

# Head and neck cancer: causes, prevention and treatment

## *Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento*

Ana Livia Silva Galbiatti<sup>1</sup>, João Armando Padovani-Junior<sup>2</sup>, José Victor Maníglia<sup>3</sup>,  
Cléa Dometilde Soares Rodrigues<sup>4</sup>, Érika Cristina Pavarino<sup>5</sup>, Eny Maria Goloni-Bertollo<sup>5</sup>

### Keywords:

causality;  
disease prevention;  
head and neck  
neoplasms;  
primary treatment.

### Palavras-chave:

causalidade;  
neoplasias de  
cabeça e pescoço;  
prevenção de doenças;  
tratamento primário.

### Abstract

Although head and neck carcinoma ranks fifth among cancer types, patient survival rates have not changed significantly over the past years. **Objective:** To determine the risk factors, causes, therapies, and prevention measures for head and neck cancer. **Method:** Risk factors, causes, therapies, and preventive measures for this disease were searched on databases PUBMED, MEDLINE, and SCIELO. **Results:** Alcohol and tobacco are still atop risk factors. Other factors may influence the development of head and neck carcinoma. Surgery is the main treatment option, and the addition of radiotherapy following surgery is frequent for patients in the early stages of the disease. Other therapies target specific genetic molecular components connected to tumor development. Disease preventive measures include smoking cessation, limiting alcohol intake, preventing exposure to tobacco smoke and environmental carcinogenic agents, early detection of infection by HPV, maintaining oral health, good eating habits, and managing stress. **Conclusion:** Additional research is needed for a more thorough understanding of the development of head and neck carcinomas and to shed light on new ways to improve therapeutic approaches and interventions.

### Resumo

Câncer de cabeça e pescoço é o quinto tipo de câncer mais comum e a taxa de sobrevivência não tem mudado nos últimos anos. **Objetivo:** Determinar os fatores de risco, causas, tratamento e prevenção do câncer de cabeça e pescoço. **Método:** Nós detalhamos os fatores de risco, causas, tratamento e prevenção da doença por meio de pesquisa nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE e SciELO. **Resultados:** Álcool e fumo ainda são os principais fatores de risco. Outros fatores podem influenciar o desenvolvimento do carcinoma de cabeça e pescoço. A opção de tratamento principal é terapia cirúrgica e sua utilização seguida por radioterapia é uma prática comum de tratamento em fases iniciais da doença. Existem terapias que visam agir em componentes moleculares genéticos específicos para o desenvolvimento do tumor. A cessação do cigarro, limitação de ingestão de álcool, evitar a exposição à fumaça do cigarro, a carcinogênicos ambientais, detecção precoce de infecção por HPV, manutenção da saúde bucal, bons hábitos alimentares e controle do stress podem ser medidas de prevenção da doença. **Conclusão:** Investigações adicionais são necessárias para completa compreensão do desenvolvimento do carcinoma de cabeça e pescoço e isso irá fornecer novos caminhos e melhora na intervenção e abordagens terapêuticas.

<sup>1</sup> Mestrado em Ciências da Saúde - FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular (UPGEM) (Bióloga e Farmacêutica; Estudante de doutorado).

<sup>2</sup> Médico, Doutorado (Professor Adjunto - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

<sup>3</sup> Médico, Livre Docente (Professor Adjunto - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

<sup>4</sup> Enfermeira, Doutorado (Professora Adjunta - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

<sup>5</sup> Bióloga, Livre Docente em Genética Humana e Médica (Professora Adjunta - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

Endereço para correspondência: Eny Maria Goloni-Bertollo. Av. Brigadeiro Faria Lima, nº 5416. Vila São José. São José do Rio Preto - SP. Brasil. CEP: 15090-000.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 15 de maio de 2012. cod. 9204.

Artigo aceito em 10 de agosto de 2012.

---

## INTRODUÇÃO

---

O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço com acometimento de sítios anatômicos do trato aerodigestivo superior representa a terceira causa mais comum de óbito por câncer no mundo. Em 2009, estima-se que houve cerca de 47.000 casos de CEC de cabeça e pescoço e 11.000 óbitos pela doença eram esperados<sup>1</sup>.

