

Exclusão do Procedimento 0304050164 -
Quimioterapia Adjuvante do Carcinoma
Epidermoide de cabeça e pescoço
da Tabela do SUS

Nº 158
Maio/2015



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

DEMANDANTE

Secretaria de Atenção à Saúde /SAS/MS

APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso ou exclusão de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

DOENÇA

O carcinoma epidermoide, também denominado escamocelular ou espinocelular, é o tipo histológico mais comum de câncer de cabeça e pescoço e inclui variantes queratinizantes (carcinomas bem diferenciados) e não queratinizantes, estas por vezes distinguíveis apenas por exame imuno-histoquímico de outras neoplasias malignas que podem acometer de modo primário ou secundário as estruturas da região: adenocarcinoma, melanoma, linfoma e sarcoma.

Os tumores que acometem com maior frequência a cavidade nasal e seios paranasais são o esteseuroblastoma (47%), adenocarcinoma (24%) e carcinoma indiferenciado (22%) e apresentam um prognóstico ruim mesmo com os melhores tratamentos disponíveis (ressecção cirúrgica por via endoscópica ou cranofacial, seguida por irradiação isolada ou radioquimioterapia pós-operatória)[1,2].

TRATAMENTO

As principais modalidades terapêuticas para o CECP são a cirurgia e a radioterapia, visando à erradicação da doença no sítio primário e na rede de drenagem linfática próxima ao tumor. A cirurgia tem a vantagem de permitir o estadiamento patológico do pescoço, evitando o tratamento com radiação quando desnecessário e indicando os casos em que a terapia adjuvante deve ser empregada.

A radioterapia confere chance de controle locorregional do CECP. O principal desafio para esse tratamento é a necessidade de aplicação de doses de radiação relativamente altas em tumores (ou áreas de risco) de localizações muito próximas a estruturas críticas, como a base do crânio, medula espinhal, tronco cerebral e aparato óptico. O planejamento ou a técnica de radioterapia utilizados podem impactar na qualidade de vida, dado o potencial de lesão de estruturas responsáveis pela produção de saliva, paladar, função oral, audição, fala e deglutição.

As orientações a seguir aplicam-se ao tratamento do CECP que acomete a cavidade oral, orofaringe, laringe, hipofaringe e nasofaringe.

Doença localizada (estágio I ou II)

Conduta terapêutica do tumor primário [3,4-9]:

a) CECP de cavidade oral: recomenda-se a ressecção cirúrgica da região acometida com margem de segurança de pelo menos 1 cm.

b) CECP de orofaringe: recomenda-se cirurgia ou radioterapia (radioterapia externa ou braquiterapia), pois o controle locorregional da doença é similar. Enfatiza-se que tal informação é baseada apenas em estudos retrospectivos, pois não há estudos comparativos randomizados entre cirurgia e radioterapia nesta indicação, sendo importante considerar em cada caso as sequelas prováveis do tratamento.

c) CECP de nasofaringe: a irradiação do sítio primário e drenagem linfática é o tratamento de eleição, sendo a cirurgia empregada excepcionalmente para remover doença residual.

d) CECP de hipofaringe: a irradiação do sítio primário e drenagem linfática é o tratamento de eleição, sendo a cirurgia empregada excepcionalmente para remover doença residual.

e) CECP de laringe: recomenda-se a irradiação do sítio primário para preservação do órgão, nos doentes em estágio I ou no estágio II não elegíveis para procedimento cirúrgico, ou a cirurgia. A ressecção pode ser conservadora (cordectomia, laringectomia frontal, laringectomia lateral, laringectomia frontolateral, epiglottectomia e laringectomia parcial supraglótica) ou radical (laringectomia supracróide com crico-hioide-epiglotepeixia, laringectomia quase total e laringectomia total), segundo apresentação clínica do tumor, condições clínicas e preferência do doente. Nos casos de tumor da glote e supraglote, pode ser indicada a ressecção endoscópica por laser de CO₂.

f) Recomenda-se o uso de quimioterapia sensibilizante sempre que indicada irradiação, tanto no pós-operatório ou como no tratamento definitivo do CECP.

Doença avançada (estágio III ou IV)

O tratamento do câncer de cavidade oral é geralmente cirúrgico, seguido ou não por radioterapia adjuvante, enquanto o câncer de orofaringe, mais propenso a ser avançado no momento do diagnóstico, em geral é tratado por irradiação isolada ou radioquimioterapia. A cirurgia para o câncer da cavidade oral pode ser desfigurante, mas tanto a cirurgia quanto a radioterapia podem resultar em comprometimento funcional significativo, com prejuízo da capacidade para comer, beber e conversar.

