

Revisão

# Avaliação do Tratamento e Resultados do Câncer de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço: Nivolumabe em Baixa Dose no Tratamento Paliativo, Uma Revisão da Literatura

Julia Pastorello <sup>1</sup>, Emanuela Lando <sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Oncologia Médica, Hospital de Clínicas de Passo Fundo – HCPF, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Residente de Oncologia Médica, Hospital de Amor – HA, Barretos, São Paulo, SP, Brasil.

\* Correspondência: manu.lando@hotmail.com.

**Resumo:** O tratamento quimioterápico baseado em Taxol, paclitaxel, é amplamente utilizado no tratamento de condições neoplásicas na região de cabeça e pescoço. No entanto, nas últimas décadas, a imunoterapia revolucionou o contexto dos tratamentos oncológicos. O agente anti-PDL1, Nivolumabe, tem demonstrado grande valor no tratamento de tumores sólidos. Através do método de revisão, este estudo visa sintetizar e analisar os tratamentos para o câncer avançado de cabeça e pescoço, além de analisar criticamente os estudos existentes sobre o uso de doses reduzidas de nivolumabe em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Assim, buscamos elucidar a ação dos agentes oncológicos utilizados no tratamento do carcinoma de células escamosas (CCE), bem como confirmar a superioridade do tratamento imunoterápico em casos de CCE em estágio avançado.

**Palavras-chave:** Carcinoma de células escamosas; Tratamento; Imunoterapia; Oncologia.

Citação: Pastorello J, Lando E. Avaliação do Tratamento e Resultados do Câncer de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço: Nivolumabe em Baixa Dose no Tratamento Paliativo, Uma Revisão da Literatura. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec;03(1):bjcmr14.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr14>

Recebido: 12 Julho 2024

Aceito: 1 Setembro 2024

Publicado: 10 Setembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

O carcinoma de células escamosas, também chamado de carcinoma de células escamosas (CCE), é a neoplasia de cabeça e pescoço com maior incidência, correspondendo a 90% de todos os casos. Trata-se de um tumor sólido de alta malignidade e etiologia multifatorial, intrinsecamente associado ao tabagismo e ao alcoolismo, cuja associação aumenta em 40% a taxa de desenvolvimento do CCE. A exposição ao papilomavírus humano (HPV-16) é um fator de risco independente, especialmente em neoplasias localizadas na orofaringe [1-3]. No que se refere ao diagnóstico do CCE da cavidade oral, este é confirmado por biópsia, na maioria das vezes realizada por nasofibrosopia, e o perfil imuno-histoquímico com a pesquisa de HPV-16 em casos confirmatórios é de extrema importância [4-6]. Em relação ao estadiamento, a tomografia contrastada dos seios da face, quando necessária, além da análise das regiões cervical e torácica, é essencial, pois estas são as principais áreas de envolvimento externo associadas ao CCE de cabeça e pescoço [2, 7].

A descrição do tratamento deve ser avaliada de acordo com o estadiamento, considerando a localização do tumor, a preservação do órgão, quando possível, e a associação com atividade metastática [8-11]. O agente à base de platina, especialmente a cisplatina, amplamente utilizado em protocolos quimioterápicos e/ou quimiorradioterápicos em diversos cenários, destaca-se no tratamento do CCE de cabeça e pescoço, assim como os quimioterápicos da classe dos taxanos, particularmente o paclitaxel [12-16]. No que diz