A ampla maioria (mais de 90%) é composta por carcinomas espinocelulares. A doença normalmente aparece na orofaringe, cavidade oral, hipofaringe ou laringe. O desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço resulta da interação de fatores ambientais e herança genética, tratando-se, portanto, de uma doença multifatorial. Tabagismo e alcoolismo são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da doença<sup>2</sup>.

O papilomavírus humano (HPV) também é considerado fator de risco em 25% dos casos da doença. Infecção por HPV tem conhecido papel na carcinogênese orofaríngea, particularmente nos casos de câncer amigdaliano, com prognóstico forte e independente, provavelmente por determinar o perfil molecular do câncer e, assim, a resposta ao tratamento. Ao mesmo tempo, nem todos os fumantes e etilistas têm CEC de cabeça e pescoço, indicando que a variação individual da suscetibilidade genética desempenha um papel crítico<sup>3</sup>. Resultados preliminares indicam que as infecções por HPV de alto risco parecem ser biologicamente relevantes na carcinogênese laríngea. Contudo, a significância clínica de tais infecções e suas implicações sobre prevenção e tratamento da doença não foram totalmente esclarecidas, clamando por mais estudos<sup>4</sup>.

A expectativa de vida por cinco anos é de cerca de 50% quando metástases linfonodais estão presentes<sup>5</sup>. Foi demonstrado que pacientes com doença avançada com resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante têm boa taxa de cura. Isto é importante por conta da intensidade do tratamento nos protocolos futuros, de modo a oferecer as melhores taxas de cura com os menores níveis de toxicidade<sup>6</sup>. Atualmente, há novas técnicas cirúrgicas, como a cirurgia robótica, que reduzem a taxa de traqueostomia e permitem recuperação mais rápida da função de deglutição oral e internações mais curtas<sup>7</sup>. Radioterapia com quimioterapia concomitante também demonstra taxas de sobrevida melhores para preservação da laringe e controle locorregional<sup>8</sup>. Mortalidade e morbidade associadas à doença maligna permanecem elevadas,

causando impacto sobre a qualidade de vida e o custo de tratamento dos pacientes<sup>9</sup>. O CEC de cabeça e pescoço pode afetar a saúde geral e mental, a aparência, emprego, vida social e vida em família. Também podem ocorrer sérias mudanças no funcionamento do trato aerodigestivo superior com consequentes impactos sobre a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o entendimento do desenvolvimento da doença e sua aparência podem ajudar na escolha do tratamento, assim como a análise dos sintomas e/ou reabilitação necessária, melhor organização e qualidade do cuidado médico, identificando aspectos de impacto sobre a sobrevida do paciente para ajudar na decisão da eficácia do tratamento por meio do esclarecimento dos efeitos colaterais do mesmo. Com base nos dados acima, a presente revisão se concentrou nos progressos recentes relacionados às causas, prevenção, tratamento, aspectos clínicos e desfechos de CEC de cabeça e pescoço.

---

## OBJETIVO

---

Determinar fatores de risco, causas, tratamentos e prevenção do câncer de cabeça e pescoço por meio de pesquisas em bancos de dados (PUBMED, SciELO, MEDLINE).

---

## MÉTODO

---

Foram pesquisados todos os artigos publicados na literatura, independente do ano de publicação, com as seguintes palavras-chave: “*Head and neck cancer*”, “*Head and neck cancer and prevention*”, “*Head and neck cancer and causes*”, “*Head and neck cancer and treatment*”, “*Head and neck cancer and survival life*”, “*Head and neck cancer and tobacco*”, “*Head and neck cancer and alcohol*”. No presente estudo, apenas artigos que avaliaram tumores localizados no trato aerodigestivo superior (cavidade oral, faringe e laringe) foram pesquisados.

### Causas do câncer de cabeça e pescoço

O tabagismo é o principal fator de risco para CEC de cabeça e pescoço. Tal risco é correlacionado com a intensidade e duração do hábito de fumar<sup>4,10</sup>. O cigarro contém nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos genotóxicos que podem aumentar o risco de doença. Tais elementos podem alterar o perfil molecular dos indivíduos e causar mutações.

