

GUIA DE CONDUTAS ONCOLÓGICAS DO HOSPITAL DE BASE



Hospital de Base
Inst. de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

Brasília-DF
Julho, 2019

Fotos: HB e IGESDF
Projeto gráfico: Haroldo Brito
Diagramação: Criatus Design

**Instituto de Gestão Estratégica
de Saúde - Hospital de Base**

Setor Médico Hospitalar Sul, Área Especial
Quadra 101, Asa Sul, Brasília-DF
CEP 70904-970 – Caixa Postal 4545
Telefone: +55 (61) 3315-1675

Todos os direitos reservados ao Instituto de Gestão
Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF). Os
textos contidos nesta publicação **podem ser reproduzidos,
armazenados ou transmitidos, desde que citada a fonte.**

I59 Instituto de Gestão Estratégica de Saúde. Hospital de Base.
Guia de condutas oncológicas do Hospital de Base/Instituto
de Gestão Estratégica de Saúde. Hospital de Base; organizadores, Amanda
Bruder Rassi, Daniel da Motta Girardi, Rodrigo Bovolin de Medeiros. — Brasília,
DF: IGESDF, 2019.
408 p.
ISBN: 978-65-80768-00-4
Oncologia. 2. Conduta. 3. Quimioterapia. 4. Câncer. 5. Tratamento. I. Título.
CDU: 616-006

Ficha catalográfica elaborada por Patrícia Arlene Regis Pires. CRB1-1699

**INSTITUTO DE GESTÃO ESTRATÉGICA DE
GESTÃO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - IGESDF
DIRETORIA EXECUTIVA**

Diretor Presidente

Francisco Araújo

Diretora Vice-Presidente

Janaína Ramos de Miranda

Diretor de Atenção Hospitalar

Júlio Cesar Ferreira Junior

Diretor de Ensino e Pesquisa

Everton Macêdo Silva

Diretor de Apoio Operacional

Manoel Luiz Narvaz Pafiadache

Diretora de Atenção Pré-Hospitalar Fixa

Nadja Regina Vieira Cavalcante Carvalho

Superintendência de Assistência a

Saúde do Hospital de Base

Antônio Bonaparte de Santana Ferreira Junior

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA DO IGESDF

Gerência da Escola de Saúde

Laércio Lima Luz

Gerência de Incorporação e Gestão do Conhecimento

Niedja Bartira Rocha Nogueira

Gerência de Incorporação e Pesquisa Clínica

Amanda Bruder Rassi

EDITORES

Amanda Bruder Rassi

Daniel da Motta Girardi

Rodrigo Bovolin de Medeiros

CO-AUTORES / COLABORADORES

Alessandra Vanessa Leite e Silva
Andrew Sá Nunes
Arturo Santana Otano
Bruno Santos Wance de Souza
Caio Guimarães Neves
Daniel da Motta Girardi
Daniel Fernandes Marques
Daniele Xavier Assad
Diego Franco Silveira Fernandes
Fabiana Comar
Fernanda Cesar Moura
Francis de Oliveira Alves
Gustavo Bastos Ribas
Hélio Borges de Souza
Icaro Aragão de Barros
Karin Fabiele Kok
Luiza Nardin Weis
Marcela Crosara Alves Teixeira
Martha Tatiane Mesquita dos Santos
Mirian Cristina da Silva
Rafaela Pereira da Costa
Rafaela Veloso Ribeiro
Renata Reis Figueiredo
Rodrigo Bovolin Medeiros
Romualdo Barroso de Sousa
Martha Tatiane Mesquita dos Santos
Mirian Cristina da Silva
Tatiana Strava Correa
Tatianny de Paula Araujo Vargas
Tiago Pádua Santos

PREFÁCIO

A despeito de a descrição médica mais antiga do câncer de que temos conhecimento remontar ao ano de 2.500 a.C., (um documento do sacerdote egípcio Imhotep detalhando 48 casos médicos, entre os quais facilmente reconhecemos a presença de neoplasias malignas), seu entendimento como a expressão clínica de processos intracelulares disfuncionantes é bastante recente na História.

Os tratamentos baseados na melhor compreensão da fisiopatologia da doença começaram a surgir após a deflagração da Segunda Guerra Mundial na década de 1940. Desde então a Oncologia Clínica é uma especialidade em constante evolução e aperfeiçoamento. E as recentes descobertas nos deixam confiantes de adicionais conquistas futuras em prevenção, diagnóstico precoce e aumento da taxa de cura.

O Serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Base é uma das referências para o tratamento do câncer no Distrito Federal e presta serviço a uma população de aproximadamente 3 milhões de pessoas. Aqui nos deparamos com muitos desafios, mas o principal é prover acesso a tratamento eficiente, digno e humanizado aos que nos procuram em busca de auxílio diante do difícil momento do diagnóstico de um câncer. Esperamos superar suas expectativas em acolhimento, empatia e respeito.

O objetivo desse manual é registrar e dar transparência às práticas do nosso serviço, onde nos esforçamos para conciliar os avanços do tratamento do câncer com a realidade econômica do nosso país, valorizando a obediência aos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) – a universalidade, a integralidade e a equidade.

Os capítulos estão divididos por patologias e em cada um constam os protocolos de tratamento para cada estágio da doença. Trata-se de um trabalho dinâmico, fruto de um esforço coletivo.

Quero registrar meu mais sincero respeito e agradecimento a todos os profissionais que integram a nossa equipe e fazer uma saudação especial aos que se envolveram com afinco à construção desse manual prático. Muito obrigado, meus amigos!

Rodrigo Bovolin de Medeiros

Editores:

Amanda Bruder Rassi

Daniel da Motta Girardi

Rodrigo Bovolin de Medeiros

Nota: Em vista da constante atualização na medicina, sugerimos aos leitores que consultem sempre que necessário os artigos originais. Os editores e colaboradores fizeram o possível para assegurar que as doses dos fármacos e indicações do uso dos mesmos estivessem de acordo com o recomendado na literatura da data de confecção deste manual.

Sumário

NEOPLASIAS DO TRATO GENITOURINÁRIO	11
13 CÂNCER DE BEXIGA	
21 CÂNCER DE PRÓSTATA	
31 CÂNCER DE PÊNIS	
37 CÂNCER DE RIM	
45 CÂNCER DE TESTÍCULO	
NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL	57
59 CÂNCER DE ESTÔMAGO	
65 CÂNCER DE ESÔFAGO	
73 HEPATOCARCINOMA	
81 CÂNCER DE CÓLON	
89 CÂNCER DE RETO	
97 METASTASECTOMIA HEPÁTICA DO CÂNCER COLORRETAL	
105 CÂNCER DE CANAL ANAL	
111 CÂNCER DE PÂNCREAS	
117 CÂNCER DE VESÍCULA E VIAS BILIARES	
TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO TRATO GASTROINTESTINAL	129
131 TUMOR NEUROENDÓCRINO DO TRATO GASTROINTESTINAL	
NEOPLASIAS DA TIREOIDE	139
141 CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DE TIREOIDE	
147 CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE	
151 CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE	
NEOPLASIA DE MAMA	157
159 CÂNCER DE MAMA (TRATAMENTO ADJUVANTE)	
173 CÂNCER DE MAMA (DOENÇA METASTÁTICA)	
NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS	183
185 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO	
197 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	
207 CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO	
213 CÂNCER GERMINATIVO DE OVÁRIO	
219 CÂNCER DE VULVA E VAGINA	

MELANOMA	225
227 MELANOMA	
MESOTELIOMA	235
237 MESOTELIOMA	
GLIOMAS	243
245 NEOPLASIA MALIGNA DO ENCÉFALO	
SARCOMAS	251
253 SARCOMA DE PARTES MOLES	
265 OSTEOSSARCOMA	
271 GIST	
275 SARCOMA DE KAPOSI	
NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO	281
283 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO	
299 NEOPLASIA MALIGNA DA NASOFARINGE	
TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO	307
309 TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO	
NEOPLASIA DE PULMÃO	317
319 NEOPLASIA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS	
327 NEOPLASIA DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS	
NEOPLASIA DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO	335
337 NEOPLASIA DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO	
EMERGÊNCIAS E URGÊNCIAS ONCOLÓGICAS	343
345 HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE	
351 SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR	
355 SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR	
361 SÍNDROME DE LISE TUMORAL	
367 NEUTROPENIA FEBRIL	
377 OBSTRUÇÃO INTESTINAL MALIGNA	
385 NAUSEA E VÔMITO INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA	
393 DIARRÉIA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA	
399 MUCOSITE	

NEOPLASIAS DO TRATO GENITOURINÁRIO

CÂNCER DE BEXIGA

CID 10: C67

RAFAELA VELOSO RIBEIRO

1. DIAGNÓSTICO

- Cistoscopia com ressecção transuretral (RTU) do tumor (com biópsias aleatórias).
- Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve (ou ressonância nuclear magnética, se disfunção renal).
- Laboratório para avaliação de hemograma, função renal e hepática.
- Cintilografia óssea, se elevação de fosfatase alcalina ou sintomas.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Ta – Carcinoma papilar não invasivo.

Tis – Carcinoma *in situ* (CIS).

T1 – Invasão de lâmina própria. .

T2 – Invasão da camada muscular própria.

T2a – Invasão da camada muscular própria superficial (metade interna).

T2b – Invasão da camada muscular própria profunda (metade externa).

T3 – Invasão de tecidos perivesicais (gordura perivesical).

T3a – Invasão microscópica.

T3b – Invasão macroscópica.

T4 – Invasão de estruturas extravesicais: próstata, vesículas seminais, útero, vagina, paredes pélvicas, parede abdominal.

T4a – Invasão de próstata, útero ou vagina.

T4b – Invasão da parede pélvica ou abdominal.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

NX – Linfonodo não pode ser avaliado.

NO – Sem evidência de metástase linfonodal.

- N1** – Metástase em 1 linfonodo intrapélvico (perivesical, obturador, íliaco externo e interno ou sacral).
- N2** – Múltiplos linfonodos intrapélvicos (perivesical, obturador, íliaco externo e interno ou sacral).
- N3** – Envolvimento de linfonodos na íliaca comum.

METÁSTASE A DISTÂNCIA (M)

- M0** – Sem evidência de metástase à distância.
- M1** – Metástase à distância.
- M1a** – Metástase à distância limitadas a linfonodos acima da íliaca comum.
- M1b** – Metástase à distância (não linfonodais).

3. AGRUPAMENTO TNM

Estádio	T	N	M
Oa	Ta	N0	M0
OIs	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-4a	N2-3	M0
IVA	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	m1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença Não Músculo Invasiva (Estádio clínico 0 e I)

- RTU seguida de instilação Intra-Vesical de bacilo de Calmette-Guérén (BCG) se presença de pelo menos um dos critérios de risco de recidiva/ progressão [1].

Fatores de risco:

- Múltiplas recorrências em período inferior a 1 ano.
- Tumores multicêntricos.
- Qualquer lesão maior que 3 cm.
- Tumores em estágio I.
- Presença de CIS.
- Tumores de alto grau ou localização desfavorável para ressecção.

Doença Músculo Invasiva – estádios II a IV (T2-4 e/ou N+ e M0)

- T2-4 e/ou N+ em estadiamento clínico: Considerar quimioterapia (QT) neoadjuvante com MVAC 3 a 4 ciclos ou CG por 4 ciclos ou MVAC DOSE DENSE 3 a 4 ciclos. Após QT neoadjuvante, proceder com cistectomia radical e dissecação linfonodal estendida [2-5].
- pT2aN0M0 – Estádio II sem invasão linfovascular e margens cirúrgicas livres: Não há indicação de QT adjuvante.
- pT2aN0M0 – Estádio II com invasão linfovascular e/ou margem cirúrgica comprometida e/ou T2b – ou Estádio III a IV (T3a-T4 e/ou N+ e M0), independente de status de invasão vascular ou margem cirúrgica: QT adjuvante – MVAC ou MVAC DOSE DENSE 4 ciclos ou CG 4 ciclos, se idade elevada, estado geral limitado, múltiplas co-morbidades [6-8].

Pacientes que não aceitam ou sem condições clínicas de cistectomia [9, 10]

- RTU agressiva. Após 4 semanas de RTU para ressecção tumoral completa – Radioterapia + QT - cisplatina, 70 mg/m² EV, D1 e D22. Alternativamente pode-se empregar a dose de 30 mg/m² semanal durante a radioterapia. Se resposta completa, fase de consolidação com terceira dose de cisplatina e com dose adicional de Radioterapia. Se doença residual, avaliar possibilidade de cistectomia de salvamento.

Estádio IV (M1) – 1ª linha

- Pacientes com função renal adequada (ClCr $\geq$ 60 ml/min): CG, PCG, MVAC ou MVAC dose densa.
- Pacientes com função renal comprometida ou contraindicação a cisplatina: Carbo-gemcitabina ou MVACarbo (modificado) [11-13].

Obs:

- MVAC e CG foram comparados em estudo de fase 3 que não demonstrou diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, com melhor perfil de toxicidade para CG [11].
- PCG foi comparado ao esquema CG em estudo de fase 3 e demonstrou melhor taxa de resposta (55.5% versus 43.6%, $p=0.0031$) sem diferença em sobrevida global (15.8 versus 12.7 meses, $p=0.075$) [14].

Tratamento Sistêmico de Resgate – 2ª linha

Considerar o tratamento prévio e o performance status do paciente para decidir sobre terapia adicional. Alguns pacientes podem se beneficiar de cirurgia de resgate.

