para o tempo máximo de resposta garantida (TMRG)				
Existe evidência de que no doente, se o primeiro tratamento não é cirúrgico é observado o tempo de resposta considerados clinicamente adequado, de acordo com as capacidades da unidade de saúde e segundo o estado da arte				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Laringe (Glote e Supraglote)				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente com Carcinoma <i>in situ</i> , a 1ª opção é cirurgia endoscópica ou radioterapia				
Existe evidência de que no doente com T1, T2 e T3 (sem limitação do movimento da corda vocal e, sem gânglios cervicais clínica e ou imagiologicamente suspeitos, N0) sem indicação para laringectomia total (LT) a 1ª opção é cirurgia endoscópica ou aberta (laringectomia parcial - LP) ou radioterapia				
Existe evidência de que no doente com T3 com indicação formal para laringectomia total (N0,N1) a 1ª opção é radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T3 com indicação formal para laringectomia total (N0,N1), sem comorbilidades impeditivas ou por opção do doente a 2ª opção é cirurgia (laringectomia total)				
Existe evidência de que no doente com T3 com indicação formal para laringectomia total (N0,N1) e com comorbilidades impeditivas de cirurgia ou por opção do doente a 3ª opção é radioterapia isolada				
Existe evidência de que no doente com T3 com indicação formal para laringectomia total (N0,N1) a 4ª opção é quimioterapia neoadjuvante (indução) protocolo TPF nos termos da presente Norma (Anexo II) seguida de: radioterapia se resposta completa; ou radioquimioterapia se resposta parcial; ou cirurgia se progressão de doença				
Existe evidência de que no doente com T3, N2-3 a 1ª opção é				

radioquimioterapia ou cirurgia (laringectomia total) como opções equivalentes				
Existe evidência de que no doente com T3, N2-3 a 2ª opção é quimioterapia de indução seguida de : Radioterapia se resposta completa; ou radioquimioterapia se resposta parcial; ou cirurgia se progressão de doença				
Existe evidência de que no doente com T4a, qualquer N a 1ª opção: é cirurgia (laringectomia total)				
Existe evidência de que no doente com T4a, qualquer N a 2ª opção é radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T4a, qualquer N a 3ª opção é quimioterapia indução seguida de: radioterapia se resposta completa; radioquimioterapia se resposta parcial; cirurgia se progressão de doença				
Existe evidência de que no doente com T4a, qualquer N a 4ª opção é radioterapia isolada (por opção do doente ou doente sem indicação/condições para tratamento sistémico				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N e PS 0-1 a 1ª opção é radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N e PS 0-1 a 2ª opção é quimioterapia primária (indução), seguida de radioterapia ou radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N e PS 2 a opção é radioterapia isolada				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N e PS 3 a opção é tratamento paliativo				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1, se PS 0-1 a 1ª opção é poliquimioterapia + cetuximab (EXTREME) nos termos da presente Norma (Anexo II)				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 0-1 a 2ª opção é poliquimioterapia isolada				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 2 a opção é quimioterapia com agente único				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 3 a opção é tratamento paliativo sintomático				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 a cirurgia e/ou a radioterapia podem ser consideradas para o tratamento paliativo de sintomas				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 é considerada a radioterapia locoregional, se houver resposta completa ao tratamento sistémico				
Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 1ª opção é cirurgia de resgate				
Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 2ª opção é radioterapia (se não tiver sido previamente utilizada) ou re-irradiação (quando possível)				
Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 3ª opção é quimioterapia + cetuximab (EXTREME) nos termos da presente Norma (Anexo II)				
Existe evidência de que no doente o esvaziamento ganglionar é efetuado tendo por base a localização tumoral e as vias de drenagem				
Existe evidência de que no doente submetido a esvaziamento ganglionar é indicada a separação dos gânglios de acordo com os níveis ganglionares cervicais e a sua clara identificação para fins de um estudo anatomopatológico adequado				
Existe evidência de que no doente submetido a esvaziamento ganglionar é efetuado o relato anatomopatológico do(s) produto(s)				