respeito ao agente anticorpo monoclonal, o cetuximabe está associado a altas taxas de resposta, aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Atualmente, há formalidades e periodicidades restritas para sua utilização no tratamento do subtipo neoplásico CCE, assim como a instituição de protocolos baseados em imunoterapia com agentes anti-PD-L1, como pembrolizumabe ou nivolumabe [17-19]. Em essência, através de uma revisão de literatura, o presente estudo tem como objetivo avaliar as linhas de tratamento no CCE avançado de cabeça e pescoço, bem como seu impacto no prognóstico associado, especialmente considerando o tratamento imunoterápico em doses reduzidas com o agente nivolumabe, de forma que esta consequência possa apoiar o desenvolvimento técnico-científico oncológico.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.2 Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço é um subtipo carcinogênico extremamente prevalente, representando cerca de 90% de todas as manifestações neoplásicas nessa região. As regiões mais afetadas incluem a orofaringe, cavidade oral, hipofaringe e laringe [5, 20]. O CCE é considerado um tumor de causa multifatorial devido à associação de causas somáticas, especialmente relacionadas ao tabagismo, alcoolismo, exposição ao papilomavírus humano (HPV), além de fatores genéticos, como mutações em EGFR, TP53, HPV-14 e fatores hereditários [1, 2].

Entre os fatores de risco mencionados, o principal para o desenvolvimento do CCE é o tabagismo, já que contém hidrocarbonetos policíclicos genotóxicos, além de nitrosaminas [1-3, 7]. Estudos indicam que a cessação do tabagismo reduz a chance de desenvolver CCE na população em geral, e o principal risco associado ao desenvolvimento do CCE em fumantes seria a associação com o alcoolismo [7, 21-23]. Considerando o mecanismo de ação do álcool, uma vez que ele atua como solvente na interação da mucosa oral com agentes carcinogênicos, o acetaldeído se destaca, tendo o potencial de formar adutos de DNA. A combinação de álcool e tabaco aumenta a chance de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas em 40% [24, 25]. Em relação à interação com o HPV-16, este é um fator de risco independente para o CCE, sendo que 25% de todos os diagnósticos de CCE estão associados ao vírus, especialmente em condições neoplásicas na região orofaríngea [1, 26]. Outros hábitos relacionados à dieta, baixo IMC e higiene oral precária também estão associados a maiores riscos de desenvolvimento do CCE [27-29].

O diagnóstico do CCE da cavidade oral depende, em grande parte, da apresentação da lesão, sendo visível se há uma condição obstrutiva e/ou dolorosa associada, pois essas manifestações geralmente são evidenciadas antes de o paciente procurar atendimento médico. No entanto, em certos locais, quando esses resultados já são evidentes, podem estar associados a apresentações metastáticas [6, 20]. Um exame físico detalhado da cavidade oral, especialmente na região da mucosa e além do trato aerodigestivo superior, é extremamente importante para diferenciar lesões metacrônicas e/ou sincrônicas. A biópsia, realizada na maioria das vezes por nasofibroscopia, no local da lesão, é o método de confirmação da condição neoplásica, além do perfil imuno-histoquímico com pesquisa de HPV-16 em casos confirmatórios [4]. Assim, após o estadiamento com tomografia contrastada dos seios da face, das regiões cervical e torácica, essas avaliações são essenciais, sendo essas as principais áreas de envolvimento externo associadas ao CCE de cabeça e pescoço. Outros exames, como ultrassonografia, cintilografia óssea e tomografia da região abdominopélvica, podem ser solicitados em certos casos, porém de forma extremamente restrita [2, 7].

Em relação ao estadiamento, devem-se considerar os critérios TNM, além do local de envolvimento, e em certos casos, especialmente em doenças com potencial de ressecabilidade, pode ser necessário realizar ressonância magnética e PET-CT, quando disponíveis e com envolvimento linfonodal extenso. Além disso, em certos casos, para avaliar possíveis tumores sincrônicos no esôfago (em cerca de 4% dos casos), podemos realizar en-

doscopia digestiva alta para avaliação complementar e consequente estadiamento [30, 31].

## 2.2 Tratamento do CCE de Cabeça e Pescoço

Em relação ao tratamento, ele deve ser avaliado de acordo com o estadiamento, sempre considerando a localização do tumor, a preservação do órgão quando possível e a presença de atividade metastática, se presente. Para o tratamento do carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço, oferecemos tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia, tratamento concomitante de quimiorradioterapia, além de terapias-alvo e imunoterapia em casos selecionados [11]. A cirurgia é a principal opção terapêutica em casos de doença primária, secundária e recorrente, sendo necessária a avaliação de métodos adjuvantes após o procedimento [8].