- Gemcitabina 1200 mg/m² D1, D8, D15 a cada 4 semanas, caso M-VAC prévio.
- Paclitaxel 175 mg/m², D1, a cada 3 semanas ou 80 mg/m², semanalmente, caso CG prévio.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
MVAC				
Metotrexato	30 mg/m ²	IV	D1, D15 e D22	A cada 28 dias
Vinblastina	3 mg/m ²	IV	D1, D15 e D22	
Doxorrubicina	30 mg/m ²	IV	D2	
Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D2	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
G - CSF - Filgrastim	300 mcg	SC	D4 - D8	A cada 28 dias
MVAC dose densa				
Metotrexato	30 mg/m²	IV	D1	A cada 14 dias
Vinblastina	3 mg/m²	IV	D2	
Doxorrubicina	30 mg/m²	IV	D2	
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D2	
G - CSF - Filgrastim	300 mcg	SC	D4 - D8	
PCG				
Paclitaxel	80 mg/m²	IV	D1, D8	A cada 21 dias
Cisplatina	35 mg/m²	IV	D1, D8	
Gemcitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8	
CG				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 28 dias
Gemcitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8, D15	
Carbo - Gemcitabina				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Gemcitabina	1000 mg/m²	IV	D1 e D8	
MVACarbo (modificado)				
Metotrexato	15 mg/m²	IV	D1, D15, D22	A cada 28 dias
Vinblastina	3 mg/m²	IV	D1, D15, D22	
Doxorrubicina	30 mg/m²	IV	D2	
Carboplatina	AUC 5	IV	D2	

6. SEGUIMENTO

Cistoscopia	A cada 3 meses para aqueles não submetidos a cistectomia radical.
Exame Físico	a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano.
Exames de imagem (Tomografias e cintilografia óssea)	conforme sintomas.

7. REFERÊNCIAS

1. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. The Journal of urology. 2003 Jan;169(1):90-5. PubMed PMID: 12478111. Epub 2002/12/13. eng.
2. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet (London, England). 1999 Aug 14;354(9178):533-40. PubMed PMID: 10470696. Epub 1999/09/02. eng.
3. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011 Jun 1;29(16):2171-7. PubMed PMID: 21502557. Pubmed Central PMCID: PMC3107740. Epub 2011/04/20. eng.
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. The New England journal of medicine. 2003 Aug 28;349(9):859-66. PubMed PMID: 12944571. Epub 2003/08/29. eng.
5. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2005 Apr 18(2):CD005246. PubMed PMID: 15846746. Epub 2005/04/23. eng.
6. Kim DS, Lee YH, Cho KS, Cho NH, Chung BH, Hong SJ. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology. 2010 Feb;75(2):328-32. PubMed PMID: 20018349. Epub 2009/12/19. eng.

7. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). The Cochrane database of systematic reviews. 2006 Apr 19(2):CD006018. PubMed PMID: 16625650. Epub 2006/04/21. eng.
8. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010 Sep 1;16(17):4461-7. PubMed PMID: 20651056. Epub 2010/07/24. eng.
9. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efird JT. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. *The New England journal of medicine*. 1993 Nov 4;329(19):1377-82. PubMed PMID: 8413433. Epub 1993/11/04. eng.
10. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *The New England journal of medicine*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88. PubMed PMID: 22512481. Epub 2012/04/20. eng.
11. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Sep;18(17):3068-77. PubMed PMID: 11001674. Epub 2000/09/23. eng.
12. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Jul 20;23(21):4602-8. PubMed PMID: 16034041. Epub 2005/07/22. eng.
13. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jan 10;30(2):191-9. PubMed PMID: 22162575. Pubmed Central PMCID: PMC3255563. Epub 2011/12/14. eng.
14. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1107

CÂNCER DE PRÓSTATA

CID 10: C61

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, PSA, Fosfatase alcalina (FA) e Coagulograma.
- Cintilografia óssea nos casos de: PSA > 20ng/ml, Gleason > 8, T3 e T4, sintomáticos e/ou FA elevada.
- Tomografia computadorizada pélvica ou ressonância nuclear magnética nos casos de: T3 ou T4, T1-T2 com alto risco.

2. ESTADIAMENTO

Estadiamento AJCC, 8ª Edição

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não há evidência de tumor primário.

T1 – Tumor não palpável e não visualizado em exames de imagem.

T1a – Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b – Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado .

T1C – Tumor identificado por biópsia de agulha fina em um ou ambos lobos, mas não palpável.

T2 – Tumor é palpável e confinado à próstata.

T2a – Tumor envolve metade ou menos de um dos lobos da próstata.

T2b – Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não invade ambos os lobos.

T2c – Tumor invade ambos os lobos da próstata.

T3 – Tumor extraprostático que não é fixo ou não invade estruturas adjacentes.

T3a – Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral).

T3b – Tumor invade a vesícula seminal.

T4 – Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais, como o esfíncter externo, reto, bexiga, musculatura elevadora pélvica e/ou parede pélvica.

TUMOR PRIMÁRIO (T) ESTADIAMENTO PATOLÓGICO (pT)

pT2 – Confinado à próstata.

pT3 – Extensão extraprostática.

pT3a – Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo vesical.

pT3b – Tumor invade a vesícula seminal.

pT4 – Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais, como o esfíncter externo, reto, bexiga, musculatura elevadora pélvica e/ou parede pélvica.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

NX – Linfonodos regionais não avaliados.

NO – Ausência de metástases linfonodais.

N1 – Presença de metástases em linfonodos regionais.

METÁSTASE (M)

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Presença de metástases à distância.

M1a – Metástase em linfonodos não regionais.

M1b – Metástase óssea.

M1c – Metástases em outros sítios com ou sem metástase óssea.

3. AGRUPAMENTO TNM

Estádio	T	N	M	PSA	Grupo prognóstico
I	cT1a – c, cT2a	NO	MO	<10	1
	pT2	NO	MO	<10	1
IIA	cT1a – c, cT2a, pT2	NO	MO	> 10 < 20	1
	cT2b – c	NO	MO	< 20	1
IIB	T1 – 2	NO	MO	< 20	2

Estádio	T	N	M	PSA	Grupo prognóstico
IIC	T1 - 2	N0	M0	< 20	3
	T1 - 2	N0	M0	< 20	4
IIIA	T1 - 2	N0	M0	> 20	1 - 4
IIIB	T3 - 4	N0	M0	Qualquer	1 - 4
IIIC	Qualquer T	N	M0	Qualquer	5
IVA	Qualquer T	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

4. PROGNÓSTICO

GRUPOS PROGNÓSTICOS	GLEASON	CARACTERÍSTICAS GLEASON
1	6	3 + 3
2	7	3 + 4
3	7	4 + 3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 ou 10	4+5, 5+4, 5+5

CATEGORIAS DE RISCO	
Risco Baixo	T1a - T2a e Gleason 6 e PSA < 10 ng/ml
Risco Intermediário	T2b - T2c ou Gleason 7 ou PSA 10-20 ng/ml
Risco alto	≥T3a ou Gleason 8-10 ou PSA ≥ 20 ng/ml

5. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento da doença localizada

Baixo risco [1-3]:

- Vigilância ativa.
- Prostatectomia radical.
- Radioterapia externa.

Obs: Vigilância ativa: PSA a cada 6 meses, toque retal a cada 12 meses, biópsia a cada 12 meses (antecipar exames se clinicamente indicado). Considerar RNM de próstata se PSA em elevação e biópsia negativa.

Risco intermediário favorável [4, 5]:

Definição: Gleason 7 - 3 + 4 ou menos, apenas 1 fator de risco intermediário e < 50% dos fragmentos de biópsia positivos para malignidade.

Manejo:

- Prostatectomia radical.
- Radioterapia externa.

Risco intermediário desfavorável [4, 5]:

Definição: Gleason 7 - 4 + 3 ou menos, ou mais que 1 fator de risco intermediário ou > 50% dos fragmentos de biópsia positivos para malignidade.

Manejo:

- Prostatectomia radical.
- Radioterapia externa com ablação androgênia por 6 meses.

Risco alto [5, 6]:

- Prostatectomia radical.
- Radioterapia externa com ablação androgênica por 24 meses.

Tratamento adjuvante após prostatectomia radical [7-11]:

- Pacientes com linfonodo negativo: tratamento adjuvante não está indicado.
- Pacientes com linfonodos positivos: Observação para aqueles com poucos linfonodos (menos que 2 linfonodos) e que negativaram o PSA. Para os demais, discutir ablação androgênia e radioterapia.
- Pacientes com pT3 ou margem positiva: Radioterapia adjuvante.

Recidiva bioquímica

Após prostatectomia radical [12]:

Definição: Elevação acima de 0,2 ng/ml em três medidas consecutivas separadas por pelo menos duas semanas de intervalo entre cada medida do PSA.

Tratamento: Radioterapia de resgate. Discutir ablação androgênica concomitante por 6 meses.

Após radioterapia [13, 14]:

Definição: aumento do PSA em mais de 2 ou 3 ng/ml acima do nadir ou dois aumentos consecutivos $\geq 0,5$ ng/ml acima do nadir após a radioterapia.

Tratamento:

- Discutir prostatectomia radical de resgate.
- Discutir ablação androgênica nos pacientes com alto risco inicial e com tempo de duplicação de PSA < 3 meses, ou que tenham PSA > 10 ng/ml na consulta inicial da recidiva bioquímica. A ablação pode ser intermitente ou contínua.

Doença metastática sensível à castração

- Hormonioterapia de 1ª linha: orquiectomia ou análogo de LHRH.
- Hormonioterapia associada à docetaxel por 6 ciclos para pacientes com alto volume de doença [15, 16].

Obs: Pacientes com alto volume de doença são definidos por: presença de doença visceral, pelo menos 4 sítios de metástases ósseas com pelo menos 1 deles fora do esqueleto axial [16].

Doença metastática resistente a castração

Hormonioterapia de segunda linha [17-19]:

- Dietilestilbestrol VO 1 mg/dia + varfarina ¼ comprimido. de 2ª a 6ª feira ou AAS 100mg/dia.
- Bicalutamida 50 mg VO ao dia.
- Prednisona 10 mg VO ao dia.
- Cetoconazol 1.200 mg VO ao dia.

Doença hormônio refratária [20, 21]:

- Quimioterapia de 1ª linha: docetaxel.
- Quimioterapia de 2ª linha: ciclofosfamida.

Bisfosfonados

Indicados para doença hormônio refratária e comprometimento ósseo extenso: Zoledronato 4 mg EV a cada 3 meses.

6. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Docetaxel				
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Ciclofosfamida oral				
Ciclofosfamida	100 mg	VO	D1 a D21	A cada 28 dias

7. SEGUIMENTO

Exame Físico e dosagem de PSA	• A cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano. • Para os paciente em uso de hormonioterapia: a cada 3 meses.
Exames de imagem	• Após 4 ciclos de quimioterapia. • Conforme sintomas.

8. REFERÊNCIAS

1. Simpkin AJ, Tilling K, Martin RM, Lane JA, Hamdy FC, Holmberg L, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Factors Determining Change to Radical Treatment in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *European urology*. 2015 Jun;67(6):993-1005. PubMed PMID: 25616709. Epub 2015/01/27. eng.
2. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):701-9. PubMed PMID: 18553365. Epub 2008/06/17. eng.
3. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *European urology*. 2009 Jun;55(6):1321-30. PubMed PMID: 19286302. Epub 2009/03/17. eng.
4. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 11;360(24):2516-27. PubMed PMID: 19516032. Epub 2009/06/12. eng.
5. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2883-91. PubMed PMID: 21692049. Pubmed Central PMCID: PMC3139725. Epub 2011/06/22. eng.
6. Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012 Aug;62(2):213-9. PubMed PMID: 22502942. Epub 2012/04/17. eng.
7. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology*. 2006 Jun;7(6):472-9. PubMed PMID: 16750497. Epub 2006/06/06. eng.

8. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jan 1;27(1):100-5. PubMed PMID: 19047295. Pubmed Central PMCID: PMC2645095. Epub 2008/12/03. eng.
9. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Pri-jck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final re-sults of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *European urology*. 2009 Jan;55(1):14-22. PubMed PMID: 18823693. Epub 2008/10/01. eng.
10. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate can-cer significantly reduces risk of metastases and improves survival: lon-g-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2009 Mar;181(3):956-62. PubMed PMID: 19167731. Pubmed Central PMCID: PMC3510761. Epub 2009/01/27. eng.
11. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who be-nefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Sep 20;25(27):4178-86. PubMed PMID: 17878474. Epub 2007/09/20. eng.
12. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 May 20;25(15):2035-41. PubMed PMID: 17513807. Pubmed Central PMCID: PMC2670394. Epub 2007/05/22. eng.
13. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *European urology*. 2010 Mar;57(3):437-43. PubMed PMID: 19303197. Epub 2009/03/24. eng.
14. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA le-vel after radiotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012 Sep 6;367(10):895-903. PubMed PMID: 22931259. Pubmed Central PMCID: PMC3521033. Epub 2012/08/31. eng.
15. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Feb;14(2):149-58. PubMed PMID: 23306100. Epub 2013/01/12. eng.

16. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. PubMed PMID: 26244877. Pubmed Central PMCID: PMC4562797. Epub 2015/08/06. eng.
17. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2393-400. PubMed PMID: 18383517. Pubmed Central PMCID: PMC3359896. Epub 2008/04/03. eng.
18. Kucuk O, Fisher E, Moynour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology*. 2001 Jul;58(1):53-8. PubMed PMID: 11445479. Epub 2001/07/11. eng.
19. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *British journal of cancer*. 2011 Feb 15;104(4):620-8. PubMed PMID: 21285990. Pubmed Central PMCID: PMC3049603. Epub 2011/02/03. eng.
20. Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, Mignot G, Martin E, Kermarrec I, et al. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. *Anticancer research*. 2010 Oct;30(10):4317-23. PubMed PMID: 21036758. Epub 2010/11/03. eng.
21. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12. PubMed PMID: 15470213. Epub 2004/10/08. eng.