de esvaziamento cervical com a seguinte informação: n.º de gânglios dissecados; n.º de gânglios positivos; níveis ganglionares correspondentes aos gânglios metastizados; presença de rotura e ou extensão extracapsular				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
6: Hipofaringe				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente com carcinoma <i>in situ</i> é a 1ª opção é cirurgia endoscópica ou radioterapia				
Existe evidência de que no doente com T1N0 e alguns T2N0 (pode ser considerado tratamento conservador) a 1ª opção é radioterapia ou cirurgia (faringectomia parcial com esvaziamento ganglionar ipsi ou bilateral; ou são consideradas como alternativa equivalente as técnicas endoscópicas				
Existe evidência de que no doente com T2-T3 yN a 1ª opção é radioquimioterapia ou cirurgia (faringolaringectomia total com esvaziamento ganglionar cervical) como alternativas equivalentes				
Existe evidência de que no doente com T2-T3 yN a 2ª opção é quimioterapia primária (indução) seguida de: radioterapia, se resposta completa; ou radioquimioterapia, se resposta parcial; ou cirurgia se progressão de doença				
Existe evidência de que no doente com T4a yN a 1ª opção é: cirurgia (laringectomia total)				
Existe evidência de que no doente com T4a yN a 2ª opção é: radioquimioterapia; ou quimioterapia primária seguida de radioquimioterapia como modalidades terapêuticas alternativas equivalentes				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N, se PS 0-1 a 1ª opção é: radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N, se PS 0-1 a 2ª opção é quimioterapia primária (indução), seguida de radioterapia ou radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente com T4b, qualquer N, se PS 2 a opção é radioterapia isolada				
Existe evidência de que no doente com T4b se PS 3 a opção é tratamento paliativo				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 0-1 a 1ª opção é quimioterapia + cetuximab (EXTREME) nos termos da presente Norma (Anexo II)				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 0-1 a 2ª opção é quimioterapia isolada				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 2, a 3ª opção é quimioterapia com agente único				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 se PS 3 a 4ª opção é tratamento paliativo sintomático				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 a cirurgia e/ou a radioterapia podem ser consideradas para o tratamento paliativo de sintomas				
Existe evidência de que no doente com qualquer T, qualquer N, M1 é considerada a radioterapia loco regional, se houver resposta completa ao tratamento sistémico				
Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 1ª opção é cirurgia de resgate				
Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 2ª opção é: radioterapia (se não tiver sido previamente utilizada); ou re-irradiação (quando possível)				