O objetivo primário da cirurgia de cabeça e pescoço é obter margens negativas, pois, quando possível, isso está intrinsecamente associado ao aumento da sobrevida livre de progressão nos pacientes. No entanto, em certos casos, pode haver disfunções orgânicas, como alterações na fala e mastigação, devido ao procedimento, o que pode afetar a qualidade de vida do paciente [32]. Contudo, nem sempre é possível obter margens negativas, na maioria dos casos devido à infiltração, especialmente na região vascular próxima ao local do tumor, o que pode contribuir para uma redução da taxa de sobrevida livre de progressão [32, 33].

No que diz respeito ao tratamento por radioterapia, a radioterapia por intensidade modulada (IMRT), devido à sua maior homogeneidade na dosagem, é vista como uma vantagem em comparação com a radioterapia conformacional 2D e 3D convencional, além de reduzir as taxas de xerostomia nos pacientes [34]. A modalidade de radioterapia acelerada hiperfracionada, comumente utilizada, promove um melhor controle local e aumento da sobrevida em comparação ao fracionamento usual. No entanto, pode produzir reações de diferentes graus de intensidade na cavidade oral, como mucosite, que dificulta a mastigação e, em certos casos, a deglutição, exigindo monitoramento rigoroso dos pacientes durante o tratamento radioterápico [35-37].

Considerando que aproximadamente 60% dos pacientes com CCE de cabeça e pescoço já apresentam doença avançada no momento do diagnóstico, é extremamente importante destacar as principais abordagens terapêuticas impostas nesse cenário: quimiorradioterapia à base de platina concomitante à cirurgia reservada para casos de recidiva, cirurgia com dissecação cervical seguida de radioterapia ou quimioterapia adjuvante, ou quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia definitiva e/ou cirurgia [10, 11].

No estadiamento, em casos de estágios I e II no sítio de tumor orofaríngeo e HPV negativo, há uma recomendação para continuar com o tratamento cirúrgico ou radioterápico. Por outro lado, em casos positivos para HPV, o tratamento de escolha é a quimiorradioterapia combinada com cisplatina [15, 16]. Nos casos não orofaríngeos da cavidade oral, o tratamento cirúrgico com dissecação cervical deve ser instituído inicialmente se a profundidade do tumor for maior que 4 mm, e após a avaliação do caso, pode-se considerar o tratamento adjuvante com radioterapia [38-40].

Além disso, considerando estágios I e II do sítio hipofaríngeo, recomenda-se radioterapia e/ou quimiorradioterapia com cisplatina, enquanto, em tumores do sítio laríngeo, o tratamento com radioterapia ou quimioterapia é indicado [41, 42]. Em estágios III e IV sem metástases à distância, o tratamento de escolha é a cirurgia, com dissecação cervical unilateral ou bilateral, seguida de radioterapia adjuvante, especialmente em casos de espessura de invasão de 4 mm, margens de ressecção comprometidas e tumores de estágio T3N0 em diante [43-45]. A radioterapia adjuvante é indicada para pacientes com fatores de risco intermediário para recidiva, enquanto a quimiorradioterapia adjuvante é indicada para pacientes com margens comprometidas e/ou linfonodos com extensão extranodal, sendo a cisplatina a quimioterapia de escolha concomitante [45, 46].

Em relação ao sítio orofaríngeo nesses estágios, a quimiorradioterapia com cisplatina é indicada ou, em casos de pacientes jovens sem comorbidades e com doença de grande volume, pode-se realizar quimioterapia de indução com o regime TPF (cisplatina, 5-FU e docetaxel). Após isso, pode-se considerar a radioterapia concomitante com cisplatina ou cetuximabe, ou apenas radioterapia isolada [47-49]. O procedimento cirúrgico nesses estágios na orofaringe é reservado para casos de recidiva tumoral [47-49].