CÂNCER DE PÊNIS

CID 10: C60

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

RENATA REIS FIGUEIREDO

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, Função Renal, Fosfatase Alcalina.
- Raio-x ou Tomografia de Tórax.
- Tomografia ou Ressonância de Pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor primário não avaliável.

T0 – Não há evidencia de tumor primário.

Tis – Carcinoma *in situ* (neoplasia intraepitelial peniana – NIP).

Ta – CEC localizado não invasivo.

T1 – Glande: tumor invade a lâmina própria.

Prepúcio: tumor invade a derme, a lâmina própria ou a fásia de dartos.

Corpo: tumor invade o tecido conjuntivo entre a epiderme e o corpo cavernoso, independentemente da localização.

Todos os locais com ou sem invasões linfovascular ou perineural e independente do grau.

T1a – Tumor sem invasão linfovascular ou perineural e de baixo grau (1 e 2)

T1b – Tumor com invasão linfovascular e/ou perineural ou tumor de alto grau (3 ou sarcomatóide)

T2 – Tumor invade o corpo esponjoso (glande ou corpo ventral) com ou sem invasão uretral

T3 – Tumor invade o corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão uretral

T4 – Tumor invade outras estruturas adjacentes (escroto, próstata, osso púbico)

LINFONODOS – CRITÉRIOS CLÍNICOS

cNX – Linfonodo regional não pode ser acessado.

cNO – Sem linfonodos inguinais palpáveis ou visíveis.

- cN1** – Linfonodo inguinal unilateral palpável, móvel.
- cN2** – ≥ 2 linfonodos inguinais unilaterais palpáveis móveis ou linfonodos inguinais bilaterais.
- cN3** – Massa linfonodal inguinal fixa ou linfonodomegalia pélvica unilateral ou bilateral.

LINFONODOS – CRITÉRIOS PATOLÓGICOS

- pNX** – Metástase linfonodal não pode ser avaliada.
- pN0** – Ausência de metástase linfonodal.
- pN1** – ≤ 2 metástases em linfonodos inguinais unilaterais, sem extensão extranodal.
- pN2** – ≥ 3 metástases em linfonodos inguinais unilaterais ou metástases bilaterais, sem extensão extranodal.
- pN3** – Metástase em linfonodo com extensão extranodal ou metástase em linfonodo pélvico.

METÁSTASE

- M0** – Ausência de metástase a distância.
- M1** – Metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1 – T3	N1	M0
IIIB	T1 – T3	N2	M0
IV	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	N3	M0
	Qualquer	Qualquer	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Pacientes operados com linfonodo negativo ou positivo microscópico:

- Adjuvância: não indicada.

Pacientes com linfonodo clinicamente comprometidos:

- Neoadjuvância com esquema TIP ou cisplatina e fluorouracil [1-3].

Doença metastática ou recidivada

- 1ª linha: Carboplatina e paclitaxel ou cisplatina e fluorouracil [3].
- 2ª linha: Paclitaxel [4].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
TIP adjuvante				
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Ifosfamida	1.200 mg/m²	IV	D1 a D3	
Cisplatina	20 mg/m²	IV	D1 a D3	Por 4 a 5 ciclos
Mesna	1.200 mg/m²	IV	D1 a D3	
Cisplatina e fluorouracil adjuvante				
Fluorouracil	1000 mg/m²	IV em 24h	D1 a D4	A cada 21 dias
Cisplatina	80 mg/m²	IV	D1	Por 4 ciclos
Carboplatina e paclitaxel 1ª linha				
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	
				Por 4 a 6 ciclos

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e fluorouracil 1ª linha				
Fluorouracil	1000 mg/m²	IV em 24h	D1 a D4	A cada 21 dias
Cisplatina	80 mg/m²	IV	D1	
Paclitaxel 2ª linha				
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Exame Físico	a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano.
Exames de imagem	conforme sintomas.

7. REFERÊNCIAS

- Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. The Journal of urology. 2007 Apr;177(4):1335-8. PubMed PMID: 17382727. Epub 2007/03/27. eng.
- Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. European urology. 2007 Aug;52(2):488-94. PubMed PMID: 17316964. Epub 2007/02/24. eng.
- Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. The Journal of urology. 1992 Mar;147(3):630-2. PubMed PMID: 1538445. Epub 1992/03/01. eng.
- Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Gonnella A, Perdona S, Ferro M, et al. Activity and toxicity of paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer patients. Anti-cancer drugs. 2009 Apr;20(4):277-80. PubMed PMID: 19262371. Epub 2009/03/06. eng.

CÂNCER DE RIM

CID 10: C64

GUSTAVO BASTOS RIBAS

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, função renal, DHL, cálcio sérico, fosfatase alcalina.
- Tomografia de tórax, abdome e pelve.
- Cintilografia óssea se dor óssea ou fosfatase alcalina elevada.
- Ressonância nuclear magnética ou tomografia de crânio contrastada se sintomas ou candidato ao uso de anti-angiogênico.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não avaliável.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

T1 – T1a- tumor <4cm e confinado ao rim.

T1b – tumor >4 cm, mas < ou =7 cm, limitado ao rim.

T2 – T2a- tumor>7cm, mas< ou= 10 cm e confinado ao rim.

T2b – tumor > 10 cm, limitado ao rim.

T3 – T3a: tumor invade a veia renal e seus ramos, ou invade o sistema pélvico e calicial, ou os tecidos perirrenais, mas não ultrapassa a fáscia de Gerota.

T3b: O tumor invade a veia cava inferior abaixo do diafragma.

T3c – O tumor se estende para dentro da veia cava acima do diafragma ou invade a parede da veia cava.

T4 – O tumor ultrapassa a fáscia de Gerota.

LINFONODOS REGIONAIS

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – metástase em linfonodos regional (is).

METÁSTASE A DISTÂNCIA

M0 – Ausência de metástases

M1 – Metástase à distância

3. AGRUPAMENTO TNM

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 – 2	N0	M0
	T3	N0 – 1	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. PROGNÓSTICO

Critérios de Motzer [1, 2].

- Hb < 12 mg/dL
- Cálcio sérico corrigido > 10 mg/dL
- DHL 1,5 x limite superior
- KPS < 80%
- Intervalo entre nefrectomia e tratamento < 1 ano

Banco de dados do *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)*, que avaliou critérios prognósticos em pacientes tratados com terapia de alvo molecular anti-VEGF, validou quatro dos cinco critérios do MSKCC (intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor que 1 ano, índice de desempenho menor que 80%, cálcio sérico elevado e presença de anemia) e adicionou mais dois (neutrofilia e trombocitose):

Prognóstico bom: nenhum fator de risco; sobrevida mediana 28,6 meses.

Prognóstico intermediário: 1-2 fatores de risco; sobrevida mediana 14,6 meses.

Prognóstico desfavorável: > 2 fatores de risco; sobrevida mediana 4,5 meses.

5. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença localizada:

Tratamento adjuvante pós nefrectomia: não indicado

Obs:

- Nos pacientes assintomáticos com prognóstico favorável, pequeno volume de doença e evolução indolente, pode-se considerar a observação vigilante.

Doença metastática

Carcinoma do tipo células claras

- Pazopanibe 800 mg/dia VO [3, 4].

Variante papilífero puro

- Não há padrão: Pazopanibe por extrapolação.
- Opção: Gencitabina monoterapia.

Ductos coletores (ducto de Bellini)

- Cisplatina e gencitabina [5].

Variante Sarcomatóide

- Doxorrubicina e gencitabina.
- Favorecemos os inibidores do VEGF (pazopanibe) quando o componente sarcomatoide representar < 20% do volume tumoral total.

Carcinoma Medular

- M-VAC dose densa [5]:
- Cisplatina, paclitaxel e gencitabina

Obs:

- Considerar nefrectomia em doença metastática

6. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Pazopanibe				
Pazopanibe	800mg	VO	Diário	Contínuo
Gencitabina				
Gencitabina	1000/m ²	IV	D1, D8, D15	A cada 28 dias
Cisplatina e gencitabina				
Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1000/m ²	IV	D1, D8	
Doxorrubicina e gencitabina				
Doxorrubicina	50/m ²	IV	D1	A cada 21 ou 28 dias
Gencitabina	1000/m ²	IV	D1, D8	
MVAC dose densa				
metotrexato	30 mg/m ²	IV	D1	A cada 14 dias
vimblastina	3 mg/m ²	IV	D2	
Doxorrubicina	30/m ²	IV	D2	
Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D2	
G - CSF, 300 mcg SC, do D3 ao D7				
Cisplatina, paclitaxel e gencitabina				
Cisplatina	35 mg/m ²	IV	D1, D8	A cada 21 dias
Gencitabina	1000/m ²	IV	D1, D8	
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8	

6. SEGUIMENTO

Estádio I	História e exame físico a cada 6 meses por 2 anos e anualmente por 5 anos. Tomografia de tórax e abdômen: anualmente.
Estádio II Estádio III	História e exame físico a cada 3-6 meses por 3 anos e anualmente por 5 anos. Tomografia de tórax , abdômen e pelve a cada 3-6 meses por 3 anos e anualmente por 5 anos.
Estádio IV:	Cada 6- 16 semanas tomografia de tórax, abdômen e pelve. Em terapia: Laboratoriais de acordo com a terapia.
Outros exames de imagem	Se clinicamente indicados.

7. REFERÊNCIAS

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999 Aug;17(8):2530-40. PubMed PMID: 10561319. Epub 1999/11/24. eng.
2. Bukowski RM, Negrier S, Elson P. Prognostic factors in patients with advanced renal cell carcinoma: development of an international kidney cancer working group. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6310S-4S. PubMed PMID: 15448023. Epub 2004/09/28. eng.
3. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. PubMed PMID: 20100962. Epub 2010/01/27. eng.

4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013 Aug 22;369(8):722-31. PubMed PMID: 23964934. Epub 2013/08/24. eng.
5. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *The Journal of urology*. 2007 May;177(5):1698-702. PubMed PMID: 17437788. Epub 2007/04/18. eng.

CÂNCER DE TESTÍCULO

CID 10: C62

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores Séricos: DHL, Alfa-Fetoproteína e Beta-HCG.
- Tomografia Computadorizada de Tórax, Abdômen e Pelve.
- Ressonância Nuclear Magnética de crânio, se clinicamente indicada.
- Cintilografia Óssea, se clinicamente indicada.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

pTX – Tumor primário não avaliável.

pT0 – Sem evidência de tumor primário.

pT1 – Tumor limitado ao testículo (incluindo invasão da rede testis) sem invasão vascular/linfática..

pT1a: Tumor < 3cm.

pT1b: Tumor > 3cm.

pT2 – Tumor limitado ao testículo e epidídimo com invasão vascular/linfática ou tumor com extensão através da túnica albugínea com envolvimento da túnica vaginal.

pT3 – Tumor invade o cordão espermático com ou sem invasão vascular/linfática.

pT4 – Tumor invade o escroto com ou sem invasão vascular/linfática.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL CLÍNICO

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – Metástase em conglomerado linfonodal < 2 cm na maior dimensão; ou múltiplos linfonodos nenhum maior que 2 cm.

N2 – Metástase em conglomerado linfonodal > 2 cm, porém não maior que 5 cm no maior diâmetro; ou múltiplos linfonodos maiores que 2cm mas não maiores que 5cm.

N3 – Metástase em conglomerado linfonodal > 5cm no maior diâmetro.

LINFONODOS PATOLÓGICOS

pNx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

pN0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

pN1 – Metástase em conglomerado linfonodal < 2 cm no maior diâmetro e < 5 linfonodos positivos nenhum maior que 2 cm.

pN2 – Metástase em conglomerado linfonodal > 2 cm, porém não maior que 5 cm no maior diâmetro; ou mais que 5 linfonodos positivos, nenhum maior que 5cm; ou evidência extranodal do tumor.

pN3 – Metástase em conglomerado linfonodal > 5 cm no maior diâmetro.

METÁSTASE

Mx – Metástase a distância não avaliável.

M0 – Sem metástase à distancia.

M1 – Metástase a distância.

M1A – Metástase pulmonar ou linfonodal não regional.

M1b – Metástase em outros sítios que não pulmão ou linfonodos não regionais.

MARCADORES SÉRICOS			
	DHL	HCG	Alfa-fetoproteína
S1	< 1.5 x LSN	< 5.000	< 1.000
S2	1.5 a 10 x LSN	5.000 a 50.000	1.000 a 10.000
S3	>10 x LSN	>50.000	> 10.000

LSN = limite superior da normalidade

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M	S
IA	pT1	NO	MO	SO
IB	PT2 - 4	NO	MO	SO
IS	Qualquer T	NO	MO	S1 - 3
IIA	Qualquer T	N1	MO	SO - 1

ESTÁDIO	T	N	M	S
IIB	Qualquer T	N2	M0	S0 - 1
IIC	Qualquer T	N3	M0	S0 - 1
IIIA	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S0 - 1
IIIB	Qualquer T	N1 - 3	M0	S2
	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S2
IIIC	Qualquer T	N1 - 3	M0	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer T	Qualquer N	M1b	Qualquer S

4. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA DOENÇA AVANÇADA (IGCCCG)		
	Seminoma	Não Seminoma
Risco Baixo	Qualquer nível de marcador	AFP < 1.000 ng/ml HCG < 5.000 um/ml
	Qualquer localização	DHL < 1.5 x LSN
	Ausência de metástase visceral não pulmonar	Primário: testículo ou retroperitônio
		Ausência de metástase visceral não pulmonar

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DA DOENÇA AVANÇADA (IGCCCG)		
Risco Intermediário	Metástase visceral não pulmonar	AFP 1.000 a 10.000 ng/ml HCG 5.000 a 50.000 um/ml DHL 1.5 a 10 x LSN Primário: testículo ou retroperitônio Ausência de metástase visceral não pulmonar
Risco alto	Não há	AFP > 10.000 ng/ml HCG > 50.000 um/ml DHL > 10 x LSN Primário: Mediastino Presença de metástase visceral não pulmonar

5. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio I

Pacientes pós orquiectomia:

Não Seminoma:

Fatores de risco:

- Predomínio de carcinoma embrionário.
- Invasão vascular/linfático.