Existe evidência de que no doente com rT ou rN, M0 a 3ª opção é quimioterapia + cetuximab (EXTREME) nos termos da presente Norma (Anexo II)				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
A: Avaliação Hipofaringe				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente submetido a quimioterapia primária (indução) no carcinoma da hipofaringe, a avaliação de resposta segue seguir os critérios RECIST, se resposta completa (RC) local e doença ganglionar estável (DE) a 1ª opção é radioterapia				
Existe evidência de que no doente submetido a quimioterapia primária (indução) nos carcinomas da hipofaringe, a avaliação de resposta segue seguir os critérios RECIST, se resposta completa (RC) local e doença ganglionar estável (DE) a 2ª opção é radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente submetido a quimioterapia primária (indução) nos carcinomas da hipofaringe, a avaliação de resposta segue seguir os critérios RECIST, se resposta parcial (RP) local e doença ganglionar estável (DE) a 1ª opção é radioquimioterapia				
Existe evidência de que no doente submetido a quimioterapia primária (indução) nos carcinomas da hipofaringe, a avaliação de resposta segue seguir os critérios RECIST, se resposta parcial (RP) local e doença ganglionar estável (DE) a 2ª opção é cirurgia seguida de tratamento adjuvante				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
7: Seguimento (Laringe (Glote e Supraglote) e Hipofaringe				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no doente durante o seguimento (follow-up), as consultas são programadas tendo em consideração: o risco de recidiva; as morbilidades associadas aos tratamentos; a probabilidade de aparecimento de segundos tumores; a possibilidade de acesso dos doentes aos locais de consulta; e os cuidados de natureza social e de apoio psicológico				
Existe evidência de que no doente, as consultas são efetuadas de acordo com os seguintes critérios: no 1º ano após tratamento: 1-3 meses; no 2º ano após tratamento: 2-4 meses; no 3º ano após tratamento: 3 - 6 meses; entre o 4º e 5º anos: 6 meses - 1 ano; após os 5 anos: a cada 12 meses				
Existe evidência de que no doente a tomografia por emissão de positrões (PET) pode ser considerada para o estadiamento inicial e/ou para detetar metástases à distancia (o seu papel na deteção das recidivas/persistências nos três primeiros meses após tratamento continua não validado, devido à elevada taxa de resultados falso positivos), sendo apenas prescrita em casos específicos e devidamente justificados				
Existe evidência de que no doente após 3 meses do fim do tratamento, a tomografia por emissão de positrões (PET) pode ser indicada para detetar as recorrências/persistências loco regionais				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



EM DISCUSSÃO PÚBLICA

NORMA |

da Direção-Geral da Saúde

19.O conteúdo da presente norma, após discussão pública e análise dos comentários recebidos, poderá vir a ser alterado pelo Departamento da Qualidade na Saúde e pela posterior validação científica da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

20.A presente Norma é complementada com o seguinte texto de apoio que orienta e fundamenta a sua implementação.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. Esta norma destina-se aos casos de carcinomas pavimentosos epidermóides, pavimento-celulares da laringe e da hipofaringe. A sua utilização para outras variantes tumorais menos frequentes deve ser realizada com cautela e sempre justificada no processo clínico pelo médico assistente.
- B. Os tempos de resposta mencionados neste manuscrito estão de acordo com a legislação vigente dos “Tempos Máximos de Resposta Garantidos” publicados na Portaria 1529, Diário da República, 249 de Dezembro de 2008⁶.
- C. O estadiamento mencionado nesta norma é o da AJCC/UICC 7ª Edição referenciado⁵.
- D. HPV (*Human Papilloma Virus*): no atual estado do conhecimento científico, as estratégias terapêuticas não deverão ser baseadas no resultado da determinação/caracterização dos HPV⁶⁴.
- E. O diagnóstico em fase precoce da doença e o tratamento após um curto tempo de espera são variáveis importantes para um melhor prognóstico e menor morbidade (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)¹⁻⁴.
- F. A biópsia mesmo em lesões pequenas não deve ser considerada como modalidade terapêutica definitiva e implica sempre uma revisão cirúrgica. A cirurgia endoscópica deve ser encarada como conceito e não como “opção instrumental” para a excisão de lesões, sendo importante para a sua realização para além da experiência cirúrgica um serviço de anatomia patológica habilitado a interpretar as peças excisadas.
- G. As biópsias podem ou não ser realizadas no centro de referência mas, em casos pontuais, pode haver lugar à revisão de lâminas efetuada nesse centro (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I). Em casos selecionados e em doentes com contra-indicações para cirurgia sob anestesia geral, a biópsia pode ser realizada sob anestesia local com apoio endoscópico. No material de biópsia devem ser sistematicamente caracterizados o tipo/subtipo histológico, a profundidade de invasão, o *grading*, a presença ou ausência de invasão perineural e vascular e, a permeação linfática sempre que o material de amostra o permita^{3,7}.