Kumar et al.<sup>11</sup> demonstraram que a cessação do tabagismo reduz, mas não elimina o risco de desenvolvimento de câncer. Contudo, Marron et al.<sup>12</sup> confirmaram que a cessação do tabagismo protege contra o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço. O maior fator de risco para câncer oral entre não etilistas é o fumo, enquanto o consumo de álcool é o principal fator entre fumantes<sup>13,14</sup>. O risco pode aumentar diretamente com a concentração de álcool (ex.: consumo de bebidas destiladas em comparação a cerveja ou vinho), mesmo após ajuste para total de álcool consumido. Não está claro se o tipo de álcool consumido afeta o risco para câncer oral após ajuste para total consumido e concentração de álcool<sup>14,15</sup>.

O álcool age como solvente para aumentar a exposição da mucosa a agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular dos mesmos. O acetaldeído, um metabólito do álcool, pode formar adutos de DNA que interferem na síntese e no reparo do DNA<sup>16</sup>. Segundo Marur & Forastiere<sup>17</sup>, o fumo associado ao consumo de álcool eleva em 40 vezes o risco de CEC de cabeça e pescoço. Ao mesmo tempo, nem todos os tabagistas e consumidores de álcool desenvolvem CEC de cabeça e pescoço, o que indica que a variação individual da suscetibilidade genética desempenha um papel crítico<sup>3</sup>. Há ainda uma forte relação entre uso de fumo e álcool. Seu uso combinado eleva o risco ainda mais<sup>14</sup>.

Dados recentes confirmam que a infecção por HPV-16 é fator de risco independente para CEC de cabeça e pescoço, principalmente para CEC da orofaringe<sup>18</sup>. Além disso, tipos de HPV de alto risco representam fator de risco em 25% dos casos de CEC de cabeça e pescoço, independente de outros fatores de risco conhecidos como consumo de álcool e tabagismo<sup>10</sup>. Apesar do modo de transmissão do HPV no câncer de cabeça e pescoço não ter sido determinado, o comportamento sexual foi associado a risco aumentado<sup>19</sup>. A presença de DNA viral em tumores, o elo etiológico entre HPV e câncer de cabeça e pescoço, foi corroborado pela detecção de DNA de HPV em lavados orais e anticorpos HPV específicos em casos de câncer de cabeça e pescoço<sup>19</sup>.

A alimentação pode estar associada à redução do risco de doença. Fortes evidências indicam que há redução do risco de câncer de cabeça e pescoço em dietas com frutas, alimentos que contêm carotenoides e vegetais pobres em amido. Um estudo recente confirmou que escores mais elevados no padrão alimentar

com alto consumo de frutas e vegetais e baixa ingestão de carne vermelha foram associados a risco reduzido de CEC de cabeça e pescoço<sup>20</sup>.

Exposição a agentes carcinogênicos, higiene oral, formação de placas dentárias, irritação crônica do revestimento da boca, histórico familiar, baixo índice de massa corporal e exposição a luz ultravioleta também têm seu papel, individualmente ou em combinação, no desenvolvimento do CEC de cabeça e pescoço, pois podem modular o metabolismo de toxinas e agentes carcinogênicos<sup>21-23</sup>. A exposição a agentes carcinogênicos aumenta o risco de CEC de cabeça e pescoço por conta dos efeitos genotóxicos do fumo. Cigarros têm aproximadamente 4.700 substâncias, pelo menos 50 das quais carcinogênicas, incluindo nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos<sup>24</sup>. Considerando higiene oral, a placa supragengival polimicrobiana pode também ser considerada como um possível fator independente por sua relevante interação mutagênica com a saliva, podendo a higiene oral ser um fator contribuinte no desenvolvimento dos carcinomas da cavidade oral. Doenças periodontais resultantes de má higiene oral podem levar a infecções com consequente liberação de mediadores inflamatórios tais como citocinas. As reações contra a inflamação, por sua vez, podem promover o desenvolvimento de câncer. A perda de dentes pode também contribuir para o desenvolvimento de câncer oral, já que leva à alteração da flora oral e favorece a redução de nitritos e nitratos e a produção de acetaldeído, que leva à formação de adutos de DNA<sup>21-24</sup>.

A influência do histórico familiar no desenvolvimento do carcinoma de cabeça e pescoço pode se dever a agregações familiares que podem indicar um papel para os fatores genéticos herdados no risco de CEC de cabeça e pescoço<sup>22</sup>. Vários polimorfismos genéticos nos genes envolvidos no metabolismo de agentes carcinogênicos, reparo do DNA ou em vários outros processos foram associados a risco de CEC de cabeça e pescoço, apesar dos resultados nem sempre serem consistentes. Já que a capacidade diferencial de metabolizar agentes carcinogênicos ocorre apenas no momento da exposição, também é possível que o risco familiar reflita tanto uma suscetibilidade genética aumentada para CEC de cabeça e pescoço como uma agregação de exposições<sup>22</sup>.