Sem fatores de risco:

Observação vigilante nos pacientes aderentes [1].

1 ou dois fatores de risco:

- BEP x 1 [2].
- Linfadencetomia retroperitoneal [2].
- Observação vigilante nos pacientes aderentes e com apenas 1 fator de risco.

Seminoma

Fatores de risco:

- Tamanho >4cm.
- Invasão da rede testis.

Sem fatores de risco:

Observação vigilante nos pacientes aderentes [3].

1 ou dois fatores de risco [4]:

- Carboplatina AUC 7 x 1.
- RT paraórtica 20Gy.
- Observação vigilante nos pacientes aderentes e com apenas 1 fator de risco.

Estádio II e III

Seminoma [5, 6]:

- Baixo risco: BEP x 3 ou EP x 4.
- Risco intermediário: BEP x 4 ou VIP x 4.
- Risco Alto: não há.

Não Seminoma [7, 8]:

- Baixo risco: BEP x 3 ou EP x 4.
- Escrever: Risco intermediário: BEP x 4 ou VIP x 4.
- Risco Alto: BEP x 4 ou VIP x 4.

Massa residual

Seminoma [9]:

- Massa residual < 3 cm: Vigilância exclusiva.

- Massa residual > 3 cm: Repetir exame de imagem precoce e considerar biópsia. Se biópsia positiva ou lesão em progressão pode ser indicada a exploração cirúrgica ou a quimioterapia de resgate com TIP ou VeIP.

Não seminoma:

- Massa residual > 1 cm: linfadenectomia retroperitoneal. Se houver tumor viável na patologia, prosseguir com mais 2 ciclos da mesma quimioterapia [10].

Recidiva tumoral [11-13]:

- Recorrência após remissão com BEP ou EP: TIP x 4 ou VeIP x 4.
- Persistência de doença pós bep ou recidiva precoce: tip x 2 seguido de quimioterapia em altas doses com carboplatina e etoposídeo + transplante de células tronco.
- Doença refratária: TIP x 2 seguido de quimioterapia em altas doses com carboplatina e etoposídeo + transplante de células tronco.
- Persistência ou aumento de lesão sem aumento de marcadores: considerar cirurgia.
- Recidiva pós-transplante ou paciente não candidato a quimioterapia de altas doses: quimioterapia paliativa com gencitabina e oxaliplatina.

6. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
BEP				
Bleomicina	30UI	IV	D2, D9 e D16	A cada 21 dias
Etoposídeo	100 mg/m²	IV	D1 a D5	
Cisplatina	20 mg/m²	IV	D1 a D5	
VIP				

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5	A cada 21 dias
Etoposídeo	75 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Mesna	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Filgrastima	300 mcg	SC	D6 a D12	
EP				
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5	A cada 21 dias
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5	
TIP				
Paclitaxel	250 mg/m ²	IV em 24 horas	D1	A cada 21 dias
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D2 a D5	
Cisplatina	25 mg/m ²	IV	D2 a D5	
Filgrastima	300 mcg	SC	D6 a D12	
Mesna	1.200 mg/m ²	IV	D2 a D5	
VeIP				
Cisplatina	20 mg/m ²	IV	D1 a D5	A cada 21 dias
Ifosfamida	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Vimblastina	0.11mg/kg	IV	D1 e D2	
Mesna	1.200 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Gencitabina + Oxaliplatina				
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	

7. SEGUIMENTO

Alfa – fetoproteína, DHL e Beta – HCG	A cada 3 meses no 1º e 2º anos A cada 6 meses a partir do 3º ano.
Tomografias de tórax, abdome e pelve	A cada 6 meses no 1º e 2º anos Anualmente após 3º ano

8. REFERÊNCIAS

1. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Bremnes RM, et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage I (CSI) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NS-GCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010 Sep;21(9):1858-63. PubMed PMID: 20142410. Epub 2010/02/10. eng.
2. Albers P, Siener R, Kroke S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72. PubMed PMID: 18458040. Epub 2008/05/07. eng.
3. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbaek M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *European urology*. 2014 Dec;66(6):1172-8. PubMed PMID: 25064686. Epub 2014/07/30. eng.
4. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300. PubMed PMID: 16039331. Epub 2005/07/26. eng.
5. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Catton C, Sturgeon J, Moore M, et al. Management of stage II seminoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Jan;16(1):290-4. PubMed PMID: 9440755. Epub 1998/01/24. eng.

6. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, David Crawford E, Vogelzang N, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1869-75. PubMed PMID: 12673712. Epub 2003/04/04. eng.
7. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989 Mar;7(3):387-91. PubMed PMID: 2465391. Epub 1989/03/01. eng.
8. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Apr;16(4):1287-93. PubMed PMID: 9552027. Epub 1998/04/29. eng.
9. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Feb;14(2):454-60. PubMed PMID: 8636757. Epub 1996/02/01. eng.
10. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *The New England journal of medicine*. 1997 Jul 24;337(4):242-53. PubMed PMID: 9227931. Epub 1997/07/24. eng.
11. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Scheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Sep 20;23(27):6549-55. PubMed PMID: 16170162. Epub 2005/09/20. eng.
12. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Jul;16(7):2500-4. PubMed PMID: 9667270. Epub 1998/07/17. eng.
13. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Jul;15(7):2559-63. PubMed PMID: 9215825. Epub 1997/07/01. eng.

NEOPLASIAS DO TRATO GASTROINTESTINAL

CÂNCER DE ESTÔMAGO

CID 10: C16

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

Tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor primário não avaliado.

T0 – Sem evidência do tumor primário.

Tis – Carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sem invasão de lâmina própria, displasia de alto grau.

T1 – Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.

T1a – Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa.

T1b – Tumor invade a submucosa.

T2 – Tumor invade a muscular própria.

T3 – Tumor invade a subserosa sem invasão do peritônio visceral ou de estruturas adjacentes.

T4 – Tumor invade a serosa (peritônio visceral) ou estruturas adjacentes.

T4a – Tumor invade a serosa (peritônio visceral).

T4b – Tumor invade estruturas adjacentes.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

N0 – Ausência de metástase em linfonodos.

N1 – Metástase em um ou dois linfonodos regionais.

N2 – Metástase em três a seis linfonodos regionais.

N3 – Metástase em sete ou mais linfonodos regionais.

N3a – Metástase em sete a quinze linfonodos regionais.

N3b – Metástase em mais de dezesseis infonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Ausência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
	T2	NO	MO
IIA	T2	N1 – 3	MO
	T1	N1 – 3	MO
IIB	T3	NO	MO
	T4a	NO	MO
IIIA	T3	N1 – 3	MO
	T4a	N1 – 3	MO
IVA	T4b	Qualquer N	MO
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença inicial - Estádio I:

Gastrectomia com linfadenectomia a D2. Tratamento adjuvante não está indicado [1].

Tumor localmente avançado - Estádio II e III:

Tratamento perioperatório:

1 - FLOT se paciente < 60 anos e ECOG 0 ou 1 [2, 3].

2 - mFLOX/ Xelox se paciente > 60 anos ou ECOG 2

Tratamento Adjuvante:

Xelox 8 ciclos ou mFLOX 3 ciclos [4].

Doença metastática - Estádio IV:

1ª Linha: XP (preferencial) ou mFLOX [5, 6].

2ª Linha: Irinotecano ou taxanos [7].

3ª linha: Mesa redonda.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
FLOT				
5-FU	2600 mg/m ²	IV	Em 24horas	A cada 14 dias
LV	20 mg	IV	D1	
Docetaxel	50 mg/m ²	IV	D1	
Oxaliplatina	85mg/m ²	IV	D1	
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1, D15, D29	
XELOX				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000mg/m ²	VO	12/12 horas D1 a D14	
XP				
CDDP	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12 horas D1 a D14	
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/m ²	IV	D1 e D15	A cada 28 dias

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Paclitaxel				
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8, D15	A cada 28 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 6 meses
Exames laboratoriais ou de imagem	De acordo com sintomatologia
Endoscopia	Anualmente

7. REFERÊNCIAS

1. Chen XZ, Hu JK, Zhou ZG, Rui YY, Yang K, Wang L, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010 Jan;210(1):100-5. PubMed PMID: 20123339. Epub 2010/02/04. eng.
2. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Dec;17(12):1697-708. PubMed PMID: 27776843. Epub 2016/10/26. eng.
3. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):4004-.
4. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. PubMed PMID: 22226517. Epub 2012/01/10. eng.

5. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 3;358(1):36-46. PubMed PMID: 18172173. Epub 2008/01/04. eng.
6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009 Apr;20(4):666-73. PubMed PMID: 19153121. Epub 2009/01/21. eng.
7. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011 Oct;47(15):2306-14. PubMed PMID: 21742485. Epub 2011/07/12. eng.

CÂNCER DE ESÔFAGO

CID 10: C15

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve.
- Tomografia computadorizada de pescoço em tumores de terço superior.
- Broncoscopia em tumores de terço médio.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor primário não avaliado.

T0 – Sem evidência do tumor primário.

Tis – Displasia de alto grau.

T1 – Tumor invade lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.

T1a – Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa .

T1b – Tumor invade a submucosa.

T2 – Tumor invade a muscular própria.

T3 – Tumor invade a adventícia.

T4 – Tumor invade estruturas adjacentes.

T4a – Tumor pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio.

T4b – Tumor invade outras substâncias adjacentes como aorta , corpo vertebral e traquéia.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

Nx – Linfonodos não podem ser avaliados.

N0 – Sem metástase em linfonodo.

N1 – Metástase em um ou dois linfonodos regionais.

N2 – Metástase em três a seis linfonodos regionais.

N3 – Metástase em sete ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Ausência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

GRAU HISTOLÓGICO (G)

G1 – Bem diferenciado.

G2 – Moderadamente diferenciado.

G3 – Pouco diferenciado, indiferenciado.

3. AGRUPAMENTO TNM

AGRUPAMENTO TNM PARA O CARCINOMA EPIDERMÓIDE			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO – 1	MO
IB	T1	NO	MO
	T2 – 3	NO	MO
II	T2	NO – 1	MO
	T3	NO	MO
III	T3	N1	MO
	T1 – 3	N2	MO
IVA	T4	NO – 2	MO
	Qualquer T	N3	MO
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

AGRUPAMENTO TNM PARA O ADENOCARCINOMA			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	NO	MO
I	T1	NO	MO
IIA	T1	N1	MO
IIB	T2	NO	MO
III	T2	NO	MO
	T3	NO – 1	MO
	T4a	NO – 1	MO

AGRUPAMENTO TNM PARA O ADENOCARCINOMA			
ESTÁDIO	T	N	M
IVA	T1 – 4a	N2	M0
	T4b	N0 – 2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Localizado – Estádio T1N0:

Tratamento endoscópico (para tumores Tis ou T1a) ou cirurgia (esofagectomia) [1, 2].

Obs:

Pacientes com CEC de esôfago cervical estágio I podem ser considerados para radioterapia isolada definitiva, se extensão tumoral menor que 5 cm [3].

Localmente avançado - >T2 ou N+:

- Tratamento trimodal: quimiorradioterapia seguido de Cirurgia. Esquema: Carboplatina + paclitaxel semanal [4].

Obs:

1 - A quimiorradioterapia definitiva pode ser considerada em pacientes com CEC ou para os casos com contraindicação a esofagectomia [5, 6].

2 - Para os pacientes tratados com quimiorradioterapia definitiva e que apresentam persistência de doença, a esofagectomia pode ser considerada como uma opção de resgate.

Metastático:

- 1ª Linha: mFLOX ou Xelox ou XP [7, 8].
- 2ª Linha: Irinotecano monodroga ou taxol monodroga [9].
- 3ª linha: Mesa redonda.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e Paclitaxel concomitante a RDT				
Carboplatina	AUC 2	IV	D1, D8, D15, D22, D29	semanal
Paclitaxel	50 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29	
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1, D15, D29	
XELOX				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12horas D1 a D14	
XP				
Cisplatina	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12horas D1 a D14	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/m ²	IV	D1 e D15	A cada 28 dias
Paclitaxel				
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8, D15	A cada 28 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 3 meses nos primeiros dois anos
Solicitação de exames laboratoriais	Dirigidos pelos sintomas
Tomografias de tórax e abdome	Anualmente
Endoscopia	Anualmente

7. REFERÊNCIAS

1. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. Gut. 2008 Sep;57(9):1200-6. PubMed PMID: 18460553. Epub 2008/05/08. eng.
2. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. World journal of surgery. 2001 Apr;25(4):424-31. PubMed PMID: 11344392. Epub 2001/05/10. eng.
3. Ishikawa H, Sakurai H, Yamakawa M, Saito Y, Nakayama Y, Kitamoto Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for patients with early esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive radiation therapy alone. Journal of clinical gastroenterology. 2005 Jul;39(6):495-500. PubMed PMID: 15942435. Epub 2005/06/09. eng.
4. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. The New England journal of medicine. 2012 May 31;366(22):2074-84. PubMed PMID: 22646630. Epub 2012/06/01. eng.

5. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *The New England journal of medicine*. 1992 Jun 11;326(24):1593-8. PubMed PMID: 1584260. Epub 1992/06/11. eng.
6. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1623-7. PubMed PMID: 10235156. Epub 1999/05/11. eng.
7. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009 Apr;20(4):666-73. PubMed PMID: 19153121. Epub 2009/01/21. eng.
8. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997 Jul;33(8):1216-20. PubMed PMID: 9301445. Epub 1997/07/01. eng.
9. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007 May;18(5):898-902. PubMed PMID: 17351256. Epub 2007/03/14. eng.

HEPATOCARCINOMA

CID 10: C22

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores Séricos: AFP.
- Tomografia computadorizada de Tórax, Abdômen e Pelve.
- Cintilografia óssea se sintomas.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO PARA HEPATOCARCINOMA (AJCC- 8º EDIÇÃO)

Tumor Primário (T)

Tx – Tumor primário não avaliado.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

T1 – Tumor solitário < 2cm ou > 2cm sem invasão vascular.

T1a – Tumor solitário < 2cm.

T1b – Tumor solitário > 2cm sem invasão vascular.

T2 – Tumor solitário > 2cm com invasão vascular ou múltiplos tumores nenhum > 5 cm.

T3 – Múltiplos tumores, pelo menos um > 5 cm.

T4 – Tumor único ou múltiplos de qualquer tamanho com invasão do ramo principal da veia porta ou veia hepática ou tumor com invasão direta de outros órgãos que não a vesícula biliar ou com perfuração do peritônio visceral.

Linfonodos regionais (N)

Nx – Linfonodos regionais não avaliados.

N0 – Sem evidência de metástase linfonodal.

N1 – Qualquer acometimento linfonodal regional.

Metástase à distância

M0 – Sem evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Qualquer T	N1	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

SISTEMA DE ESTADIAMENTO BARCELONA CLINIC LIVER CANCER GROUP (BCLC)

ESTÁDIO	ECOG PS	VOLUME DE DOENÇA	ESTADO FUNCIONAL DO FÍGADO
A2 (Inicial)	0	Nódulo único < 5cm	Bilirrubina normal e hipertensão portal
A3 (Inicial)	0	Nódulo único < 5cm	Aumento da bilirrubina e hipertensão portal
A4 (Inicial)	0	3 nódulos < 3cm	Child - Pugh A ou B
B (Intermediário)	0	Multinodular	Child - Pugh A ou B

ESTÁDIO	ECOG PS	VOLUME DE DOENÇA	ESTADO FUNCIONAL DO FÍGADO
C (Avançado)	1 - 2	Invasão vascular ou disseminação extra-hepática	Child - Pugh A ou B
D (Terminal)	3 - 4	Qualquer	Child - Pugh C

4. PROGNÓSTICO

ESCALA DE CHILD-PUGH			
Critérios	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
TP (INR)	< 1,7	1,71 - 2,2	> 2,2
Ascite	Ausente	Leve	Severa
Encefalopatia	Ausente	Grau I ou II (ou em tratamento)	Grau III e IV
PONTOS	CLASSE	SOBREVIDA EM 1 ANO	SOBREVIDA EM 2 ANOS
5 - 6	A	100%	85%
7 - 9	B	81%	57%
10 - 15	C	45%	35%

5. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Baseado no sistema de estadiamento BCLC

Estádio A [1, 2].

- Cirurgia.
- Transplante hepático.

Estádio B [3]

- Quimioembolização.

Estádio C:

- Sorafenibe [4].
- mFLOX (opção para pacientes não tolerantes a sorafenibe) [5].

Estádio D:

Cuidados clínicos exclusivos.

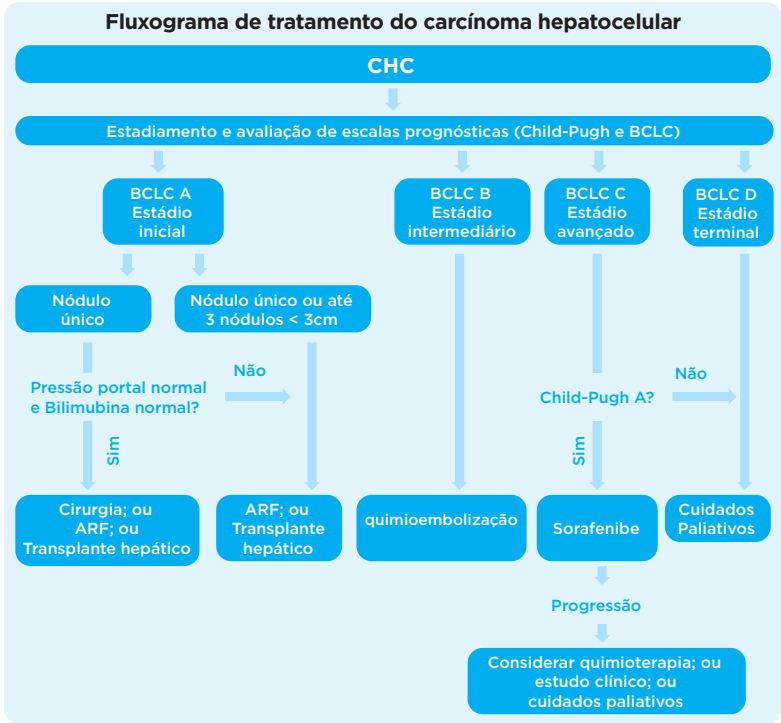
6. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Sorafenibe				
Sorafenibe	400 mg	VO	12/12 horas	Continuo
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1, D15, D29	

7. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	Exame clínico a cada 3 meses nos primeiros 3 anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano.
Alfafetoproteína	A cada 3 meses nos primeiros 3 anos Semestral do 3º ao 5º ano.
Radiografia ou tomografia de tórax e tomografia de abdômen e pelve	Semestral nos primeiros 3 anos Anual do 3º ao 5º ano.
Cintilografia óssea	Se sintomas.

8. FLUXOGRAMA



ARF = ablação por radiofrequência

9. REFERÊNCIAS

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. PubMed PMID: 8594428. Epub 1996/03/14. eng.
2. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999 Dec;30(6):1434-40. PubMed PMID: 10573522. Epub 1999/11/26. eng.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002 May 18;359(9319):1734-9. PubMed PMID: 12049862. Epub 2002/06/07. eng.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008 Jul 24;359(4):378-90. PubMed PMID: 18650514. Epub 2008/07/25. eng.
5. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Oct 1;31(28):3501-8. PubMed PMID: 23980077. Epub 2013/08/28. eng.

CÂNCER DE CÓLON

CID 10: C18

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores Séricos: CEA.
- Tomografia Computadorizada de Tórax, Abdômen e Pelve.
- Ressonância Nuclear Magnética de Abdômen, se clinicamente indicada.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor não avaliado.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Tis – Carcinoma *in situ*, carcinoma intramucoso (invasão da lâmina própria sem extensão para muscular da mucosa).

T1 – Tumor invade a submucosa.

T2 – Tumor invade a muscular própria.

T3 – Tumor invade a muscular própria até os tecidos pericólorretais.

T4a – Tumor invade a superfície do peritôneo visceral.

T4b – Tumor invade ou está aderido a outros órgãos ou estruturais.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

N0 – Sem evidência de metástase linfonodal.

N1 – Metástase em 1-3 linfonodos regionais.

N1a – Metástase em 1 linfonodo regional.

N1b – Metástase em 2-3 linfonodos regionais.

N1c – Tumor na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados, sem metástase linfonodal.

N2 – Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.

N2a – Metástase em 4-6 linfonodos regionais.

N2b – Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

M1a – Metástase restrita a um órgão ou localização.

M1b – Metástase em mais de um órgão/localização sem metástase peritoneal.

M1c – Metástase peritoneal associada ou não a metástase em outros sítios.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – T4a	N1/N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 – T4a	N2b	M0
	T4b	N1 – N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Localizado/Localmente avançado após cirurgia:

- Para pacientes em estágio I: não recomendada adjuvância [1].
- Para pacientes estágio II: Tratamento adjuvante para os pacientes de alto risco: capecitabina por 8 ciclos/ 5-FU Roswel Park (para pacientes jovens) por 3 ciclos ou Quasar (preferência para idosos) [2-4].
- Para os pacientes estadio III:
T3N1: Xelox por 3 meses [7].
T4 OU N2/N3: mFLOX/Xelox por 6 meses (Suspender Oxa no último mês) [3, 7-10].

Obs:

1 - Definição de estadio II de alto risco: T4; perfurado, cirurgia de urgência e < 12 LN avaliados.

2 - Pesquisar instabilidade microssatélite por imunohistoquímica em todos os pacientes. Só tratar os pacientes estadio II que forem estáveis [5].

3 - Iniciar o tratamento em até três meses da ressecção do primário. Após esse período o tratamento torna-se incerto e não deve ser recomendado [6].

4 - Idoso > 65 anos, sempre 5-FU (Quasar) / capecitabina.

Estádio IV (Metastático)

1ª linha: mFLOX/Xelox

2ª linha: IFL ou FOLFIRI ou Irinotecano monodroga [11, 12]

3ª linha: ECOG 0 OU 1: IROX

Obs:

Considerar nos esquemas baseados em oxaliplatina, a interrupção desta droga após 12 semanas de tratamento, utilizando-se então apenas o 5-FU e Leucovorin como quimioterapia de manutenção ou mesmo férias de quimioterapia. A oxaliplatina deverá ser reintroduzida quando houver progressão da doença [13].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Droga	Dose	Via	Días	Intervalo
5-FU – Roswel Park				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
QUASAR				
5-FU	370 mg/m ²	IV	Semanal	Por 24 semanas seguidas
LV	20 mg	IV	Semanal	
Capecitabina				
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12 horas por 14 días	A cada 21 días
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1, D15, D29	
XELOX				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 días
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12 horas D1 a D14	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
IFL				
Irinotecano	125 mg/m²	IV	D1, D8, D15, D22	A cada 6 semanas
5-FU	1.200 mg/m²	IV	D1, D8, D15, D22	
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22	
FOLFIRI				
Irinotecano	150 mg/m²	IV	D1	A cada 14 dias
5-FU	400 mg/m²	IV	D1 - bolus	
LV	20 mg	IV	D1	
5-FU	2400 mg/m²	IV	D1 EM 46HS	
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/m²	IV	D1 e D15	A cada 28 dias
IROX				
Irinotecano	225 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Oxaliplatina	85 mg/m²	IV	D2	

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 3 meses nos primeiros dois anos. A cada 6 meses no 3º ao 5º ano.
CEA	A cada 3 meses nos primeiros 2 anos. Semestral até o 5º ano.
Radiografia de tórax (TC tórax para reto) e TC abdome e pelve	Semestral nos primeiros 2 anos. Anual do 3º ao 5º ano.
Colonoscopia	1 ano após a cirurgia inicial e a seguir a depender dos achados.

7. REFERÊNCIAS

1. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990 Sep 19;264(11):1444-50. PubMed PMID: 2202842. Epub 1990/09/19. eng.
2. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. The New England journal of medicine. 2001 Apr 19;344(16):1196-206. PubMed PMID: 11309634. Pubmed Central PMCID: PMC3584633. Epub 2001/04/20. eng.
3. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. PubMed PMID: 19451431. Epub 2009/05/20. eng.
4. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Nov 1;27(31):5131-7. PubMed PMID: 19738119. Pubmed Central PMCID: PMC2773472. Epub 2009/09/10. eng.

5. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 17;349(3):247-57. PubMed PMID: 12867608. Pubmed Central PMCID: PMC3584639. Epub 2003/07/18. eng.
6. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9. PubMed PMID: 18083404. Epub 2007/12/18. eng.
7. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18_suppl):LBA1-LBA.
8. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51. PubMed PMID: 15175436. Epub 2004/06/04. eng.
9. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71. PubMed PMID: 21383294. Epub 2011/03/09. eng.
10. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204. PubMed PMID: 17470851. Epub 2007/05/02. eng.
11. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. The New England journal of medicine*. 2000 Sep 28;343(13):905-14. PubMed PMID: 11006366. Epub 2000/09/28. eng.
12. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jan 15;22(2):229-37. PubMed PMID: 14657227. Epub 2003/12/06. eng.
13. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Jan 20;24(3):394-400. PubMed PMID: 16421419. Epub 2006/01/20. eng.

CÂNCER DE RETO

CID 10: C20

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores Séricos: CEA.
- Tomografia Computadorizada de Tórax, Abdômen e Pelve.
- Ressonância Nuclear Magnética de pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor não avaliado.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Tis – Carcinoma *in situ*, carcinoma intramucoso (invasão da lâmina própria sem extensão para muscular da mucosa).

T1 – Tumor invade a submucosa.

T2 – Tumor invade a muscular própria.

T3 – Tumor invade a muscular própria até os tecidos pericólorretais.

T4a – Tumor invade a superfície do peritônio visceral.

T4b – Tumor invade ou está aderido a outros órgãos ou estruturais.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

N0 – Sem evidência de metástase linfonodal.

N1 – Metástase em 1-3 linfonodos regionais.

N1a – Metástase em 1 linfonodo regional.

N1b – Metástase em 2-3 linfonodos regionais.

N1c – Tumor na subserosa, mesentério, tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados, sem metástase linfonodal.

N2 – Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais.

N2a – Metástase em 4-6 linfonodos regionais.

N2b – Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

M1a – Metástase restrita a um órgão ou localização.

M1b – Metástase em mais de um órgão/localização sem metástase peritoneal.