H. Conceito de margem cirúrgica:

- 1) Margem livre ou negativa: distância igual ou superior a 5 mm entre o tumor e a margem de ressecção (Para tumores da glote deve ser respeitada uma distância igual ou superior a 1-2 mm);
- 2) Margem insuficiente: distância maior que 1 mm e inferior a 5 mm;
- 3) Margem com tumor ou positiva: tumor na margem cirúrgica, presença de carcinoma *in situ* na margem ou, margem igual ou inferior a 1 mm;
- 4) Nota do painel: em alguns casos, nomeadamente nos casos submetidos a cirurgia endoscópica, é importante a informação documentada do cirurgião sobre o estado macroscópico da margem de ressecção no intra-operatório. Caso o estudo da margem não possa ser realizado por artefacto de técnica (ex: laser) deve ser discutido em sede de consulta multidisciplinar a opção de vigilância (se for o caso), o eventual alargamento de margens, ou o tratamento complementar^{7,12-18}.

I. Importa ressaltar que:

- 1) Os tumores T3 volumosos que tenham efetuado previamente à decisão terapêutica, uma traqueotomia para apoio ventilatório, devem ser orientados inicialmente para cirurgia geralmente laringectomia total;
- 2) Variantes histológicas raras ou pouco frequentes às quais esta norma não se aplica devem ser igualmente orientados para cirurgia.

G. Poderão ser critérios de irressecabilidade cirúrgica os seguintes⁷:

- 1) Encarceramento da carótida pelo tumor em mais de 180 graus;
- 2) Envolvimento dos músculos pré-vertebrais.

H. São critérios para tratamento adjuvante com radioterapia os seguintes^{7,26,27}:

- 1) Margens de ressecção cirúrgica inferiores a 5 mm (para tumores da glote, margens de 1-2 mm podem ser consideradas adequadas);
- 2) Presença de metástases ganglionares;
- 3) pT4.

- I. São critérios de elegibilidade para radioquimioterapia adjuvante^{26,27}:
- 1) Presença de pelo menos 1 fator *major*: Ex: tumor na margem de ressecção ou extensão extracapsular em uma metástase ganglionar;
 - 2) Presença de fatores *minor*: doença ganglionar N2 ou N3, invasão vascular, invasão perineural, primários pT3 ou pT4;
 - 3) Nota do painel: a integração dos fatores *minor* no algoritmo de tratamento deve ser discutida em sede de consulta multidisciplinar.
- J. Quando indicado tratamento adjuvante este deverá ser iniciado num intervalo inferior a 6 semanas após a data da cirurgia, salvo quando houverem intercorrências clínicas que impeçam o seu início (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,26,27}.
- K. Sempre que a resolução destas intercorrências ultrapasse o tempo útil para tratamento complementar esse facto deve ser registado em sede de processo clínico e deve ser dado conhecimento à consulta de grupo.
- L. Determinados exames periódicos podem ser necessários (Endoscopia ORL, exames sob anestesia geral, TC, RM, PET – CT, entre outros), para controlo da resposta aos tratamentos, para monitorização da via aérea, etc. Exames de imagem podem igualmente ser solicitados de acordo com os sintomas e/ou sinais observados durante o período de seguimento. (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I) são fundamentados no processo clínico³²⁻⁴².
- M. As considerações sobre o tratamento sistémico estão contidas no Anexo II deste manuscrito.
- N. A radioterapia dos tumores de cabeça e pescoço deve obedecer ao estado da arte, às boas práticas e às recomendações constantes no Anexo III da presente Norma.

Fundamentação

- A. Existe evidência suficiente na literatura para afirmar que o tratamento deste tipo de doentes deve ser realizado em centros especializados cujo *input* de novos casos seja igual ou superior a 50 por ano, com a nota que este número está em constante atualização e deve ser revisto e continuamente atualizado de acordo com a literatura especializada recomendada⁶⁻⁹.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente norma deve ser contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente norma é da responsabilidade das Administrações Regionais de Saúde e, dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente norma nos Cuidados de Saúde Primários e nos Hospitais bem como a emissão de directrizes e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de Saúde (para a referenciação) e das direções clínicas dos Hospitais (para a implementação terapêutica).

Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração das propostas constantes da presente Norma foi efetuada por Eurico Monteiro, Eduardo M. C. Netto (coordenação científica), Pedro Montalvão, Margarida Ferreira, Maria Regina Silva, Marisa Lobão, José Dinis, e Dr^a Leila Khouri.
- C. Foi ouvido o Diretor do Programa Nacional para as Doenças Oncológicas.
- D. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- E. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente norma foi assegurada por Cristina Martins d'Árrábida.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Carlos Moreira.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
IMRT	Radioterapia por Intensidade Modulada do Feixe
PET	Tomografia por emissão de positrões
QRt	Quimioradioterapia
Qt	Quimioterapia
RMN	Ressonância magnética
Rt	Radioterapia
TAC	Tomografia computadorizada
TNM	Classification of Malignant Tumours
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

Referências Bibliográficas

1. De Vita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer. *Principles & Practice of Oncology*, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, et al. *Head and Neck Cancers*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2011; 9:596-650.
3. Barnes, L, Eveson, JW, Reichart, P, Sidransky, D. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, IARC Press, Lyon 2005.
4. Ferlay, J, Bray, F, Pisani, P, Parkin, DM. GLOBOCAN 2002: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase 2004; No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon.

5. Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th ed, Springer, New York, 2010.
6. Portaria 1529/2008 - Tempo Máximo de Resposta Garantido – Diário da República Portuguesa, 1ª Série, Nº 249, 26 de Dezembro de 2008, p9040-9044.
7. NCCN Guidelines www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf Acedido a 03 de Maio de 2015
8. Cheung MC, Koniaris LG, Perez EA, et al. *Impact of hospital volume on surgical outcome for head and neck cancer* Ann Surg Oncol. 2009 Apr;16(4):1001-9. doi: 10.1245/s10434-008-0191-9. Epub 2008 Nov 4.
9. Chen AY, Fedewa S, Pavluck A, et al. *Improved survival is associated with treatment at high-volume teaching facilities for patients with advanced stage laryngeal cancer*. Cancer. 2010 Oct 15;116(20):4744-52.
10. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. *Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer*. J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):156-64. Epub 2014 Dec 8.
11. Corry J, Peters LJ, Rischin D, *Impact of Center Size and Experience on Outcomes in Head and Neck Cancer*. J Clin Oncol. 2015 Jan 10; 33(2):138-140.
12. Sessions, DG, Lenox, J, Spector, GJ. *Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results*. Laryngoscope 2005; 115:1402.
13. Peretti, G, Piazza, C, Cattaneo, A, et al. *Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115:827.
14. Iro, H, Waldfahrer, F, Aaltendorf-Hofmann, A, et al. *Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124:1245.
15. Silver, CE, Beitler, JJ, Shaha, AR, et al. *Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266:1333.
16. Steiner, W. *Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas*. Am J Otolaryngol 1993; 14:116.
17. Ambrosch, P. *The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 15:82.
18. Ganly, I, Patel, SG, Matsuo, J, et al. *Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy*. Head Neck 2009; 31:338.
19. Mendenhall, WM, Amdur, RJ, Morris, CG, Hinerman, RW. *T1-T2n0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy*. J Clin Oncol 2001; 19:4029.

