



O câncer da laringe é uma doença de controle adequado em seus estádios iniciais, mas potencialmente letal quando diagnosticado tardiamente. Trataremos nesse pathway do tipo histológico mais comum, e que acomete cerca de 95% dos pacientes, o carcinoma escamoso ou espinocelular.

Os tumores glóticos são classificados e têm o seu estadiamento clínico definido pela posição do tumor primário e de seu impacto na mobilidade das pregas vocais. Seu crescimento se inicia na superfície mucosa e pode acometer as camadas musculares, espaços para-glótico e pré-epiglótico, músculos intrínsecos da laringe e por fim cartilagens e musculatura extrínseca da laringe, quando muitas vezes serão acompanhados de metástases ganglionares cervicais.

Concordamos com a posição da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

I. ASSISTENCIAL

1. AVALIAÇÃO INICIAL

1.1. Suspeita clínica de câncer de laringe por sinais e sintomas: o sintoma inicial é sempre rouquidão, muitas vezes acompanhado de pigarro, tosse e dor na garganta. A evolução da doença pode ser acompanhada de dificuldade e dor à deglutição, escarros hemoptóicos, falta de ar progressiva, otalgia, alteração da qualidade do sono e perda de peso. Os fatores de risco mais relatados são o tabagismo, com ocorrência em qualquer fase da vida do paciente, e o etilismo.

Na presença de rouquidão que persiste por mais do que três semanas deve-se proceder a investigação diagnóstica, incluindo a anamnese dirigida do desenvolvimento da rouquidão, uso profissional da voz ou abuso vocal, presença de doença do refluxo gastroesofágico, anemia perniciosa, exposição ambiental a inalantes químicos e histórico familiar para avaliação de fatores de risco.

Realizar exame físico completo, com atenção à palpação do pescoço na busca de linfonodomegalias, aumento de volume da cartilagem laríngea, ausência de crepitação crico-tireóidea e dor.

1.2. Laringoscopia deve ser realizado, com espelho e visão indireta, mas idealmente por meio de laringoscopia. A laringo-estroboscopia pode ser empregada em neoplasias iniciais, pois colabora no planejamento de cirurgias endoscópicas.

1.3. Exames laboratoriais, com objetivo de avaliar condições de saúde geral e para tratamento cirúrgico. Podemos incluir a pesquisa dos marcadores tumorais CEA, CA19-9, CA-125. Avaliação de especialistas podem ser necessárias frente a condições clínicas, faixa etária e fatores de risco anestésico.

1.4. Exames radiológicos: tomografia computadorizada (TC) de laringe e pescoço com contraste, TC de tórax. Para avaliação de invasão da cartilagem tireoide pode-se incluir Ressonância magnética (REMA) de pescoço com contraste. Deve incluir Endoscopia digestiva alta e Broncoscopia, pois os fatores de risco do câncer de laringe são comuns a outras neoplasias.

1.5. Realizar biópsia para confirmação diagnóstica, a qual pode ser realizada no sítio primário ou em metástase ganglionar cervical por punção biópsia aspirativa com agulha fina.

1.6. Teste de função pulmonar pode ser solicitado a pacientes candidatos a cirurgias parciais da laringe quando exibem evidente distúrbio respiratório ou têm história de longo tabagismo. Estes pacientes devem ser incluídos em programas de cessação de tabagismo.

1.7. Realizar avaliação odontológica

1.8. Realizar avaliação nutricional.

1.9. Avaliação pela equipe de fonoaudiologia para avaliação da voz e alinhar expectativa frente às alterações que surgirão decorrentes do tratamento proposto, incluir audiograma.

2. ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de laringe deve incluir: TC ou REMA de pescoço com contraste, TC de tórax sem contraste e PET-CT para pacientes com doença localmente avançada, candidatos a laringectomia total, candidatos a protocolos de preservação da laringe por radioterapia e quimioterapia, e na suspeita de foco secundário (segundo tumor sincrônico e/ou metástase a distância).

O estadiamento do câncer de laringe é estabelecido pela AJCC 8a edição, e pode ser encontrado no **apêndice A**.