M1c – Metástase peritoneal associada ou não a metástase em outros sítios.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – T4a	N1/N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 – T4a	N2b	M0
	T4b	N1 – N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio Clínico I [1]:

- Ressecção anterior da lesão com excisão total do mesorreto. Não há necessidade de tratamento adjuvante.
- Para lesões do reto baixo pode ser considerada a res-

secção local transanal. Se a lesão for T2, pouco diferenciada, com invasão angiolinfática, componente mucinoso ou presença de budding realizar quimiorradioterapia adjuvante.

Estádio II e III

- Tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia com fluoropirimidina (capecetabina preferencialmente ou 5-FU).
- Para os pacientes submetidos inicialmente a tratamento cirúrgico está indicado a adjuvância com quimiorradioterapia.

Obs:

- O tratamento adjuvante após neoadjuvância com quimiorradioterapia não está bem estabelecido na literatura. Considerar tratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina (XELOX ou mFLOX) nos pacientes estágio III patológico [3].
- Considerar neoadjuvância total naqueles pacientes T4 ou N bulky. Iniciar com quimioterapia baseada em oxaliplatina com XELOX ou mFLOX por 4 meses seguido de quimiorradioterapia com fluoropirimidina.

Estádio IV (Metastático)

1ª linha: mFLOX/Xelox

2ª linha: IFL ou FOLFIRI ou Irinotecano monodroga [4, 5]

3ª linha: ECOG 0 OU 1: IROX

Obs: Considerar nos esquemas baseados em oxaliplatina, a interrupção desta droga após 12 semanas de tratamento, utilizando-se então apenas o 5-FU e Leucovorin como quimioterapia de manutenção ou mesmo férias de quimioterapia. A oxaliplatina deverá ser reintroduzida quando houver progressão da doença [6].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
5-FU – concomitante a radioterapia				
5-FU	350 mg/m ²	IV	D1 a D5	Semanas 1 e 5 da radioterapia
LV	20 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Capecitabina concomitante a radioterapia				
Capecitabina	825 mg/m ²	VO	12/ 12 horas	De 2ª a 6ª-feira durante toda a radioterapia
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1, D15, D29	
XELOX				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/12horas D1 a D14	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
IFL				
Irinotecano	125 mg/ m²	IV	D1, D8, D15, D22	A cada 6 semanas
5-FU	1.200 mg/ m²	IV	D1, D8, D15, D22	
LV	20 mg	IV	D1, D8, D15, D22	
FOLFIRI				
Irinotecano	150 mg/ m²	IV	D1	A cada 14 dias
5-FU	400 mg/ m²	IV	D1 – bolus	
LV	20 mg	IV	D1	
5-FU	2400 mg/m²	IV	D1 EM 46HS	
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/ m²	IV	D1 e D15	A cada 28 dias
IROX				
Irinotecano	225 mg/ m²	IV	D1	A cada 21 dias
Oxaliplatina	85 mg/m²	IV	D2	

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 3 meses nos primeiros dois anos. A cada 6 meses no 3º ao 5º ano.
CEA	A cada 3 meses nos primeiros 2 anos. Semestral até o 5º ano.
Radiografia de tórax (TC tórax para reto) e TC abdome e pelve	Semestral nos primeiros 2 anos. Anual do 3º ao 5º ano.
Colonoscopia	1 ano após a cirurgia inicial e a seguir a depender dos achados.

7.REFERÊNCIAS

1. Nastro, P., Beral, D., Hartley, J., & Monson, J. R. T. (2005). Local Excision of Rectal Cancer: Review of Literature. Digestive Surgery, 22(1-2), 6-15. doi:10.1159/000084345
2. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, et al. (2004). Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. New England Journal of Medicine, 351(17), 1731-1740. doi:10.1056/nejmoa040694
3. Hong, Y. S., Nam, B.-H., Kim, K., Kim, J. E., Park, S. J., Park, Y. S., et al. (2014). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multi-centre, phase 2, randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 15(11), 1245-1253. doi:10.1016/s1470-2045(14)70377-8
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. The New England journal of medicine. 2000 Sep 28;343(13):905-14. PubMed PMID: 11006366. Epub 2000/09/28. eng.
5. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004 Jan 15;22(2):229-37. PubMed PMID: 14657227. Epub 2003/12/06. eng.

6. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Jan 20;24(3):394-400. PubMed PMID: 16421419. Epub 2006/01/20. eng.

METASTASECTOMIA HEPÁTICA DO CÂNCER COLORRETAL

CID10: C18 e C20

LUIZA NARDIN WEIS

1. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Exames de imagem indicados na avaliação de ressecabilidade:

- Tomografia de tórax e abdome/pelve

Obs: Ressonância nuclear magnética, ultrassonografia ou PET-CT podem ser utilizados em caso de dúvida, conforme estabelecido pelos guidelines do NCCN e da ESMO. Um recente estudo randomizado, que avaliou o papel do PET-CT no manejo da doença potencialmente ressecável, não demonstrou impacto do método em sobrevida, apesar do manejo cirúrgico ter mudado em 8% dos pacientes. Além disso, o NCCN orienta não utilizar o PET-CT para avaliar a resposta à quimioterapia, devido possibilidade de resultado negativo transitório (por necrose das lesões p.ex.), bem como falso-positivos por inflamação/infecção pós-cirúrgica.

2. CLASSIFICAÇÃO

	Grupo 0 Ressecável	Grupo 1 Po- tencialmente ressecáveis	Grupo 2 Irressecável	Grupo 3 Irressecável
Apresentação clínica	Claramente RO (fígado e/ou pulmão).	Doença limitada fígado/pulmão potencialmente ressecável após terapia de conversão.	Múltiplos sítios/metástases. Sintomas relacionados a doença. Capaz de receber terapia intensiva.	Assintomático. Múltiplas metástases. Não candidato à terapia intensiva. Frágil.

	Grupo 0 Ressecável	Grupo 1 Po- tencialmente ressecáveis	Grupo 2 Irressecável	Grupo 3 Irressecável
Objetivo do tratamento	Cura.	Máxima redução tumoral.	Redução tumoral relevan- te. Con- trole de doença.	Redução tumoral Tolerabili- dade.
Intensidade do tratamento	Cirurgia imediate sem QT prévia ou QT perio- peratória.	Regime combinado mais ativo.	Regime combina- do mais ativo.	Tratamento de acordo com a pre- ferência do paciente. Estratégia sequencial.

3. CONTRA-INDICAÇÕES À RESSECÇÃO HEPÁTICA EM PACIENTES COM CCR

Em relação a técnica cirúrgica:

Absoluta:

- Impossibilidade de ressecção R0 com $\geq 30\%$ fígado remanescente.
- Presença de doença extra-hepática irressecável.

Relativa:

- Ressecção R0 possível somente com procedimento complexo (embolização veia porta, hepatectomia dois estágios, hepatectomia + ablação)
- Ressecção R1.

Em relação a doença oncológica:

- Doença extra-hepática concomitante (irressecável).
- Doença em progressão.

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença tecnicamente ressecável upfront (Grupo 0):

- Pacientes com critérios oncológicos favoráveis = cirurgia upfront.
- Pacientes com critérios oncológicos desfavoráveis = quimioterapia perioperatória.

Obs:

Crítérios oncológicos favoráveis: apresentação metacrônica com longo tempo de intervalo, baixo volume tumoral e boa performance status.

Nos pacientes com critérios oncológicos desfavoráveis, isto é, doença de potencial evolutivo indeterminado (metástases sincrônicas), performance status limítrofe e comorbidades importantes, recomendamos a administração de quimioterapia perioperatória por um período de 4 a 6 ciclos e, após a realização da cirurgia, até completar 6 meses de tratamento.

Esquema quimioterápico: mFLOX como primeira escolha, tendo como alternativa o protocolo Xelox. Nos pacientes tratados com ressecção upfront e que nunca foram tratados com quimioterapia, recomendamos tratamento adjuvante com mFLOX ou Xelox. Anticorpos monoclonais contra EGFR ou bevacizumabe não devem ser utilizados nesse contexto.

Doença tecnicamente irressecável com potencial de ressecabilidade (Grupo 1):

- Quimioterapia de conversão com reavaliação em 2 e 4 meses.

Qualquer paciente com doença metastática limitada deve ser considerado um candidato potencial para ressecção secundária. O regime ideal de tratamento nesses casos é incerto. Na indisponibilidade de drogas anti-EGFR ou beva-

cizumabe e protocolos infusionais, recomendamos esquema citotóxico duplo, contendo oxaliplatina.

Os pacientes candidatos à terapia de conversão devem ser avaliados em dois meses e, após, quatro meses, quando é esperada a máxima redução tumoral.

Doença irressecável (Grupo 2):

- Tratamento paliativo intenso com esquema combinado de duas drogas com eventual possibilidade de ressecção.

Doença irressecável (Grupo 3):

- Tratamento paliativo conforme protocolo de colon e reto.

Manejo cirúrgico da doença metastática sincrônica:

- A ressecção do tumor primário e da doença hepática pode ser realizada simultaneamente ou em duas etapas.

Obs:

Não é recomendada a ressecção do tumor primário assintomático em caso de doença metastática irressecável. A ressecção paliativa deve ser reservada nas situações de risco iminente de obstrução, sangramento ativo importante, perfuração ou outros sintomas clinicamente relevantes.

5. TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
mFLOX				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
LV	20mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	
Oxaliplatina	85mg/m ²	IV	D1, D15, D29	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
XELOX				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000mg/m ²	VO	12/12 horas	
			D1 a D14	

6.REFERÊNCIAS

1. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Annals of surgery*. 2004;240(3):438-47; discussion 47-50.
2. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
3. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen W, IIs-trup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Archives of Surgery*. 1997;132(5):505-11.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
6. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9617):1007-16.
7. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World journal of surgery*. 1995;19(1):59-71.
8. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):601-11.

9. Adam R, Delvart V, Pascal G, Vaeleanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.
10. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(4):702-8.

CÂNCER DE CANAL ANAL

CID10: C21

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

LUIZA NARDIN WEIS

1. DIAGNÓSTICO

- Exame físico local e da região inguinal.
- Tomografia de tórax e abdômen superior.
- Ressonância magnética de pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

Tx – Tumor primário não avaliado.

T0 – Sem evidência do tumor primário.

Tis – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

T1 – Tumor menor do que 2 cm na maior extensão.

T2 – Tumor entre 2 e 5cm na maior extensão.

T3 – Tumor maior que 5cm na maior extensão.

T4 – Tumor de qualquer tamanho que invade órgãos adjacentes.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL (N)

Nx – Linfonodos não podem ser avaliados.

N0 – Sem metástase em linfonodo.

N1 – Metástase em linfonodos mesorretais, inguinais, ilíacos internos ou externos.

N1a – Metástase em linfonodos mesorretais, inguinais ou ilíacos internos.

N1b – Metástase em linfonodos ilíacos externos.

N1c – Metástase em linfonodos ilíacos externos e linfonodos N1a.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Ausência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Localizado – Estádio I a IIIC:

Tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia baseada em fluoropirimidina (5-FU ou capecetabina) e cisplatina [1, 2].

Obs:

- Na indisponibilidade de bomba elastomérica dar preferência para capecetabina associada a cisplatina.
- Para tumores estágio I, bem diferenciados e sem acometimento de esfíncter, pode-se realizar excisão local ampla.

Recidiva local após remissão completa

- Ressecção abdominoperineal.
- Tratamento de resgate com cisplatina e fluoropirimidina associado a boost de radioterapia.
- Ressecção linfonodal inguinal para os pacientes com recidiva inguinal ou radioterapia inguinal naqueles que não receberam radioterapia anteriormente.

Doença metastática – Estádio IV

- Carboplatina e paclitaxel (regime preferencial) [3].
- Cisplatina e 5-FU infusional (caso a bomba elastomérica esteja disponível).
- Cisplatina monodroga [4].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Capecetabina e cisplatina concomitante a RDT				
Cisplatina	75 mg/m²	IV	D1 e D29	Conco- mitante com ra- dioterapia
Capecetabina	875 mg/m²	IV	Nos dias da radioterapia	
Cisplatina e 5-FU concomitante a radioterapia				
Cisplatina	75 mg/m²	IV	D1 e D29	Conco- mitante com ra- dioterapia
5 - FU	1000mg/m²	IV	D1 a D4 e D29 a D32	
Carboplatina e paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Palitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Cisplatina e 5-FU				
Cisplatina	100 mg/m²	IV	D1	A cada 28 dias
5 - FU	1000mg/m²	IV infusional	D1 a D5	
Cisplatina monodroga				
Cisplatina	100 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta, exame físico e anuscopia	A cada 6 a 8 semanas até regressão completa da lesão. Após isso, a cada 3 meses nos primeiros 2 anos e semestralmente do terceiro ao quinto ano.
Biópsia de lesão suspeita	Apenas se sinais de crescimento.
Tomografias de tórax e abdome	Semestralmente em caso de linfonodo positivo e apenas se sintomas se doença localizada sem linfonodo positivo.

7. REFERÊNCIAS

1. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(5):2040-9.
2. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(16):1914-21.
3. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87(2):125-32.
4. Salem PA, Habboubi N, Anaissie E, Brihi ER, Issa P, Abbas JS, et al. Effectiveness of cisplatin in the treatment of anal squamous cell carcinoma. *Cancer treatment reports*. 1985;69(7-8):891-3.v

CÂNCER DE PÂNCREAS

CID 10: C25

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores séricos: CA 19-9.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve.

2. ESTADIAMENTO

Estadiamento para câncer de pâncreas (AJCC- 8ª edição)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tis – Carcinoma *in situ*.