20. Sakata, K, Oouchi, A, Nagakura, H, et al. *Accelerated radiotherapy for T1,2 glottic carcinoma: analysis of results with KI-67 index*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:81.
21. Hinerman, RW, Mendenhall, WM, Amdur, RJ, et al. *Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection*. Head Neck 2002; 24:456.
22. Medini, E, Medini, A, Gapany, M, et al. *Radiation therapy in early carcinoma of the glottic larynx T1N0M0*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:1211.
23. Garden, AS, Forster, K, Wong, PF, et al. *Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment?*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:322.
24. Pignon J-P, Bourhis J, Domenge C, et al. on the behalf of of the MACH-NC Collaborative Group. *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data*. Lancet 2000;355:949-955.
25. Pignon J-P, Maître A, Maillard E, et al. *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiotherapy and Oncology 2009; 92:4-14.
26. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med 2004; 350:1945–1952.
27. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high- risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med 2004; 350;19:1937–1944.
28. Price KA, Cohen EE. *Current treatment options for metastatic head and neck cancer*. Curr Treat Options Oncol 2012;13:35-46.
29. Bonner JA¹, Harari PM, Giralt J, et al. *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
30. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. *Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer*. N Eng J Med 2008; 359:1116-1127.
31. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. *Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. Health Technol Assess 2009;13 (Suppl 3); 49-54.
32. Eisenhauer, EA, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009 Jan; 45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
33. Ong, TK, Kerawala, CJ, Martin, IC, Stafford, FW. *The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma*. J Craniomaxillofac Surg 1999; 27:339.

34. Keski-Santti, HT, Markkola, AT, Makitie, AA, et al. *CT of the chest and abdomen in patients with newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 2005; 27:909.* Loh, KS, Brown, DH, Baker, JT, et al. *A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. Head Neck 2005; 27:990.*
35. Tan, L, Greener, CC, Seikaly, H, et al. *Role of screening chest computed tomography in patients with advanced head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120:689.*
36. Brouwer, J, de Bree, R, Hoekstra, OS, et al. *Screening for Distant Metastases in Patients With Head and Neck Cancer: Is Chest Computed Tomography Sufficient?. Laryngoscope 2005; 115:1813.*
37. Brouwer, J, Senft, A, de Bree, R, et al. *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: Is there a role for (18) FDG-PET?. Oral Oncol 2006; 42:275.*
38. Ampil, FL, Wood, MJ, Chin, HW, et al. *Screening bone scintigraphy in the staging of locally advanced head and neck cancer. J Craniomaxillofac Surg 1995; 23:115.*
39. Kim, SY, Roh, JL, Yeo, NK, et al. *18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. Ann Oncol 2007; 18:1698.*
40. Teknos, TN, Rosenthal, EL, Lee, D, et al. *Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. Head Neck 2001; 23:1056.*
41. Basu, D, Siegel, BA, McDonald, DJ, Nussenbaum, B. *Detection of occult bone metastases from head and neck squamous cell carcinoma: impact of positron emission tomography computed tomography with fluorodeoxyglucose f 18. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133:801.*
42. de Bree, R, Deurloo, EE, Snow, GB, Leemans, CR. *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 2000; 110:397.*
43. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. *Intensity modulated radiation therapy; a clinical review. Br J Radiol.73:459-469, 2000.*
44. Butler EB, The BS, Grant, WH, et al. *Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radia Oncol Biol Phys. 45:21-32, 1999.*
45. Eisbruch A, Ship JA, Martel MK, et al. *Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation; techniques and early results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 36:469-480, 1996.*

46. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al. *Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal, and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 45:577-587, 1999.
47. Nutting C, A'Hern R, Rogers MS, et al. *First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005) [abstract]*. J Clin Oncol 2009; 27(Suppl 18):Abstract LBA6006.
48. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. Lancet Oncol 2011; 12:127-136.
49. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. Lancet 2006; 368:843-854.
50. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.
51. Trotti A, Fu K, Pajak T, et al. *Long term outcomes of RTOG 90-03: A comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma [Abstract]*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:S70-S71.
52. K. Ang, Q. Zhang, R. H. Wheeler, et al. *A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome*. Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 28, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2010: 5507.
53. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. *The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck*. Head Neck 2000; 22:317-322.
54. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel L. *Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 1172-1179.
55. Feldman, PS, Kaplan, MJ, Johns, ME, Cantrell, RW. *Fine needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Arch Otolaryngol 1983; 109:735.
56. Tandon, S, Shahab, R, Benton, JI, et al. *Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis*. Head Neck 2008; 30:1246.