3. TRATAMENTO

ESTADIAMENTO	TRATAMENTO DO PRIMÁRIO E PESÇOÇO
Carcinoma in Situ	Tabela 1
Passível de cirurgia conservadora da laringe (T1-T2,N0, e T3N0 selecionados)	Tabela 2
T3 passível de laringectomia total (N0-N1)	Tabela 3
T3 passível de laringectomia total (N2-N3)	Tabela 4
T4a, N0-3	Tabela 5
RESPOSTA QT INDUÇÃO	Tabela 6
Seguimento	Tabela 7

Tabela 1

Estadiamento	Tratamento do primário e do Pesçoço
Carcinoma <i>in situ</i>	Ressecção endoscópica (preferível) OU radioterapia

Tabela 2

Estadiamento	Tratamento do primário e do Pesçoço	Laudo anatomopatológico	Tratamento Adjuvante
Passível de cirurgia conservadora da laringe (T1-T2, N0 e T3N0 selecionados)	Radioterapia Isolada	Seguimento conforme tabela 7.	
	Laringectomia parcial OU Cirurgia endoscópica ou aberta Esvaziamento cervical (quando indicado)	Ausência de características patológicas adversas*	Seguimento conforme tabela 7.
		pN1 sem outros fatores de risco Ou Invasão angiolinfática Ou Invasão perineural Ou Margens exíguas	Radioterapia
		Margem cirúrgica positiva	Nova cirurgia para ampliação de margens OU RDT+ QT
		Extensão extra-nodal	RDT+ QT
		pN1 sem outros fatores de risco	Radioterapia

- *Margens cirúrgicas comprometidas ou exíguas, extensão extra-nodal, pT4, pN2, pN3, invasão perineural, invasão vascular, invasão angiolinfática, extensão subglótica
- Margens Exíguas: entre 1 e 4mm
- Quando indicado, o esvaziamento cervical deve incluir cadeias cervicais níveis II-IV e, mais raramente, nível VI
- Para pacientes que optem pela cirurgia, a avaliação pré-operatória da deglutição e da reserva pulmonar é fortemente recomendada
- A laringectomia total deve ser reservada para tumores T3 muito avançados, tumores T4a, casos com perda severa e irreversível da funcionalidade das pregas vocais pacientes considerados frágeis para receberem radioterapia.
- Recomendamos fortemente que todos os casos sejam discutidos em tumor board e que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.

Tabela 3

Estadiamento	Tratamento do primário e do Pescoço	Tratamento Adjuvante	
T3 com indicação (ou elegível) para Laringectomia total (N0-1)	RDT+ QT	Seguimento conforme tabela 7.	
	Laringectomia total, considerar esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral, em caso de extensão bilateral do tumor ou à supraglote. Considerar tireoidectomia em caso de extensão subglótica	pN0 e sem características patológicas adversas	Seguimento conforme tabela 7.
		pN1 sem outros fatores de risco Ou Invasão angiolinfática Ou Invasão perineural Ou Margens exíguas	Radioterapia
		Margem positiva	Nova cirurgia ou RDT+ QT
		Extensão extra-nodal	RDT +QT
	Quimioterapia indução	Avaliação de resposta conforme tabela 6.	

- Margens Exíguas: entre 1 e 4mm
- Para os esquemas de quimioterapia concomitante ou de indução, checar “apêndice B”
- Apesar do tratamento com RT+QT ter o potencial de preservar a funcionalidade da laringe, não houve ganho de controle local ou sobrevida global quando comparada a laringectomia total.
- Para pacientes que optem pela cirurgia, a avaliação pré-operatória da deglutição e da reserva pulmonar é fortemente recomendada
- A laringectomia total deve ser reservada para tumores T3 muito avançados, tumores T4a, casos com perda severa e irreversível da funcionalidade das pregas vocais em pacientes considerados frágeis para receberem radioterapia.
- Recomendamos fortemente que todos os casos sejam discutidos em tumor board e que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.

Tabela 4

Estadiamento	Tratamento do primário e do Pescoço	Tratamento Adjuvante	
T3 com indicação (ou elegível) para Laringectomia total (N2-3)	RDT + QT OU Radioterapia exclusiva (se o paciente não for candidato a terapia sistêmica)	Seguimento conforme tabela 7.	
	Laringectomia com tireoidectomia, esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral, incluir esvaziamento paratraqueal e do compartimento central	pN0 e sem características patológicas adversas	Seguimento conforme tabela 7
		pN1 sem outros caracteres de risco Ou Invasão angiolinfática Ou Invasão perineural Ou margens exíguas	Radioterapia
		Margem positiva	Nova Cirurgia Ou RDT+ QT
		Extensão extra-nodal	RDT +QT
	Quimioterapia indução	Avaliação de resposta conforme tabela 6.	