A radioquimioterapia é o tratamento recomendável para CECP de nasofaringe, com irradiação do sítio primário e drenagem linfática.

A cirurgia é a modalidade de tratamento principal para doentes com câncer de hipofaringe (laringectomia total com faringectomia parcial ou faringolaringectomia) e laringe (laringectomia quase total ou laringectomia total), mas cirurgias com preservação do órgão da fonação podem ser oferecidas ao doente, desde que ele conte com acompanhamento multiprofissional.

A quimioterapia prévia não é recomendada como tratamento inicial padrão para a maioria dos doentes com CECP avançado, pois sua morbidade é elevada e não está associada a benefício clínico inequívoco em termos de melhora estatisticamente significativa na sobrevida global, recidiva locorregional ou na sobrevida livre de doença[10,11].

A quimioterapia prévia pode ser considerada nas seguintes situações[12-16]:

a) nos casos de câncer de laringe ou de hipofaringe, na intenção de preservação de órgão em pacientes que de outra forma seriam candidatos a laringectomia total, sem invasão extensa da cartilagem laríngea, quando o doente for considerado inapto para radioquimioterapia ou se o tratamento combinado não for imediatamente disponível;

b) nos casos de câncer de cavidade oral ou de orofaringe, na intenção de preservação de órgão, em pacientes que de outra forma seriam candidatos a cirurgia radical ou radioquimioterapia ou quando a radioterapia não for imediatamente disponível;

c) nos casos de câncer de nasofaringe, em que o tratamento está associado a redução do risco de metástase à distância e ganho de sobrevida, apesar de não reduzir a taxa de recidiva local.

Quando for indicada a quimioterapia prévia, a escolha do esquema terapêutico deve observar o protocolo local multiprofissional de preservação de órgão, visto que as falhas de tratamento requerem quase sempre resgate cirúrgico oportuno.

A quimioterapia prévia deve empregar esquema quimioterápico baseado em platina (cisplatina ou carboplatina), contendo duas ou três medicamentos (com ácido folínico, bleomicina, capecitabina, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, fluoruracil, gencitabina, metotrexate, paclitaxel, vincristina ou vinorelbina), por 3-4 ciclos, sendo seguida por radioterapia isolada ou radioquimioterapia no doente responsivo ao tratamento sistêmico[10,14,17,20-23].

A quimioterapia adjuvante não é recomendada após tratamento locorregional definitivo com cirurgia ou radioquimioterapia, pois a despeito de sua morbidade não reduz a chance de recidiva a distância ou morte pela doença[13,14,104,24,25].

Relativamente ao carcinoma de nasofaringe, a radioterapia é a principal modalidade terapêutica para o carcinoma da nasofaringe, que historicamente resulta no controle da doença para 50%-70% dos casos [26].

O uso de quimioterapia radiosensibilizante se comparado à radioterapia isolada resulta em maior controle locorregional, com impacto controverso para a sobrevida global. Meta-análises não identificaram, porém, benefício em termos de redução do risco de recorrência à distância ou morte com a radioquimioterapia [26-28].

A quimioterapia prévia à radioquimioterapia no carcinoma de nasofaringe empregando esquemas baseados em platina está associada com um ganho absoluto de 5% na sobrevida global em 3 anos [13, 27]. Tal benefício parece ser restrito ao tratamento com esquemas contendo taxanos [29], visto que houve redução do risco de recidiva, mas não de morte, quando analisados os estudos que empregaram apenas cisplatina e fluoruracil [30].

A quimioterapia adjuvante à radioquimioterapia não confere benefícios clínicos relevantes e não deve ser indicada para doentes com carcinoma de nasofaringe [13,31,32].

A ressecção cirúrgica seguida ou não de irradiação é a modalidade terapêutica de escolha para a recidiva locorregional do CECP de nasofaringe, estando associada a taxa de sobrevida em 5 anos de 51% [33].

Com isto, solicita-se a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS quanto à exclusão do procedimento 0304050164 - quimioterapia do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, conforme a Consulta Pública SAS no 23, de 02/12/2014, com vistas à publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço em sua versão final.

DELIBERAÇÃO FINAL

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 34ª reunião do plenário, realizada nos dias 1/4 e 2/4/2015, recomendaram a exclusão do procedimento 0304050164 - quimioterapia adjuvante do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 115/2015.