Em relação ao tumor da laringe e da hipofaringe, é fundamental levar em consideração a anatomia associada, pois, quando há a possibilidade de preservação do órgão e consequente manutenção da funcionalidade laríngea, pode-se optar por tratamento inicial com quimiorradioterapia com cisplatina ou quimioterapia de indução com o regime TPF, seguida de radioterapia isolada. A cirurgia, nesse caso, seria reservada, como nos tumores de orofaringe, para recidivas tumorais [50, 51]. No entanto, estudos recentes indicam uma tendência maior para o tratamento cirúrgico, considerando que estudos mostraram taxas de sobrevida global mais altas em pacientes que foram submetidos à laringectomia total em comparação com aqueles tratados com quimiorradioterapia ou radioterapia isolada [52, 53]. Nos casos em que não há possibilidade de preservação do órgão, o tratamento cirúrgico inicial é o mais recomendado, sendo que apenas após a cirurgia a radioterapia e/ou quimioterapia se tornam opções [50, 51].

Em relação ao estágio IV com metástase à distância, deve-se realizar uma avaliação da expressão de PD-L1, considerando a adição de imunoterapia, como pembrolizumabe, ao tratamento, ou imunoterapia isolada em casos restritos [54]. No caso de doença com expressão de PD-L1, com CPS (Combined Positive Score) maior ou igual a 1%, pode-se instituir um protocolo de tratamento com carboplatina AUC 5 (cisplatina 100mg/m<sup>2</sup>), 5FU 1000mg/m<sup>2</sup> e pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas ou carboplatina, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e pembrolizumabe a cada 3 semanas ou, em certos casos, pembrolizumabe em monoterapia [54, 55]. O metotrexato, na dose de 40 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ou paclitaxel a cada 3 semanas e cetuximabe 400 mg/m<sup>2</sup> IV, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente, se tornam uma opção de protocolo de tratamento nesses cenários, apenas em caso de progressão [18, 19].

No caso de uma doença com CPS 0, pode-se instituir um regime com cisplatina (ou carboplatina), docetaxel e cetuximabe, ou alterar o regime de docetaxel para 5FU se torna uma opção. Nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas ou pembrolizumabe 400 mg IV a cada 6 semanas seria indicado em casos de progressão da doença, e, em caso de nova progressão, uma linha com CPS maior que 1% se torna uma opção de tratamento [17]. Diante de doença em estágio avançado, um estudo fase 3, aberto, randomizado, 1:1, envolvendo 151 pacientes com CCE de cabeça e pescoço em estágio avançado, comparou o uso de nivolumabe 40 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas com um braço contendo metotrexato 15 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente e erlotinibe 150 mg por via oral diariamente. Esse estudo possivelmente mostrou um aumento na sobrevida global para o braço de nivolumabe com dose reduzida em comparação ao controle, favorecendo o uso dessa dose reduzida de imunoterapia como protocolo futuro para o tratamento do CCE de cabeça e pescoço em estágios avançados [56]. Nesse estudo, a adição de imunoterapia de baixa dose mostrou uma melhoria absoluta na sobrevida de 1 ano de 0,25, sem aumento no número de eventos adversos e com uma melhoria nas variações de qualidade de vida. Os resultados desse estudo têm impacto social além de suas implicações científicas.

Considerando os dados apresentados, destaca-se a importância evidente do tratamento com agentes à base de platina, especialmente a cisplatina, em protocolos quimioterápicos ou quimiorradioterápicos em diferentes cenários. No entanto, em casos avançados de CCE de cabeça e pescoço, o principal agente quimioterápico são os taxanos, especialmente o paclitaxel, na dosagem de 175 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas, não sendo à base de platina [15, 16]. Além disso, ao longo do tratamento, de acordo com o protocolo, o metotrexato se torna uma opção com dose entre 30-60 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente, no entanto, comparado ao taxano, está associado a uma menor taxa de resposta, além de ter contraindicações em pacientes com sinais de neutropenia febril aumentada [12].