- Para os esquemas de quimioterapia concomitante ou de indução, checar “apêndice B”
- Apesar do tratamento com RT+QT ter o potencial de preservar a funcionalidade da laringe, não houve ganho de controle local ou sobrevida global quando comparada a laringectomia total.
- Para pacientes que optem pela cirurgia, a avaliação pré-operatória da deglutição e da reserva pulmonar é fortemente recomendada
- A laringectomia total deve ser reservada para tumores T3 muito avançados, tumores T4a, casos com perda severa e irreversível da funcionalidade das pregas vocais ou pacientes considerados frágeis para receberem radioterapia.
- Recomendamos fortemente que todos os casos sejam discutidos em tumor board e que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.

Tabela 5

Estadiamento	Tratamento do primário e do Pescoço	Fatores de risco	Tratamento Adjuvante
T4a, N0-3	Laringectomia total, incluir esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral e tireoidectomia, incluir esvaziamento do compartimento central especialmente em caso de extensão subglótica	Sem características patológicas adversas	Seguimento: vide tabela 7.
		pN1	Radioterapia no primário e em região cervical
		Margem positiva	Nova cirurgia Ou RDT + QT
		Extensão extra nodal	RDT + QT
T4a, selecionados ou pacientes que recusam laringectomia total	Quimioterapia de indução	Avaliação de resposta conforme tabela 6.	
	RDT + QT	Seguimento: vide tabela 7.	

- Para os esquemas de quimioterapia concomitante ou de indução, checar “apêndice B”
- Para tumores T4a, o tratamento padrão é laringectomia total e a avaliação pré-operatória da deglutição e da reserva pulmonar é fortemente recomendada
- Recomendamos que todos os casos sejam discutidos em tumor board e que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.

Tabela 6: Quimioterapia de indução

Avaliação de resposta*	Conduta		
Sítio primário com resposta completa	Radioterapia definitiva		
Sítio primário com resposta parcial	RDT Ou RDT + QT		
Sítio primário com resposta insuficiente ou progressão de doença	Laringectomia	Margens livres e ausência de invasão extra capsular linfonodal	Radioterapia
		Margens comprometidas ou linfonodo com invasão extra capsular	RDT + QT
	Doença linfonodal irressecável	RDT + QT	

*A avaliação de resposta deve ser realizado com tomografia e/ou ressonância de face e pescoço após 2 ou 3 ciclos de tratamento, recomendamos que análise seja feita por radiologista experiente e especializado em tumores cervicais.

- Quimioterapia de indução melhorou a taxa de recorrência local e a distancia, mas nunca comprovou ganho em sobrevida global, sendo restrita a pacientes com alto risco de recidiva a distancia.
- Pacientes que declinam cirurgia podem se beneficiar de radioterapia isolada ou RDT+ QT
- Para os esquemas de quimioterapia concomitante ou de indução, checar “apêndice B”
- Recomendamos fortemente que todos os casos sejam discutidos em tumor board e que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.
- Para os esquemas de quimioterapia concomitante, checar “apêndice B”
- Seguimento: conforme tabela 7.

Tabela 7: Seguimento

Exame físico e anamnese (incluindo exame completo de cabeça e pescoço; e exame com espelho e endoscopia por fibra óptica):

- **Ano 1:** a cada 1–3 meses
- **Ano 2:** a cada 2–6 meses
- **Anos 3 – 5:** a cada 4–8 meses
- Após 5 anos: a cada 12 meses

Pacientes que receberam radioterapia na base do crânio devem ser triados para pan hipopituitarismo

Pacientes que receberam radioterapia no pescoço devem ser triados para hipotireoidismo e monitorar surgimento de nódulos tireoidianos a cada 6- 12meses

Após 4 – 8 semanas	Conduta				
Reavaliação clínica	Doença residual ou progressiva	Avaliar extensão local e a distância	Definição em tumor board sobre resgate local com cirurgia ou RDT+QT <i>versus</i> terapia sistêmica		
	Resposta parcial ou completa	PET/CT com FDG em 12 semanas	Negativo	SEGUIMENTO a cada 3- 6 meses com tomografia de face e pescoço	
			Duvidoso	Repetir PET/CT com FDG em 3 a 6 meses	
			Positivo	Avaliar extensão local e a distância	Definição em tumor board sobre resgate local com cirurgia ou RDT+QT <i>versus</i> terapia sistêmica