Uma análise agregada de 17 estudos internacionais identificou que sujeitos esguios tinham risco mais elevado para CEC de cabeça e pescoço e que sujeitos

pesados tinham risco menor quando comparados a indivíduos de tamanho corporal normal, após ajuste para os principais fatores de risco de CEC de cabeça e pescoço (tabagismo e etilismo). Uma possível explicação é que, logo antes do diagnóstico, lesões não diagnosticadas de câncer de cabeça e pescoço tenham causado disfagia ou odinofagia, ou talvez alterado o paladar e o apetite, levando à redução na ingestão calórica e perda de peso. O risco reduzido entre indivíduos em sobrepeso pode indicar que massa corporal modifica o risco associado a fumo e alcoolismo. Maiores esclarecimentos deverão ser fornecidos pelas análises de coortes prospectivas<sup>23</sup>.

A atividade profissional também parece estar associada ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. Conway et al.<sup>25</sup> demonstraram que atividades ocupacionais manuais, renda baixa, classe social-ocupacional baixa, baixa escolaridade e desemprego estão correlacionados com maior risco de desenvolvimento da doença. Indivíduos que trabalham em atividades rurais estão em constante exposição à luz solar e em contato com substâncias carcinogênicas que contribuem para o desenvolvimento de câncer da cavidade oral<sup>26</sup>.

### **Tratamento do câncer de cabeça e pescoço**

O uso de cirurgia, radiação e/ou quimioterapia depende da ressecabilidade e localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação de órgãos<sup>27</sup>. A principal opção de tratamento para doença primária, secundária e recorrente é cirurgia<sup>28</sup>. O uso de cirurgia assistida por laser transoral seguida de radioterapia é comum no tratamento de carcinomas orofaríngeos, hipofaríngeos e supraglóticos em estágio precoce<sup>29</sup>. Por outro lado, carcinomas glóticos precoces exibem excelentes resultados oncológicos após tratamento em modalidade isolada. A cirurgia com laser transoral é o tratamento de escolha, mas radioterapia também aparece como uma boa alternativa<sup>30</sup>.

Apesar da obtenção de margens negativas ser o objetivo primário da cirurgia de cabeça e pescoço, a realização de tal meta pode ser impossível em alguns casos por conta da infiltração de estruturas vitais como artéria carótida ou fâscias pré-vertebrais. Margens cirúrgicas positivas são associadas a redução da sobrevida. Pacientes nessa situação devem ser reoperados para a remoção completa do tumor<sup>31</sup>. Contudo, a obtenção de margens negativas pode levar a importantes

disfunções em áreas como mastigação, deglutição e fala, afetando adversamente a qualidade de vida do paciente<sup>32</sup>. Assim, radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes com carcinomas avançados de cabeça e pescoço.

A recomendação de esvaziamento cervical planejado independente de resposta clínica é corroborada pelas altas taxas de doença residual observadas nas peças cirúrgicas do procedimento em questão e pela sobrevida dos pacientes ao mesmo submetidos<sup>33</sup>. Os progressos das técnicas de imagem podem ajudar a identificar os pacientes com resposta clínica parcial que devem se submeter ao esvaziamento cervical. Até então, recomendamos que pacientes com resposta clínica menos que parcial após quimiorradioterapia sejam submetidos a esvaziamento cervical planejado<sup>34</sup>.

De forma geral, há três abordagens principais ao tratamento inicial de doença localmente avançada: (1) quimiorradioterapia concomitante baseada em platina, com cirurgia reservada para doença residual; (2) cirurgia com esvaziamento cervical e reconstrução, seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante, dependendo da presença de fatores de risco adversos; ou (3) quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia definitiva e/ou cirurgia. Cerca de 60% dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço têm doença localmente avançada, para a qual a modalidade de tratamento combinado com intenção curativa é recomendada<sup>27,35</sup>.