57. Pisharodi, LR. *False-negative diagnosis in fine-needle aspiration of squamous-cell carcinoma of head and neck*. Diagn Cytopathol 1997; 17:70.
58. Rademaker, AW, Vonesh, EF, Logemann, JA, et al. *Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout*. Head Neck 2003; 25:1034.
59. Kendall, KA, McKenzie, SW, Leonard, RJ, Jones, CU. *Timing of swallowing events after single-modality treatment of head and neck carcinomas with radiotherapy*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109:767.
60. Eisbruch, A, Lyden, T, Bradford, CR, et al. *Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:23.
61. Vermorken JB¹, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. *Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer*. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
62. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, Tan M, Fasciano J, Sammartino DE, Posner MR; TAX 324 Study Group. *Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2011 Feb;12(2):153-9. Epub 2011 Jan 11.
63. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, Blot E, Rives M, Reyt E, Tourani JM, Geoffrois L, Peyrade F, Guichard F, Chevalier D, Babin E, Lang P, Janot F, Calais G, Garaud P, Bardet E. *Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study*. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):853-9. Epub 2013 Jan 22.
64. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. *Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v184-6.

Anexo I – Quadros e tabelas

Tabela 1 - Classificação TNM (*Classification of Malignant Tumours*)

Orofaringe

T1	≤2 cm
T2	>2 ≤ 4 cm
T3	>4 cm
T4a	Tumor invade a laringe, músculos extrínsecos da língua, pterigoideu medial, palato duro ou mandíbula
T4b	Tumor invade o músculo pterigoideu lateral, lâmina pterigoide, parede lateral da nasofaringe, base do crânio ou encarcera a artéria carótida.
N1	Homolateral único ≤3 cm
N2	(a) Homolateral único >3 a 6 cm (b) Homolaterais múltiplos ≤6 cm (c) Bilateral, controlateral ≤6 cm
N3	>6 cm

Fonte: UICC (*Union for International Cancer Control*). Disponível em <http://www.ecco-org.eu/About-Ecco/Members/UICC.aspx>

Tabela 2 - Agrupamento por Estádios

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

Fonte: UICC (*Union for International Cancer Control*). Disponível em <http://www.ecco-org.eu/About-Ecco/Members/UICC.aspx>

Anexo II: Considerações sobre o Tratamento Sistémico em Oncologia de Cabeça e Pescoço

1. Os sais de platina – com preferência para a cisplatina - deverão constituir a base da terapêutica citostática dos carcinomas pavimento celulares da cabeça e pescoço.
2. O anticorpo monoclonal anti EGFR pode constituir uma alternativa ou uma associação terapêutica a considerar.
3. As monitorizações clínicas e laboratoriais do utente devem ser efetuadas antes e depois da administração de cada ciclo de quimioterapia.
4. Na quimiorradioterapia simultânea a administração da quimioterapia deve preceder a radioterapia para obter o pretendido efeito radiosensibilizador.
5. É prevista a administração de 3 ciclos de quimioterapia intervalados de 3 semanas durante a radioterapia sendo a realização do 3º ciclo decidida consoante a toxicidade e o estado geral do utente.
6. Deve ser dada especial atenção à prevenção e controlo da emese, à manutenção de uma ingestão calórica e hidratação adequadas, à prevenção da neutropenia febril com a utilização dos fatores de crescimento hematopoiético durante a quimioterapia de indução e ao controlo da toxicidade cutâneo-mucosa na fase da quimiorradioterapia ou cetuximab-RT simultâneas.
7. Em pelo menos uma meta-análise, o benefício da adição de quimioterapia à radioterapia nos tratamentos concomitantes reduz-se com a idade a partir dos 65 anos e, após os 70 anos, as mortes por outras causas têm aumento significativo para requerer cautela na sua administração face ao pequeno benefício para este grupo etário^{7,24}.
8. Onde se lê PROTOCOLO TPF^{7,64} neo-adjuvante, entenda-se:
 - 1) DOCETAXEL 75 mg/m² d1 + CISPLATINA 75mg/m² d1 + 5 FLUORURACILO 750 mg/m²/dia em perfusão contínua de 5 dias:
 - a) 3 Ciclos de 3/3 semanas.
9. Onde se lê PROTOCOLO EXTREME^{29,64}, entenda-se:
 - 1) CETUXIMAB:
 - a) 1ª Semana (d1 do 1º ciclo de QT): CETUXIMAB 400mg/m² (dose de indução);
 - b) 2ª Semana e seguintes até progressão ou toxicidade inaceitável: CETUXIMAB 250mg/m² semanal.
 - 2) QUIMIOTERAPIA:
 - a) QUIMIOTERAPIA COM CISPLATINA: CISPLATINA 100mg/m² d1 + 5FLUORURACILO 1000mg/m²/dia em perfusão contínua de 4 dias; OU
 - b) QUIMIOTERAPIA COM CARBOPLATINA CARBOPLATINA AUC 5 d1 + 5FLUORURACILO 1000mg/m²/dia em perfusão contínua de 4 dias;
 - c) Total de 6 ciclos de 3/3 semanas, substituição de platinas permitida.