- A avaliação da extensão local pode ser realizada com tomografia ou ressonância de face e pescoço.
- A avaliação de doença a distancia deve incluir tomografias de tórax, abdome e pelve com contraste ou PET/CT com FDG
- Pacientes que declinam cirurgia podem se beneficiar de radioterapia isolada, RDT+ QT
- Para os esquemas de quimioterapia concomitante, checar “apêndice B”
- Recomendamos fortemente que estudos clínicos sejam oferecidos a todos os pacientes.

APÊNDICE A – Estadiamento AJCC Oitava Edição

Tumor Primário (T)

TX – O tumor primário não pode ser avaliado

Tis – Carcinoma in situ

Glote

T1:

T1a – Tumor limitado a uma prega vocal

T1b – Tumor envolve ambas as pregas vocais

T2 – Tumor estende-se para supraglote e/ou subglote e/ou com mobilidade prejudicada da prega vocal

T3 – Tumor limitado à laringe, com fixação da prega vocal e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou do córtex interno da cartilagem tireoide

T4:

T4a – Doença local moderadamente avançada: tumor invade através do córtex externo da cartilagem tireoide e/ou invade tecidos além da laringe (por exemplo, traqueia, cartilagem cricoide, tecidos moles do pescoço incluindo músculos extrínsecos profundos da língua, músculos infrahióideos, tireoide ou esôfago)

T4b – Doença local muito avançada: tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais

Linfonodos Regionais (N)

Avaliação Clínica dos Linfonodos (cN)

NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Nenhuma metástase em linfonodos regionais

N1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, com 3 cm ou menos no maior diâmetro, **ENE(–)**

N2:

N2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N2b – Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N2c – Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N3:

N3a – Metástase em linfonodo maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N3b – Metástase em qualquer linfonodo com evidência clínica de **ENE(+)**

Avaliação Patológica dos linfonodos (pN)

NX – Linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Nenhuma metástase em linfonodos regionais

N1 – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, com 3 cm ou menos no maior diâmetro, **ENE(–)**

N2:

N2a – Metástase em um único linfonodo ipsilateral, 3 cm ou menos no maior diâmetro e **ENE(+)**; ou metástase em um único linfonodo ipsilateral, maior que 3 cm, mas não maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N2b – Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N2c – Metástases em linfonodo(s) bilateral(ais) ou contralateral(is), nenhum maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N3:

N3a – Metástase em um linfonodo maior que 6 cm no maior diâmetro e **ENE(–)**

N3b – Metástase em um único linfonodo ipsilateral maior que 3 cm no maior diâmetro e **ENE(+)**; ou múltiplos linfonodos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais com qualquer **ENE(+)**; ou um único linfonodo contralateral de qualquer tamanho e **ENE(+)**

Metástase à Distância (M)

M0 – Sem metástase à distância

M1 – Metástase à distância presente

Grupos Prognósticos por Estadiamento

Estágio 0 – Tis N0 M0

Estágio I – T1 N0 M0

Estágio II – T2 N0 M0

Estágio III –

T3 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N1 M0

Estágio IVA –

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N2 M0

T4a N0, N1 ou N2 M0

Estágio IVB –

Qualquer T N3 M0

T4b Qualquer N M0

Estágio IVC –

Qualquer T Qualquer N M1

APÊNDICE B – Esquemas de quimioterapia

1. Quimioterapia concomitante a radioterapia

1.1 Pacientes elegíveis a cisplatina

- Cisplatina 40mg/m² semanal durante a radioterapia*
- Cisplatina 100mg/m² a cada 3 semanas

1.2 Pacientes inelegíveis a cisplatina**

- Cetuximabe semanal (400mg/m² dose de ataque, 250mg/m² semanal
- Carboplatina AUC 1.5 + Paclitaxel 45mg/m² semanal

2. Quimioterapia de indução***:

- TPF (Docetaxel 75mg/m² D1, Cisplatina 75mg/m² D1, 5-fluoracil infusional 750mg/m² D1-5 a cada 3 semanas)
- TP (Paclitaxel ou Docetaxel + carboplatina)

* Apesar dos melhores estudos para cisplatina semanal serem em RDT+QT adjuvante, acreditamos na menor toxicidade deste esquema, sendo a nossa preferência mesmo para tratamento definitivo.