Cisplatina ainda é a base para o tratamento de CEC de cabeça e pescoço recorrente e metastático. Além disso, a administração de cisplatina em alta dose no pós-operatório concomitante à radioterapia é mais eficaz do que radioterapia isolada em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço localmente avançado, além de não causar um grande número de complicações tardias<sup>36</sup>. Os dados demonstram que a radioterapia combinada com 5-fluorouracila (5-FU), cisplatina, carboplatina e mitomicina C simultâneas como um único medicamento ou em combinações de 5-FU com um dos outros medicamentos resulta em grande vantagem de sobrevida, independentemente do programa de radiação empregado. Quando radioterapia é utilizada isoladamente, hiperfracionamento leva a melhoras significativas na sobrevida geral. A radioterapia acelerada sozinha, especialmente quando ministrada em cronograma fracionado ou tratamentos extremamente acelerados com dose total reduzida, não aumenta a sobrevida geral<sup>37</sup>.

Cetuximabe em combinação com platina/5-FU surgiu como um novo regime alternativo para pacientes não tratados baseado nos resultados do ensaio clínico *First-line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer*. Cetuximabe pode ser usado com quimioterapia em tratamento de primeira linha de doença recorrente ou metastática e em tratamento de segunda linha de doença refratária a platina<sup>35</sup>. Os dados de um ensaio clínico fase III corroboram o papel do cetuximabe com radioterapia como um tratamento eficaz para pacientes com CEC de cabeça e pescoço locorregionalmente avançado. Além disso, cetuximabe com radioterapia levou a significativas melhoras no controle locorregional e na sobrevida. Tais melhoras de sobrevida puderam ser mantidas no longo prazo, com uma vantagem de nove pontos percentuais para cetuximabe e radioterapia na taxa de sobrevida geral com cinco anos em comparação à radioterapia isolada. A combinação de cetuximabe e quimiorradioterapia concomitante está sendo investigada atualmente em ensaios clínicos fase III. A incorporação de cetuximabe na quimioterapia sequencial e em regimes de radioterapia/quimiorradioterapia tem gerado resultados interessantes. Após quimioterapia de indução, a combinação de cetuximabe e radioterapia foi mais bem tolerada do que o tratamento com platina concomitante à quimiorradioterapia com uma taxa semelhante de preservação da laringe no curto prazo<sup>38</sup>.

Os taxanos docetaxel e paclitaxel (Taxol®) são ativos para CEC de cabeça e pescoço. Vários estudos em fase II indicam que a adição de um taxano melhora a resposta à quimioterapia de indução baseada em 5-FU. Resultados de um ensaio clínico randomizado fase III que comparou quimioterapia de indução com docetaxel e 5-FU em combinação e 5-FU apenas indicaram que a incorporação de um taxano melhora substancialmente a resposta clínica e a sobrevida de pacientes com câncer localmente avançado de cabeça e pescoço. Contudo, paclitaxel pode levar à neurotoxicidade e apresentar problemas, particularmente quando usado em combinação com agentes neurotóxicos como cisplatina<sup>39</sup>.

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) tem sido vista como vantajosa em comparação às técnicas tradicionais como radioterapia convencional (2D) e radioterapia conformada (3D), por oferecer uma cobertura mais homogênea da dosagem em relação ao volume alvo e uma redução da exposição dos tecidos adjacentes ao tratamento. A dose mais

elevada está correlacionada com melhor controle do tumor e melhores taxas de sobrevida<sup>40</sup>.

Radioterapia hiperfracionada também tem sido utilizada em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Entretanto, esta opção terapêutica pode produzir reações de diferentes graus de intensidade na mucosa como mucosite oral, que causa dor significativa, dificuldades de mastigação e deglutição, representando a mais debilitante reação aguda associada ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço<sup>41</sup>. O uso de braquiterapia em pacientes com CEC de cabeça e pescoço, em que se usa fontes de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados, aumenta o risco de desenvolvimento de necrose de partes moles, que pode ser definida como úlcera localizada no tecido irradiado, sem a presença de doença maligna residual<sup>42</sup>.