DECISÃO

PORTARIA Nº 20, DE 27 DE MAIO DE 2015

Torna pública a decisão de excluir a quimioterapia adjuvante do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço da Tabela do SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluída a quimioterapia adjuvante do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço da Tabela do SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Secretário

Publicado no DOU nº 100, página 30, no dia 28 de maio de 2015.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012; 147(1):7-14.
- [2] Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2011; 1(4):255-61.
- [3] Stoker SD, van Diessen JN, de Boer JP, Karakullukcu B, Leemans CR, Tan IB. Current treatment options for local residual nasopharyngeal carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2013; 14(4):475-91.
- [4] Chan JY, Wei WI. Current management strategy of hypopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*, 2013; 40(1):2-6.
- [5] Shang J, Gu J, Han Q, Xu Y, Yu X, Wang K. Chemoradiotherapy is superior to radiotherapy alone after surgery in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2014; 7(9):2478-87.
- [6] O'Hara J, Markey A, Homer JJ. Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumour stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: systematic review of local control outcomes. *J Laryngol Otol*, 2013; 127(8):732-8.
- [7] Pham TA, De Freitas R, Sigston E, Vallance N. Factors leading to the use of alternate treatment modalities following transoral laser excision of T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg*, 2012; 82(10):720-3.
- [8] Monroe MM, Gross ND. Evidence-based practice: management of the clinical node-negative neck in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*, 2012; 45(5):1181-93.
- [9] INCA. Conduitas do INCA/MS: carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerologia*, 2001; 47(4):361-76.
- [10] Chen H, Zhou L, Chen D, Luo J. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy with platinum-based regimen for patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *Ann Saudi Med*, 2011; 31(5):502-12.
- [11] Su YX, Zheng JW, Zheng GS, Liao GQ, Zhang ZY. Neoadjuvant chemotherapy of cisplatin and fluorouracil regimen in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2008; 121(19):1939-44.
- [12] Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. 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; 88(13):890-9.



[13] OuYang PY, Xie C, Mao YP, Zhang Y, Liang XX, Su Z, et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Ann Oncol*, 2013; 24(8):2136-46.

[14] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe 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(9208):949-55.

[15] Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer*, 2000; 83(12):1594-8.

[16] Ma J, Liu Y, Yang X, Zhang CP, Zhang ZY, Zhong LP. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2013; 11:67.

[17] Gupta S, Khan H, Barik S, Negi MP. Clinical benefits of concurrent capecitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil in locally advanced squamous cell head and neck cancer. *Drug Discov Ther*, 2013; 7(1):36-42.

[18] Chen H, Zhou L, Chen D, Luo J. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy with platinum-based regimen for patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: an evidence-based meta-analysis. *Ann Saudi Med*, 2011; 31(5):502-12.

[19] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe 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(9208):949-55.

[20] Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 1995; 71(1):83-91.

[21] Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; (4):CD006386.

[22] Prevost A, Merol JC, Aime P, Moutel K, Roger-Liautaud F, Nasca S, et al. A randomized trial between two neoadjuvant chemotherapy protocols: CDDP + 5-FU versus CDDP + VP16 in advanced cancer of the head and neck. *Oncol Rep*, 2005; 14(3):771-6.

[23] Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96(22):1714-7.

[24] Liang Z, Zhu X, Li L, Qu S, Liang X, Liang Z, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy alone for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective controlled study. *Curr Oncol*, 2014; 21(3):e408-17.

[25] Chen YP, Wang ZX, Chen L, Liu X, Tang LL, Mao YP, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2014.

[26] Chua DT, Sham JS, Wei WI, Ho WK, Au GK. The predictive value of the



1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2001; 92(11):2845-55.

[27] Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman BJ. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 2004; 22(22):4604-12.

[28] Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64(1):47-56.

[29] Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, Mo F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(2):242-9.

[30] Liang ZG, Zhu XD, Tan AH, Jiang YM, Qu S, Su F, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of 1,096 patients from 11 randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013; 14(1):515-21.

[31] Perri F, Della Vittoria Scarpati G, Buonerba C, Di Lorenzo G, Longo F, Muto P, et al. Combined chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas. *World J Clin Oncol*, 2013; 4(2):47-51.

[32] Chen L, Hu CS, Chen XZ, Hu GQ, Cheng ZB, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13(2):163-71.

[33] Na'ara S, Amit M, Billan S, Cohen JT, Gil Z. Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2014; 21(9):3056-62.