**Pacientes inelegíveis a platina:

- Contra - indicação absoluta: CLCr < 40 Mg/ML.
- Contra - indicação relativa: CLCr entre 40- 60Mg/ML, maiores de 70 anos, neuropatia e perda auditiva

*** Frente a grande toxicidade do esquema TPF e ausência de grandes estudos comparativos de fase III, muitos dos nossos especialistas preferem esquema TP

II. GLOSSÁRIO

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

TC: Tomografia Computadorizada

RM: Ressonância Magnética

HIAE: Hospital Israelita Albert Einstein

QT: Quimioterapia

RDT: Radioterapia

RDT+QT: Radioterapia concomitante a quimioterapia

IMRT: intensity - modulated radiation therapy

TML: laser microcirúrgico transoral

EEC ou ENE: extravasamento extra capsular

III. Referências

- [1]. Matos et. al. Consenso Latino-Americano sobre o Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço. JCO Glob Oncol 10, e2300343(2024). DOI: 10.1200/GO.23.00343
- [2]. Arens C. Transoral treatment strategies for head and neck tumors. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2012;11:Doc05. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320057>.
- [3]. Weinstein GS, O'Malley BW, Jr., Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. Laryngoscope 2012;122:1701-1707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752997>.
- [4]. Li RJ, Richmon JD. Transoral endoscopic surgery: new surgical techniques for oropharyngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am 2012;45:823-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22793855>.
- [5]. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:536-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490577>.
- [6]. Bernier J, Dommegge 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128894>.
- [7]. 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;350:1937-1944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128893>.
- [8]. Iovoli AJ, Turecki L, Qiu ML, et al. Severe oral mucositis after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. JAMA Netw Open 2023;6:e2337265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37819659>
- [9]. Rodel RM, Steiner W, Muller RM, et al. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. Head Neck 2009;31:583-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132720>
- [10]. Zouhair A, Azria D, Coucke P, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. Strahlenther Onkol 2004;180:84-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14762660>

- [11]. 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;266:1333-1352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597837>
- [12]. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD002027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503538>
- [13]. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol* 2017;42:629-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863075>
- [14]. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Lasers Med Sci* 2017;32:461-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27966051>
- [15]. Fang R, Peng L, Chen L, et al. The survival benefit of lymph node dissection in resected T1-2, cN0 supraglottic cancer: a population-based propensity score matching analysis. *Head Neck* 2021;43:1300-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33372331>
- [16]. Semrau S, Schmidt D, Lell M, et al. Results of chemoselection with short induction chemotherapy followed by chemoradiation or surgery in the treatment of functionally inoperable carcinomas of the pharynx and larynx. *Oral Oncol* 2013;49:454-460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321550>
- [17]. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, et al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2017;123:600-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727461>
- [18]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers Version 4.2024 — May 1, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines>
- [19]. 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; 156:281.
- [20]. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355:949.
- [21]. Pignon JP, le 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. *Radiother Oncol* 2009; 92:4.
- [22]. Michal SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Multi-agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell cancer in the elderly. *Head Neck* 2012; 34:1147.
- [23]. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1685.
- [24]. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:1592.
- [25]. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:845.
- [26]. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:257.
- [27]. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:216.
- [28]. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2735.
- [29]. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017; 28:2206
- [30]. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:3077.
- [31]. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8636.
- [32]. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. 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; 12:153.
- [33]. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695.
- [34]. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:S112.
- [35]. Sharma A, Kumar M, Bhasker S, et al. An open-label, noninferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial). *J Clin Oncol* 2022; 40: 16S.

[36]. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349:2091.

[37]. Haddad R, Sonis S, Posner M, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. Cancer 2009; 115:4514.

[38].Sun L, Candelieri-Surette D, Anglin-Foote T, et al. Cetuximab-Based vs Carboplatin-Based Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022; 148:1022.

[39]. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. J Clin Oncol 2021; 39:38.

[40].Lee SC, Shores CG, Weissler MC. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 16:13

Código CPTW487.1	Elaborador: Fabio Pupo Ceccon Leonardo Haddad Diogo Raphael Garcia	Revisor: Fernando Ramos de Mattos	Aprovador: Andrea Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 02/12/2025	Data de Aprovação: 12/12/2025
----------------------------	--	--	---	--	---