Em certos casos, a gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 4 semanas pode ser administrada, assim como em um protocolo de monoterapia com vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> semanalmente. Atualmente, tanto o metotrexato quanto a vinorelbina não demonstram taxas de resposta mais altas em comparação ao taxano [13]. No que diz respeito ao agente anticorpo monoclonal, o cetuximabe, inicialmente administrado em dose de 400 ou 250 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente, ou em dose de 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 2 semanas, é um medicamento com altas taxas de resposta, associado a ganhos na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Hoje, há restrições formais e rigorosas para o uso de cetuximabe no tratamento do subtipo neoplásico CCE, assim como para a instituição de protocolos baseados em imunoterapia com agentes anti-PD-L1, como pembrolizumabe ou nivolumabe. Deve-se considerar que, apesar de esses agentes serem extremamente valiosos no tratamento do CCE, ainda não são amplamente distribuídos devido ao seu alto custo. Assim, no contexto da terapia de saúde pública, o uso desses agentes é mais restrito em relação aos quimioterápicos mencionados [17-19].

No contexto da saúde pública, a disponibilidade e o uso de agentes imunoterapêuticos podem ser mais restritos em comparação aos agentes quimioterápicos estabelecidos, devido a considerações de custo e acesso. Portanto, a escolha do tratamento ideal para o carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeça e pescoço deve levar em consideração não apenas a eficácia terapêutica, mas também a acessibilidade dos medicamentos. Essa informação destaca a diversidade de opções de tratamento disponíveis para pacientes com CCE de cabeça e pescoço e a importância de individualizar o tratamento com base nas características do paciente e na resposta à terapia.

Pesquisadores e profissionais de saúde estão constantemente em busca de alternativas viáveis e eficazes para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço em pacientes em cuidados paliativos, especialmente considerando a inacessibilidade dos regimes de tratamento padrão devido aos altos custos. A maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço reside em países de baixa e média renda, o que evidencia a necessidade urgente de terapias alternativas que sejam custo-efetivas, com menor incidência de eventos adversos e acessíveis. Nesse contexto, o nivolumabe, um inibidor de checkpoint imunológico, surge como uma opção promissora. Estudos clínicos demonstraram que o nivolumabe tem uma taxa de resposta específica em casos refratários à platina, com resultados encorajadores em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A capacidade do nivolumabe de se ligar aos receptores PD-1 e ativar células T foi explorada em diferentes estudos, incluindo análises retrospectivas que sugerem a eficácia da droga em doses reduzidas [17-19].

Considerando a possibilidade teórica de benefício do nivolumabe em doses menores e a complexidade do acesso financeiro ao tratamento completo, o uso de doses reduzidas pode representar uma alternativa viável para ampliar o acesso a essa terapia inovadora em termos de restrições econômicas. A ocupação dos receptores PD-1 pelo nivolumabe é um aspecto crucial a ser considerado para a eficácia terapêutica, dadas as características do mecanismo de ação e da farmacocinética do medicamento. Estudos indicam que entre 70% e 90% das moléculas de PD-1 expressas em receptores periféricos são rapidamente reguladas pelo nivolumabe em doses relativamente baixas, com evidência de persistência dessa ocupação por um período substancial após a administração. Essa alta afinidade do anticorpo destaca a possibilidade teórica de eficácia em doses menores do que as atualmente estabelecidas como alvo terapêutico [17-19].

Uma análise das curvas dose-resposta em estudos de fase I sugere que a eficácia do nivolumabe não diminui significativamente com a redução das doses, apontando para uma possível não linearidade na relação dose-resposta em imunoterapia. Considerando a importância da ocupação dos receptores PD-1 para a ação eficaz do nivolumabe, as evidências indicam que doses menores da droga podem ser clinicamente adequadas, como refletido em estudos de fase I. A ocupação sustentada desses receptores, mesmo após a interrupção do tratamento, sugere um impacto potencial da terapia com nivolumabe em pacientes com câncer de cabeça e pescoço [18, 19].