Atualmente, os novos tratamentos direcionados para atuar sobre componentes moleculares específicos poderão ajudar a ampliar a compreensão da genética molecular do CEC de cabeça e pescoço. Por exemplo, o EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), que tem sobre-expressão em mais de 90% dos CEC de cabeça e pescoço, é um transdutor central de várias vias de sinalização relacionado a crescimento tumoral, crescimento celular, angiogênese e invasão. Há diferentes pontos ao longo desta sequência transdutora de sinais e o tratamento pode ser utilizado para bloquear a função do EGFR. A eficácia do bloqueio em combinação com outras modalidades de tratamento, como a inibição de outras vias de sinalização, pode ser aprimorada<sup>41</sup>.

A disponibilidade de terapias biológicas direcionadas a mecanismos importantes do crescimento tumoral e metastático tem levado à proposição de tratamentos personalizados baseados nas características específicas dos pacientes e seus tumores. Alguns estudos incluíram subgrupos ou análises correlacionando tais características e o desfecho<sup>35,43</sup>. Colaboração interdisciplinar e discussões de casos devem ser estimuladas no âmbito de comitês clínicos sobre tumores. São esperados avanços à medida que novas informações sejam obtidas sobre os mecanismos chave e os fatores prognósticos relacionados ao CEC de cabeça e pescoço.

### **Prevenção do câncer de cabeça e pescoço**

Novas abordagens têm ajudado a elucidar conceitos biológicos conhecidos de longa data, porém mal compreendidos, como cancerização de campo, e

a explicar padrões clínicos intrigantes como recidiva local após ressecção aparentemente completa<sup>44</sup>. A análise das mudanças genéticas moleculares em CEC de cabeça e pescoço revela não apenas diferenças individuais entre tumores, mas também diferenças consistentes de larga escala que permitem o reconhecimento de importantes subtipos da doença. As novas estratégias de tratamento podem melhor abordar tais diferenças de modo a aprimorar a resposta imunológica a antígenos tumor-específicos e a direcionar o tratamento a componentes individuais do aparato genético molecular<sup>45</sup>.

Vários fatores de risco definidos como tabagismo, infecção por HPV e alterações genéticas incluindo EGFR, TP53, p16, p14 foram identificados e muitos serão descobertos nos próximos anos. No atual contexto, cessar o tabagismo, limitar o consumo de álcool, evitar mascar fumo, evitar a exposição a fumo passivo e agentes carcinogênicos ambientais, fazer triagem para HPV, manter boa saúde oral e bons hábitos alimentares, além de controlar o estresse, podem ser boas medidas primárias para prevenir ou retardar o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço<sup>46</sup>. Contudo, os dados demonstram que a manutenção de tabagismo e etilismo e/ou taxas de recidiva são elevadas em pacientes tratados por CEC de cabeça e pescoço, significando que apenas o aconselhamento não basta enquanto estratégia de cessação de tais hábitos<sup>47</sup>.

O prognóstico ruim do CEC de cabeça e pescoço deve-se primariamente à detecção da doença em estágio avançado. Assim, o entendimento da cancerização de campo e da genética molecular da doença são essenciais para proporcionar melhores intervenções e abordagens terapêuticas, juntamente com a introdução de vários biomarcadores com possível aplicação no diagnóstico, estadiamento, acompanhamento e prognóstico dos pacientes<sup>2</sup>.

Os alimentos também pode influenciar o desenvolvimento de neoplasias devido ao modo como são preparados e aditivos usados. Certos alimentos têm propriedades antitumorais, como as plantas crucíferas (couve-flor, brócolis e repolho), e bloqueiam enzimas responsáveis pela ativação tumoral ou quebração (sequestro) de radicais livres, um aprimorado processo de detoxificação que altera a atividade de tais enzimas ou a modulação de certos processos de reparo do DNA<sup>48</sup>. Portanto, uma dieta equilibrada pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço.

Apesar de haver dados que demonstram o uso de instrumentos para prevenir o câncer de cabeça e pescoço, mais estudos sobre novos indicadores prognósticos são necessários para melhor esclarecer a questão.

---

## RESULTADOS

---

Etilismo e tabagismo têm fator aditivo e permanecem como os principais fatores de risco. Contudo, outros fatores também influenciam o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço, tais como infecção por HPV, alimentação, exposição a agentes carcinogênicos, higiene oral, agentes infecciosos, histórico familiar, baixo índice de massa corporal, exposição a luz ultravioleta, irritação crônica do revestimento da boca e formação de placa dentária, patologias pré-existentes e atividade profissional.