Anexo III: Considerações sobre a Radioterapia de Laringe e Hipofaringe

1. Existe alto nível de evidência para recomendar o uso de Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe (IMRT) no tratamento de cabeça e pescoço pela sua capacidade de reduzir a toxicidade dos tecidos sãos documentado pelo menos em um estudo multicêntrico prospectivo e randomizado fase III (PARSPORT - Nível de Evidência A Grau de Recomendação I)^{7,43,48}.
2. Admite-se o uso de 3D Conformacional em casos em que IMRT não esteja disponível ou nos utentes que não reúnam condições/indicações técnicas para realizar o planeamento com IMRT.
3. Os utentes devem ser submetidos a saneamento bucal idealmente antes da simulação.
4. Existe bastante evidência na literatura para encorajar o uso sistemático de máscara termoplástica com imobilização dos ombros.
5. Ressonância magnética pode ser realizada para auxílio na delimitação do tumor primário.
6. Sobre o uso de PET ou PET-TC no planeamento da radioterapia: não há, no momento, sólidas evidências na literatura para justificar sua integração na rotina de planeamentos, nem a forma mais otimizada de como fazê-la.
7. O tratamento deve ser realizado 1 ou 2 vezes por dia, 5-6 vezes por semana, em 6-7 semanas. Todos os alvos são tratados simultaneamente conforme a prescrição médica.
8. Tratamentos com fracionamento alterado (hiperfracionamento ou tratamento acelerado) têm benefício nos tumores de cabeça e pescoço (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{7,49-51}, entretanto o seu uso deve ser adaptado no algoritmo de cada instituição de forma a melhor integrá-lo com as demais modalidades, nomeadamente, quimioterapia.
9. Pausas no tratamento devem ser reportadas no processo clínico e/ou eletrónico do utente, bem como sua causa e duração.
10. Idealmente, as pausas não devem exceder 2 dias de tratamento de cada vez e 5 dias de tratamento no total da Radioterapia^{7,52}.
11. Pausas somente são permitidas por toxicidade severa (Graus 3-4) ou intercorrência clínica, e não por razões logísticas e sociais.
12. A devida compensação radiobiológica de uma interrupção não planeada deverá ser avaliada pelo médico assistente de radioncologia.
13. O moderno planeamento de Radioterapia deve conter adequado suporte de Física Médica em obediência às orientações internacionais da AIEA (Agência Internacional de Energia Atômica), EFOMP (*European Federation of Medical Physicists*), representada em Portugal pela Divisão de Física Médica da Sociedade Portuguesa de Física⁷.