No entanto, é essencial realizar uma análise abrangente e crítica da literatura existente sobre o uso de doses reduzidas de nivolumabe, avaliando não apenas a ocupação dos receptores e a resposta terapêutica, mas também considerações clínicas, de segurança e de custo-efetividade associadas a essa abordagem. Conforme evidenciado pela pesquisa, a ocupação dos receptores por imunoterapia com nivolumabe em doses reduzidas, mesmo que abaixo de 20% em termos de taxa de resposta, demonstrou efeito tão eficaz quanto doses padrão em pacientes que responderam ao tratamento [18, 19]. Essa descoberta é particularmente promissora, pois identifica os melhores candidatos para a imunoterapia, uma população que poderia se beneficiar significativamente dessa abordagem.

Considerando o menor custo de nivolumabe em doses reduzidas em comparação às doses padrão de imunoterapia, abre-se a possibilidade de disponibilizar esse tratamento para um número consideravelmente maior de pacientes dentro do sistema público de saúde. Embora o valor do regime de imunoterapia padrão permaneça proibitivo para a maioria dos pacientes, a opção de usar o nivolumabe em doses menores, com um custo mais acessível de aproximadamente 312,00 dólares, apresenta-se como uma alternativa viável e economicamente atrativa no contexto atual.

#### 4. Conclusão

A pesquisa apresentada não apenas apoia a introdução da imunoterapia com nivolumabe como uma opção terapêutica viável e promissora para o carcinoma de células escamosas em estágios avançados, mas também justifica a continuidade de estudos futuros para expandir o conhecimento e melhorar o atendimento a essa população de pacientes. A abordagem inovadora e os resultados esperados deste estudo têm o potencial de influenciar positivamente a prática clínica e a evolução do tratamento oncológico nesse contexto específico.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Nenhum.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Materiais Suplementares:** Nenhum.

#### Referências

1. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-1956. doi: 10.1056/NEJMoa065497.
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777-789. doi: 10.1093/jnci/djk179.
3. Dasgupta S, Bhattacharya-Chatterjee M, O'Malley BW Jr, Chatterjee SK. Emerging strategies for the early detection and prevention of head and neck squamous cell cancer. *J Cell Physiol.* 2012;227(2):467-473. doi: 10.1002/jcp.22767.
4. Hu D, Goldie SJ. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):500.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.064.
5. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1143-1154.
6. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, Dikkers FG, Rinaldo A, Takes RP, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck.* 2011;33(4):581-586. doi: 10.1002/hed.21421.
7. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3128-3137. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7662.
8. Boehm A, Wolff KD, Boulekos D, Reiter R, Otto M, Kolk A, et al. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO.* 2010;58(9):762-769.
9. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Hornung J, Iro H, et al. T1 and T2 hypopharyngeal cancer treatment with laser microsurgery. *J Surg Oncol.* 2010;102(1):27-33. doi: 10.1002/jso.21550.
10. Shin DM, Khuri FR. Advances in the management of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2011 [Epub ahead of print].

11. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening. *Thorac Surg Clin*. 2015;25(2):185-197.
12. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Taylor SG, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1245-1251. doi: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.
13. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, Bugat R, Kahamba J, Claude JR, et al. A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 1994;5(6):543-547.
14. Testolin A, Nicolin G, Quercia S, Atzori F, Zaniboni A, Pansini A. Vinorelbine in pre-treated advanced head & neck squamous cell carcinoma: A phase II study. *Invest New Drugs*. 1994;12(3):231-234. doi: 10.1007/BF00873964.
15. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton R, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019a;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
16. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton R, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019b;105(1):58-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.032.
17. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-1127.
18. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.
19. Cohen EE, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10167):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-249. doi: 10.3322/caac.20006.
21. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer*. 2003;105(5):681-686. doi: 10.1002/ijc.11114.
22. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*. 2007;29(8):779-792. doi: 10.1002/hed.20573.
23. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):182-196. doi: 10.1093/ije/dyp291.
24. Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson HH, et al. Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34(8):1111-1118. doi: 10.1002/hed.21867.
25. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501. doi: 10.4065/83.4.489.
26. Bisht M, Bist SS. Human papilloma virus: a new risk factor in a subset of head and neck cancers. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(3):251-255. doi: 10.4103/0973-1482.87004.
27. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res*. 2008;87(1):14-32. doi: 10.1177/154405910808700104.
28. Gaudet MM, Olshan AF, Weissler MC, Watson M, Bell DA, Funkhouser WK, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1091-1102. doi: 10.1093/ije/dyp380.
29. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23:69-88.
30. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):712-720. doi: 10.1093/jnci/djn125.
31. Kuno H, Onaya H, Fujii S, Oshima H, Fujita A, Tomori H, et al. Comparison of MR imaging and dual-energy CT for the evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(3):524-531. doi: 10.3174/ajnr.A5530.
32. Haque R, Contreras R, McNicoll MP. Surgical margins and survival after head and neck cancer surgery. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2006;6:2.
33. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao KS. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(10):1764-1772. doi: 10.1097/00005537-200010000-00038.
34. Duprez F, Madani I, Bonte K, Deron P, De Gerssem W, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):563-569. doi: 10.1016/j.radonc.2009.10.012.
35. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*. 2006;6:28.

36. Jham BC, Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(5):704-708. doi: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6.
37. Santos RCS, Albernaz FP, Vilela BG, Anami EH, Rauber EA, Alves da Silva RA, et al. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(6):1338-1344. doi: 10.1590/S0080-62342011000600009.
38. Zitsch RP. Carcinoma of the lip. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(2):265-277.
39. de Visscher JG, van den Elsacker AJ, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors—a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(7):814-820. doi: 10.1016/s0278-2391(98)90001-5.
40. Studer G, Ambühl E, Brown M, Riesterer O, Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiat Oncol*. 2007;2(1):16. doi: 10.1186/1748-717X-2-16.
41. Petersen JF, Lansaat L, Grutters JPC, Pameijer FA, Burlage FR, van Herpen CML, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(1):181-189. doi: 10.1007/s00405-017-4766-6.
42. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):145-153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1.
43. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer—surgery. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):394-401. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.017.
44. Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ, et al. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):362-370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.058.
45. Iyer NG, Tan DS, Tan VK, Wang W, Hwang J, Tan NC, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-1607. doi: 10.1002/cncr.29251.
46. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, 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. doi: 10.1056/NEJMoa032646.
47. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21-28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
48. Lacas B, Carmel A, Landais C, Sire C, Geoffrois L, Martin L, 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;156:281-293. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013.
49. Sharma A, Saxena A, Roychoudhury A, Pandey S, Mohanti BK, Bahadur S. 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(16\_suppl):6004. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.6004.
50. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
51. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890-899. doi: 10.1093/jnci/88.13.890.
52. Sherman EJ, Luginbuhl A, Berson A, Zundel M, Desai R, Patel UA, et al. TALK score: development and validation of a prognostic model for predicting larynx preservation outcome. *Laryngoscope*. 2012;122(5):1043-1050. doi: 10.1002/lary.23220.
53. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li T, Cohen RB, Ahn PH, et al. Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(3):594-601. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.03.004.
54. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
55. Burtness B, Bauml JM, Galloway TJ, Gilbert J, Langer C, Aggarwal C, et al. Abstract LB-258: efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score <1, 1-19, and ≥20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. *Cancer Res*. 2020;80(16\_Supplement). doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-LB-258.
56. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Gudipudi A, Banavali S, Mahajan A, et al. Phase 3 randomised study evaluating the addition of low-dose nivolumab to palliative chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(17\_suppl):6005.