A principal opção para doença maligna primária, secundária e recorrente é cirurgia. Cirurgia seguida de radioterapia é prática comum no tratamento do CEC de cabeça e pescoço nos estágios precoces da doença (I ou II), apresentando elevado percentual de cura. Há também novos tratamentos direcionados a componentes específicos do aparato molecular genético que suporta o desenvolvimento e crescimento tumoral.

Cessar o tabagismo, limitar o consumo de álcool, evitar mascar fumo, evitar a exposição a fumo passivo e agentes carcinogênicos ambientais, fazer triagem para HPV, manter boa saúde oral e bons hábitos alimentares, além de controlar o estresse, podem ser boas medidas primárias para prevenir ou retardar o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço.

---

## DISCUSSÃO

---

CEC de cabeça e pescoço é a quinta causa de óbito na população mundial, com 500.000 novos casos por ano. Recentemente, o manejo do câncer de cabeça e pescoço ganhou novos níveis de complexidade com programas de modalidade combinada, além da integração de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas<sup>20</sup>.

Atualmente, sabemos que as vítimas de CEC de cabeça e pescoço não são apenas tabagistas e etilistas, ainda que ambos os grupos sejam preferencialmente afetados. Há muitos outros fatores de risco envolvidos no aparecimento do câncer de cabeça e pescoço. Assim, é necessário investigar a origem da doença em cada paciente, de modo a tornar mais

específica a escolha do tratamento. A complexidade dos sítios acometidos em casos de CEC de cabeça e pescoço requer a adoção de um modelo em que sejam consideradas as melhores práticas e uma abordagem multidisciplinar de atendimento. Cirurgia é frequentemente necessária, seguida de radioterapia ou quimioterapia.

A cirurgia pode ser desfigurante e psicologicamente traumática, mas há métodos que preconizam a preservação de órgãos como a mandíbula, por conta de seus papéis funcionais, estéticos e psicológicos para o paciente. As técnicas conservadoras de mandibulectomia apresentam resultados favoráveis<sup>49</sup>. Há outros métodos de reabilitação, como os de reconstrução de todos os defeitos cérvico-faciais pós-excisionais e a reconstrução utilizando enxerto osteomiocutâneo e microanastomose<sup>50</sup>. As opções cirúrgicas com preservação de órgãos, contudo, ainda apresentam limitações e exigem maiores estudos.

Quimioterapia, seja de indução ou concomitante à quimiorradioterapia, é rotineiramente integrada ao tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. O tratamento sequencial incorporando quimioterapia de indução e quimiorradioterapia é uma abordagem viável e oferece o potencial de melhorar os desfechos de sobrevida<sup>39</sup>. Contudo, altas doses de quimioterapia ou radioterapia podem levar a muitos efeitos colaterais prejudiciais à qualidade de vida do paciente.

Atualmente, as medidas mais eficazes para melhorar o prognóstico de tumores malignos são prevenção e diagnóstico precoce. A detecção precoce e o tratamento inicial podem levar à resolução bem-sucedida do CEC de cabeça e pescoço. A detecção tardia pode requerer tratamentos que variam de cirurgia excisional a radioterapia ou quimioterapia. As principais causas do diagnóstico tardio são desinformação, descon sideração dos sintomas por parte dos pacientes e falta de exames de rotina feitos por profissionais da saúde. Tal contexto leva à oferta de tratamentos mais fortes que podem reduzir a qualidade de vida dos pacientes por ser o CEC de cabeça e pescoço um tumor agressivo e desfigurante.

## CONCLUSÃO

Apesar dos fatores de risco estabelecidos, sabemos que há muitos outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço. Há vários tratamentos para câncer de cabeça e

pescoço, dependendo do estágio da doença. Alguns aumentam a sobrevida dos pacientes, mas todos os tratamentos (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e quimiorradioterapia) trazem consigo efeitos colaterais que podem reduzir a qualidade de vida do paciente e mutilar certos órgãos. Novas intervenções e abordagens terapêuticas são necessárias de modo a mais completamente entendermos o desenvolvimento do CEC de cabeça e pescoço.

## REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
2. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Eng J Med*. 2008;359(11):1143-54.
3. Liang C, Marsit CJ, Houseman EA, Butler R, Nelson HH, McClean MD, et al. Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34(8):1111-8.
4. 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):581-6.
5. Tachezy R, Klozar J, Rubenstein L, Smith E, Saláková M, Smahelová J, et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol*. 2009;81(5):878-87.
6. Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32(1):1-7
7. Hans S, Badoual C, Gorphe P, Brasnu D. Transoral robotic surgery for head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(8):1979-84.
8. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med*. 2003;349(22):2091-8.
9. Hu D, Goldie S. The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):500.e1-7.
10. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, 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):777-89.
11. 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):3128-37.
12. 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):182-96.
13. 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):681-6.

14. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*. 2007;29(8):779-92.
15. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, Nieto A, Sánchez MJ, Juan A, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):741-9.
16. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004;39(3):155-65.
17. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501.
18. 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):251-5.
19. 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 Eng J Med*. 2007;356(19):1944-56.
20. 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(1):69-88.
21. Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, Sandner A. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. *Oral Oncol*. 2007;43(9):933-9.
22. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer*. 2009;124(2):394-401.
23. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, Berthiller J, Zhang ZF, Lissowska J, 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):1091-102.
24. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res*. 2008;87(1):14-32.
25. Conway DI, McMahon AD, Smith K, Black R, Robertson G, Devine J, et al. Components of socioeconomic risk associated with head and neck cancer: a population-based case-control study in Scotland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(1):11-7.
26. Santos LCO, Cangussu MCT, Batista OM, Santos JP. Oral Cancer: Population sample of the State of Alagoas at a reference hospital. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(4):524-9.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. Vol. 2, 2008. [Accessed in Jan 30 2013]. Available in: <http://www.nccn.org>.
28. Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO* 2010;58(8):762-9.
29. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Hornung J, Velegarakis GA, et al. T1 and T2 hypopharyngeal cancer treatment with laser microsurgery. *J Surg Oncol*. 2010;102(1):27-33.
30. Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, Waldfahrer F, Hornung J, Velegarakis GA, et al. Evaluation of available surgical management options for early supraglottic cancer. *Head Neck*. 2010;32(8):1048-55.
31. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, et al. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1764-72.
32. Haque R, Contreras R, McNicoll MP, Eckberg EC, Petitti DB. Surgical margins and survival after head and neck cancer surgery. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2006;6:2.
33. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1064-71.
34. Soltys SG, Choi CY, Fee WE, Pinto HA, Le QT. A planned neck dissection is not necessary in all patients with N2-3 head-and-neck cancer after sequential chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):994-9.
35. 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].
36. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med*. 2004;350(19):1945-52.
37. 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.
38. Bourhis J, Lefebvre JL, Vermorken JB. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer*. 2010;46(11):1979-89.
39. Posner MR. Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: the role of neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2005;10Suppl 3:11-9.
40. Duprez F, Madani I, Bonte K, Boterberg T, Vakaet L, Derie C, et al. Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiation Oncol*. 2009;93(3):563-9.
41. Santos RC, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HR. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(6):1338-44.
42. Jham BC, Freire ARS. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(5):704-8.
43. Urba SG. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin plus placebo in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Ann Oncol (ESMO)* 2010; 21:Abstract 1003.
44. da Silva SD, Ferlito A, Takes RP, Brakenhoff RH, Valentin MD, Woolgar JA, et al. Advances and applications of oral cancer basic research. *Oral Oncol*. 2011;47(9):783-91.
45. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment *Annu Rev Pathol*. 2009;4:49-70.
46. Dasgupta S, Dash R, Das SK, Sarkar D, Fisher PB. Emerging strategies for the early detection and prevention of head and neck squamous cell cancer. *J Cell Physiol*. 2012;227(2):467-73.



- 
47. Pinto FR, Matos LL, Gumz Segundo W, Vanni CM, Rosa DS, Kanda JL. Tobacco and alcohol use after head and neck cancer treatment: influence of the type of oncological treatment employed. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(2):171-6.
48. Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Importance of diet in the prevention of oral cancer. *Med Oral.* 2003;8(4):260-8.
49. Cleary KR, Batsakis JG. Oral squamous cell carcinoma and the mandible. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(12):977-9.
50. Pascoal MBN, Chagas JF, Alonso N, Aquino JL, Ferreira MC, Pascoal MIN, et al. Marginal mandibulectomy in the surgical treatment of tonsil and retromolar trigone tumours. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(2):180-4.