T1 – Tumor limitado ao pâncreas < 2cm.

1a: Tumor ≤ 0.5 cm.

1b: Tumor > 0.5cm e < 1cm.

1c: Tumor de 1 a 2cm.

T2 – Tumor > 2cm e < 4cm.

T3 – Tumor > 4cm.

T4 – Tumor se estende além do pâncreas, acometendo tronco celíaco ou artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum independente do tamanho.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Ausência de linfonodo regionais metastáticos.

N1 – Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais.

N2 – Metástase em 4 ou mais linfonodos.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Presença de metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	NO	MO
IA	T1	NO	MO

ESTÁDIO	T	N	M
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1 – 3	N1	M0
III	T1 – 3	N2	M0
	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença ressecável:

Cirurgia seguido de quimioterapia adjuvante:

- Gencitabina e capecitabina [1]
- mFOLFIRINOX [2]

Irressecável ou borderline:

- 1ª Linha: FOLFIRINOX [3, 4]
- 2ª Linha: Gencitabina [5]

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
mFOLFIRINOX				
5-FU	2400 mg/ m ²	IV	D1	A cada 14 dias
Irinotecano	150 mg/m ²	IV	D1	
Oxaliplatina	85 mg/m ²	IV	D1	
FOLFIRINOX				
5-FU	400 mg/m ²	IV	D1 - bolus	A cada 14 dias
LV	20mg	IV	D1	
5-FU	2400 mg/ m ²	IV	D1 em 46h	
irinotecano	180mg/m ²	IV	D1	
Oxaliplatina	85mg/m ²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Gencitabina e capecitabina				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8, D15	A cada 28 dias
Capecitabina	1000 mg/m²	VO	12/12horas Por 21dias	
Gencitabina monodroga				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1 , D8	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Exame Físico e laboratorial	a cada 3 meses nos 2 primeiros anos e a cada 6 meses do terceiro ao quinto ano.
Exames de imagem	a cada 6 meses nos 2 primeiros anos e anual do terceiro ao quinto ano.

7. REFERÊNCIAS

1. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017 Mar 11;389(10073):1011-24. PubMed PMID: 28129987. Epub 2017/01/29. eng.
2. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4001)
3. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2016 Jun;17(6):801-10. PubMed PMID: 27160474. Pubmed Central PMCID: PMC5527756. Epub 2016/05/11. eng.

4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011 May 12;364(19):1817-25. PubMed PMID: 21561347. Epub 2011/05/13. eng.
5. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Jun;15(6):2403-13. PubMed PMID: 9196156. Epub 1997/06/01. eng.

CÂNCER DE VESÍCULA E VIAS BILIARES

CIDs C23, C22.1 e C24

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores séricos: CA19-9.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdomen e pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO PARA O CÂNCER DE VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICOS (AJCC - 8º EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tis – Carcinoma *in situ* (tumor intraductal).

T1 – Tumor solitário sem invasão vascular, < 5 cm ou > 5 cm.

T1a – Tumor solitário < 5cm sem invasão vascular.

T2a – Tumor solitário > 5cm sem invasão vascular.

T2 – Tumor solitário com invasão vascular intra-hepática ou múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular.

T3 – Tumor perfura o peritônio visceral.

T4 – Tumores com invasão direta de estruturas extra-hepáticas.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Ausência de linfonodos regionais metastáticos.

N1 – Presença de linfonodos regionais metastáticos.

METÁSTASE À DISTÂNCIA

M0 – Sem evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância.

ESTADIAMENTO PARA O CÂNCER DE VESÍCULA BILIAR (AJCC - 8º EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tis – Carcinoma *in situ*.

T1 – Tumor invade a lâmina própria ou camada muscular.

T1a – Tumor invade a lâmina própria.

T1b – Tumor invade a camada muscular.

- T2** – Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral) ou tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.
- T2a** – Tumor invade o tecido conectivo perimuscular na face peritoneal sem extensão além da serosa (peritônio visceral).
- T2b** – Tumor invade o tecido conectivo perimuscular da face hepática sem extensão ao fígado.
- T3** – Tumor perfura a serosa (peritônio visceral) e/ou invade diretamente o fígado e/ou um dos órgãos ou estruturas adjacentes, como o estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou ductos biliares extra-hepáticos.
- T4** – Tumor invade a veia porta ou artéria hepática ou invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

- N0** – Ausência de linfonodos regionais metastáticos.
- N1** – Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais.
- N2** – Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

- M0** – Sem evidência de metástase a distância.
- M1** – Metástase a distância.

ESTADIAMENTO PARA O CÂNCER DE VIAS BILIARES PERI-HILAR (AJCC - 8º EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

- Tis** – Carcinoma *in situ*/displasia de alto grau.
- T1** – Tumor confinado ao ducto biliar, com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso.
- T2a** – Tumor invade além da parede do ducto biliar para o tecido adiposo ao redor.
- T2b** – Tumor invade o parênquima hepático adjacente.
- T3** – Tumor invade um ramo unilateral da veia porta ou artéria hepática.

T4 – Tumor invade a veia porta ou seus ramos bilateralmente; ou artéria hepática comum ; ou ramificação biliar de segunda ordem bilateralmente; ou ramificação biliar de segunda ordem unilateral com envolvimento da veia porta contralateral ou da artéria hepática.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Ausência de linfonodos regionais metastáticos.

N1 – Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais (inclui linfonodos ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta).

N2 – Metástase para 4 ou mais linfonodos citados anteriormente.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância.

ESTADIAMENTO PARA O CÂNCER DE VIAS BILIARES DISTAIS (AJCC - 8ª EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tis – Carcinoma *in situ*/displasia de alto grau.

T1 – Tumor com invasão < 5 mm da parede do ducto biliar.

T2 – Tumor com invasão > 5mm a 12 mm da parede do ducto biliar.

T3 – Tumor invade a parede do ducto biliar além de 12 mm.

T4 – Tumor invade o tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Ausência de linfonodos regionais metastáticos.

N1 – Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais.

N2 – Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância.

ESTADIAMENTO PARA O CÂNCER DA AMPOLA DE VATER (AJCC - 8º EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tis – Carcinoma *in situ*.

T1 – Tumor limitado a ampola de Vater ou esfíncter de Oddi ou tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfintérica) e /ou submucosa duodenal.

T1a – Tumor limitado a ampola de Vater ou esfíncter de Oddi.

T1b – tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão periesfintérica) e /ou submucosa duodenal.

T2 – Tumor invade a muscular própria do duodeno.

T3 – Tumor invade o pâncreas (até 0,5 cm) ou tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos periduodenais ou peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíaco ou artéria mesentérica superior.

T3a – Tumor invade o pâncreas (até 0,5 cm).

T3b – Tumor invade além de 0,5 cm no pâncreas, ou invade tecidos peripancreáticos ou serosa duodenal sem envolvimento do tronco celíaco ou artéria mesentérica superior.

T4 – Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independente do tamanho.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Ausência de linfonodos regionais metastáticos.

N1 – Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais.

N2 – Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

M0 – Sem evidência de metástase a distância.

M1 – Metástase a distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

AGRUPAMENTO TNM PARA CÂNCER DE VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICOS			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
IIIA	Qualquer T	Qualquer N	M1

AGRUPAMENTO TNM PARA CÂNCER DE VESÍCULA BILIAR			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1 - 3	N1	M0
IVA	T4	N0 - 1	M0
IVB	Qualquer T	N2	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

AGrupamento TNM para Câncer de Vias Biliares Peri-Hilar			
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a - b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Qualquer T	N1	M0
IVA	Qualquer T	N2	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer T	M1

AGrupamento TNM para Câncer de Vias Biliares Distais			
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0 - 1	M0
IIIA	T1 - 3	N2	M0
IIIB	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

AGRUPAMENTO TNM PARA CÂNCER DA AMPOLA DE VATER			
ESTÁDIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
IIIA	T1b – 3b	N1	M0
IIIB	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Localmente avançado: T3/4 ou N+:

Cirurgia seguido de tratamento adjuvante: Capecetabina por 8 ciclos.

Metastático:

1ª Linha: Gencitabina + cisplatina [2].

2ª Linha: Irinotecano monodroga ou capecitabina ou 5-FU.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Capecitabina				
Capecitabina	1000 mg/m ²	VO	12/ 12 horas	A cada 21 dias
Cisplatina + gencitabina				
Cisplatina	25mg/m ²	IV	D1, D8	A cada 21 dias
Gencitabina	1000mg/m ²	IV	D1, D8	
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/m ²	IV	D1 e D15	A cada 28 dias
5-FU				
5-FU	500 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	A cada 8 semanas
Leicovorin	20mg	IV	D1, D8, D15, D22, D29, D36	

6. SEGUIMENTO

Exame clínico e laboratorial	A cada 3 meses nos dois primeiros anos e Semestralmente do 2º a 5º ano.
Solicitação de exames laboratoriais	Dirigidos pelos sintomas.
Tomografias de tórax e abdome	A cada 6 meses nos dois primeiros anos. Anual após.

7. REFERÊNCIAS

1. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):4006-.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81. PubMed PMID: 20375404. Epub 2010/04/09. eng.

TUMORES
NEUROENDÓCRINOS
DO TRATO
GASTROINTESTINAL

TUMOR NEUROENDÓCRINO DO TRATO GASTROINTESTINAL

CID a depender da topografia acometida

GUSTAVO BASTOS RIBAS

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

Exame	Observações
Tomografia de tórax abdômen e pelve	Para todos os casos
Dosagem urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA)	Apenas se clínica sugestiva de síndrome carcinóide e feocromocitoma
Dosagem sérica de cromogranina	Quando clinicamente justificável, se disponível
Dosagem de peptídeos específicos	Quando clinicamente justificável e se disponível
Ultrassom endoscópico	Quando clinicamente justificável

2. CLASSIFICAÇÃO

Classificação quanto à origem embriológica:

- Foregut (intestino proximal): gástricos, duodenais, pancreáticos e de vesícula biliar.
- Midgut (intestino médio): intestino delgado, apêndice e cólon ascendente.
- Hindgut (intestino distal): cólon transversal, descendente, sigmóide e reto.

Classificação WHO 2010:

GRAU	ÍNDICE MITÓTICO	KI - 67(%)	DIFERENCIAÇÃO
1	< 2	< 3	Bem diferenciado
2	2 a 20	3 a 20	Moderadamente diferenciado
3	> 20	> 20	Pouco diferenciado

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tumores ou carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados

O tratamento dependerá das características de ressecabilidade, independente da condição de assintomático ou sintomático:

- Tumores localizados ressecáveis: Cirurgia.
- Tumores metastáticos ressecáveis: Cirurgia.

Tratamento adjuvante não está indicada para esses pacientes.

Obs:

- Nos pacientes com doença primária concomitante com metástases hepáticas ressecáveis, deve-se proceder com ressecção com intuito curativo do primário e ressecção ou ablação das metástases hepáticas.
- Sintomáticos como loperamida ou inibidores 5HT3 devem ser utilizados para controle dos sintomas da síndrome carcinoide [1].

Tumores irressecáveis

- Se assintomáticos e sem evidência de progressão, recomenda-se conduta expectante até sinais de progressão de doença.
- Se sintomáticos e/ou tumores funcionantes, recomenda-se: Iniciar tratamento com octreotida (análogos de somatostatina) 100 mcg SC 3x/dia, ajustando a dose até controle dos sintomas por 2 semanas. Manter com octreotida LAR 20mg IM 1x/mês. Caso persistam os sintomas ou reapareçam após controle inicial escalar dose octreotida LAR IM para 30 mg ou 40 mg mensal [2-4]
- Considerar quimioterapia sistêmica em tumores de ilhota pancreática e/ou com KI67 > 5-7%. Esquemas sugerido: XELOX, dacarbazina e doxorrubicina [5-7].

Carcinomas pouco diferenciados

Neoplasias raras e agressivas. Tratamento extrapolado dos neuroendócrinos de alto grau de origem pulmonar: platina com etoposídeo ou irinotecano [8, 9].

4. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Xelox				
Oxaliplatina	130 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Capecitabina	1000mg/m ²	VO	12/12 horas D1 a D14	
Dacarbazina				
Dacarbazina	1000mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Doxorrubicina				
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Platina + etoposídeo				
Etoposídeo	80 mg/m ²	IV	D1 a D3	A cada 21 dias
Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1	
Ou				Por 4 a 6 ciclos
Carboplatina	AUC 5			
Platina + irinotecano				
Irinotecano	60 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1	Por 4 a 6 ciclos
Ou				
Carboplatina	AUC 5			

5. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º e 2º ano: a cada 3-6 meses. >2º ano: a cada 6-12 meses.
Exames de Imagem	1º e 2º ano: a cada 6 meses. >2º ano: Anualmente.

6. REFERÊNCIAS

1. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. Lancet (London, England). 1998 Sep 5;352(9130):799-805. PubMed PMID: 9737302. Epub 1998/09/16. eng.
2. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2004 Jun;15(6):966-73. PubMed PMID: 15151956. Epub 2004/05/21. eng.
3. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. The New England journal of medicine. 2014 Jul 17;371(3):224-33. PubMed PMID: 25014687. Epub 2014/07/12. eng.
4. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PRO-MID Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Oct 1;27(28):4656-63. PubMed PMID: 19704057. Epub 2009/08/26. eng.
5. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 Aug 1;23(22):4897-904. PubMed PMID: 16051944. Epub 2005/07/30. eng.
6. Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. Surgery. 1987 Dec;102(6):1009-17. PubMed PMID: 2825370. Epub 1987/12/01. eng.

7. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO, Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984 Nov;2(11):1255-9. PubMed PMID: 6238136. Epub 1984/11/01. eng.
8. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):227-32. PubMed PMID: 1712661. Epub 1991/07/15. eng.
9. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *British journal of cancer*. 1999 Dec;81(8):1351-5. PubMed PMID: 10604732. Pubmed Central PMCID: PMC2362979. Epub 1999/12/22. eng.

NEOPLASIAS DA TIREOIDE

CARCINOMA BEM DIFERENCIADO DE TIREOIDE

CID 10: C73

FABIANA COMAR

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Função Tiroidiana com TSH e T4 livre;
- Tireoglobulina – após tireoidectomia;
- Ultrassonografia tiróide;
- Tomografia ou Ressonância Magnética Pescoço – se doença localmente avançada para avaliar extensão cirúrgica (caso uso de contraste iodado postergar Iodoterapia entre 8 e 12 semanas);
- Tomografia de Tórax – se suspeita de Metástases Pulmonares.

2. ESTADIAMENTO

Estadiamento AJCC, 8ª Edição

TUMOR PRIMÁRIO

T0 – Não há evidência de tumor primário.

T1 – ≤ 2 cm limitado a glândula.

T1a – ≤ 1 cm.

T1b – > 1 a 2cm.

T2 – > 2 cm e ≤ 4 cm.

T3 – > 4 cm limitado a glândula ou extensão mínima tecidos adjacentes (partes moles em torno glândula ou músculo esternotiroideano).

T4a – Extensão além da cápsula.

T4b – Invasão da fáscia pré-vertebral ou vasos.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Sem evidências de metástases linfonodal.

N1a – Linfonodos do nível VI (pré-traqueais, paratraqueais e pré-laringeos).

N1b – Linfonodos cervicais ou mediastinais, superiores unilaterais, contralaterais ou bilaterais (nível I, II, III, IV ou V).

METÁSTASE (M)

M0 – Sem evidências de metástases a distância.

M1 – Metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
Idade < 45 anos			
I	Qualquer	Qualquer	M0
II	Qualquer	Qualquer	M1
Idade > 45 anos			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 – 3	N1a	M0
IVA	T4a	N0-1a	M0
	T1 – 4a	N1b	M0
IVB	T4b	Qualquer	M0
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

4. RISCO DE RECORRÊNCIA

Risco Baixo	. Ausência de metástases local ou a distância. . Ressecção completa.
Risco Intermediário	. Invasão microscópica peritiroidiana. . Metástase em linfonodo cervical. . Invasão vascular. . Histologia agressiva.
Risco alto	. Metástases a distância. . Invasão tumoral macroscópica. . Ressecção incompleta.

5. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Cirúrgico [1]

- Tireoidectomia Total, quase total ou lobectomia ipsilateral.

Ablação ¹³¹I [1]

- Estádios III ou IV;
- Todos os estádios II, idade < 45 anos;
- Estádio I, tumor > 1,5cm, doença multifocal, doença residual, metástase linfonodal, invasão vascular.

Supressão TSH [1]

- TSH < 0,1 um/L: alto risco e intermediário;
- TSH 0,1 a 0,5 um/L: baixo risco.

Doença metastática [1, 2]

- ¹³¹I – se captação;
- Quimioterapia paliativa com Doxorubicina ou Cisplatina – se falha a Iodoterapia;
- Manter supressão TSH na doença refratária a Iodoterapia;
- Radioterapia Externa – doença localmente avançada e metástases ósseas.

6. SEGUIMENTO

Dosagem sérica Tireoglobulina (após cirurgia)	6 a 12 meses.
Ultrassonografia da Região Cervical	Primeiro ano 6 a 12 meses, demais anualmente.
Cintilografia de Corpo Total com Iodo	6 a 12 meses, risco intermediário e alto.

7. REFERÊNCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(1):1-133.
2. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56(9):2155-60.

CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE

CID 10: C73

FABIANA COMAR

1. DIAGNÓSTICO

- Exames gerais, função tireoidiana;
- Dosagem de calcitonina e CEA;
- Ultrassonografia da Tireoide;
- Se Calcitonina > 400 pg/mL - rastreamento de doença metastática (Tomografia pescoço, tórax, Tomografia ou ressonância de abdome, cintilografia óssea);
- Metanefrinas e/ou catecolaminas para excluir feocromocitoma;
- 30% dos carcinomas medulares são hereditários e associados a síndrome de neoplasia múltipla tipo 2 (MEN -2);
- Análise mutacional do gene RET, se disponível.

2. ESTADIAMENTO

Idem carcinoma bem diferenciado.

3. AGRUPAMENTO

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
	T1 - 3	N1a	MO
IVA	T4a	NO - 1	MO
	T1 - 4a	N1b	MO
IVB	T4b	Qualquer	MO
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento Cirúrgico

- Tireoidectomia Total + Esvaziamento Nível IV.
- Se doença metastática: cirurgia local com preservação da fala e deglutição.
- Radioterapia em pacientes de alto risco.
- Supressão TSH e Iodoterapia não são indicados.

Doença metastática

- Se doença metastática – observação ou quimioterapia com dacarbazina e 5-FU [1].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Dacarbazina e 5-FU				
Dacarbazina	250 mg/m ²	IV	D1 – D5	A cada 28 dias
5 – FU	450 mg/m ² /dia	IV	D1 – D5	

6. SEGUIMENTO

Marcadores Tumorais (CEA e calcitonina)	Dosar 3 meses após tireoidectomia total e a cada 6 a 12 meses após.
Ultrassonografia da Região Cervical	A cada 6 a 12 meses.
Tomografias	Se clinicamente indicado.

7. REFERÊNCIAS

1. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 1994;5(8):763-5.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE

CID 10: C73

FABIANA COMAR

1. DIAGNÓSTICO

- Exames Gerais, funções tireoidianas;
- Ultrassonografia Tiroide, Tomografia de Pescoço, Tórax, Abdome, Cintilografia Óssea.

2. ESTADIAMENTO

Todos casos são considerados T4.

Estadiamento AJCC, 8ª Edição

TUMOR PRIMÁRIO

T4a – lesão confinada tiroide.

T4b – lesão extra tireoidiana.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

N0 – Sem evidências de metástases linfonodal.

N1a – Linfonodos do nível VI (pré-traqueais, paratraqueais e pré-laringeos).

N1b – Linfonodos cervicais ou mediastinais, superiores unilaterais, contralaterais ou bilaterais (nível I, II, III, IV ou V).

METÁSTASE (M)

M0 – Sem evidências de metástases a distância.

M1 – Metástase à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IVA	T4a	Qualquer	M0
IVB	T4b	Qualquer	M0
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Cirúrgico:

- Tireoidectomia total se doença confinada ao órgão.

Quimioterapia [1-3]

- Quimioterapia associada ou não a radioterapia após tratamento cirúrgico.
- Quimioterapia sistêmica associada ou não a radioterapia para doença irresssecável.

Doença metastática

- Cuidados paliativos.
- Quimioterapia paliativa com cisplatina e doxorrubicina, doxorrubicina monodroga ou paclitaxel monodroga.
- Supressão TSH e Iodoterapia não são indicados.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Doxorrubicina				
Doxorrubicina	20 mg/m ²	IV	D1	Semanal associado a radioterapia hiperfracionada (se disponível)
Doxorrubicina e Cisplatina				
Doxorrubicina	20 mg/m ²	I	D1	A cada 21 com radioterapia hiperfracionada (se disponível)
Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Paclitaxel				
Paclitaxel	90 mg/m ²	IV	semanal	Durante a radioterapia
Doxorrubicina monodroga				
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias

6. REFERÊNCIAS

1. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Cailou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(4):1137-43.
2. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. Cancer. 1994;74(4):1348-54.
3. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. British journal of cancer. 2002;86(12):1848-53.

NEOPLASIA DE MAMA

CÂNCER DE MAMA (TRATAMENTO ADJUVANTE)

CID 10: C50

FERNANDA CESAR MOURA

TATIANA STRAVA CORRÊA

ROMUALDO BARROSO DE SOUSA

ÍCARO ARAGÃO DE BARROS

1. DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO EM NEOPLASIA DE MAMA

Todos

Mamografia e ultrassonografia de mamas.

Biópsia com imuno-histoquímica.

A partir do Estádio II

Tomografias de tórax e abdômen superior.

Cintilografia óssea.

Exames laboratoriais.

Ecocardiograma.

2. ESTADIAMENTO

- Tumores Hormônio positivo (luminais): expressam estrógeno e progesterona.
- Tumores com HER2 hiperexpresso;
- Tumores triplo-negativos: não expressam estrógeno, progesterona ou HER2.

TNM 8ª edição (AJCC, 2017)

DEFINIÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não há evidência de tumor primário.

Tis (DCis) – Carcinoma ductal in situ (carcinoma lobular in situ foi excluído do novo TNM, passando a ser caracterizado como uma doença benigna).

T1 – T ≤ 20 mm na maior dimensão.

T1mi (microinvasão): T ≤ 1 mm.

T1a: > 1 e ≤ 5 mm (arredondar para 2 mm os tumores com tamanho entre 1 e 1,9 mm).

T1b: > 5 e ≤ 10 mm.

T1c: > 10 e ≤ 20 mm.

T2 – > 20 e ≤ 50 mm.

T3 – > 50 mm.

T4 – Qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou pele ou câncer inflamatório. Invasão da derme isoladamente não qualifica como T4.

T4a: extensão à parede torácica. Invasão ou aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não qualifica como T4.

T4b: ulceração e/ou nódulos satélites e/ou edema (incluindo peau d'orange) da pele que não preenche critério de carcinoma inflamatório.

T4c: ambos T4a e T4b estão presentes.

T4d: carcinoma inflamatório.

DEFINIÇÃO CLÍNICA DO LINFONODOS REGIONAIS (CN)

cNx – Linfonodos (LNs) regionais não podem ser avaliados (p. ex., previamente removidos).

cN0 – Sem metástase regional (por exame físico ou imagem).

cN1 – Metástase para LNs axilares ipsilaterais móveis níveis I e II.

cN2 – Metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes ou metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar.

cN2a: metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes

cN2b: metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar

cN3 – **cN3a:** metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral (nível III), com ou sem envolvimento da cadeia axilar (nível I ou II).

cN3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mama interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar.

cN3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mama interna.

DEFINIÇÃO PATOLÓGICA DO LINFONODOS REGIONAIS (PN)

pNx – LN regional não pode ser avaliado (p. ex., removido anteriormente ou não enviados para patologia).

pNO – Ausência de metástase linfonodal ou presença de células isoladas somente (ITC, isolated tumor cells).

pNO(i+) – ITC somente com conglomerado de células não maior que 0,2 mm em LN regional.

pN1

pN1mi: micrometástase (aproximadamente 200 células, maior que 0,2 mm mas nenhuma maior que 2 mm).

pN1a: metástase em 1 a 3 LNs axilares, com pelo menos uma metástase maior que 2 mm. **pN1b:** metástase em LN sentinela da mama interna ipsilateral, excluindo ITC.

pN1c: pN1a e pN1b combinados.

pN2

pN2a: metástase em 4 a 9 LNs axilares (com pelo menos um depósito tumoral maior que 2 mm).

pN2b: metástases em LN da mama interna clinicamente detectado com ou sem confirmação microscópica, com LNs axilares patologicamente negativos.

pN3

pN3a: metástase em 10 ou mais LNs axilares (com pelo menos um depósito maior que 2 mm) ou metástase em LN infraclavicular (nível III).

pN3b: pN1a ou pN2a na presença de cN2b (LN da mama interna por imagem).

pN3c: metástase em LN supraclavicular ipsilateral.

DEFINIÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA (M)

MO – Ausência de metástases por critério clínico ou radiológico de metástase à distância.

- cM1 (i+)** – Ausência de metástase por critério clínico ou radiológico na presença de células tumorais ou depósitos tumorais não maior que 0,2 mm detectada microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue, medula óssea ou outro tecido linfonodal não regional em uma paciente com ou sem sintomas ou sinais de metástase.
- M1** – Metástases à distância detectadas por critério clínico ou radiológico (cM) e/ou critério histológico com depósito maior que 0,2 mm (pM).

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T0 - 1	N1mi	M0
IIA	T0 - 1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0 - 2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0 - 2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Quimioterapia adjuvante:

Sem indicação de quimioterapia:

- Tumor com receptor hormonal positivo (RH+) com até 1 cm e linfonodo (LFN) negativo. Para esses casos está indicado hormonioterapia adjuvante.
- Tumor triplo negativo < 5mm.

Considerar quimioterapia:

- Tumor HER 2 positivo – T1b ou T1c (5- 20 mm). Para esses casos utilizar Taxol + Herceptin.
- Tumor HER 2 positivo maior que T2 (2 cm). Utilizar esquema ACTH ou TCH.
- Tumor RH+ maior que 1 cm com grau histológico 2/3 ou linfonodo positivo (alto risco).
- Tumor triplo negativo maior que 6 mm.
- Tumor RH+ de 0.6 a 1 cm: Considerar para < 40 anos, Grau III, com invasão angio-linfática e peri-neural presentes (alto risco).
- Tumor com LFN negativo, RH+ > 1cm, grau 1/2 ou triplo negativo < 1 cm: considerar quimioterapia com esquema TC (risco intermediário).

Opções de tratamento adjuvante (vide protocolos):

- Baixo risco (conforme tabela abaixo): hormonioterapia
- Risco intermediário (conforme item 6 acima): TC
- Alto risco (conforme tabela abaixo): AC-T com paclitaxel semanal

Alto Risco	Baixo risco
Mulheres Jovens (<40 anos)	Pós Menopausa
Grau Histológico III	Grau histológico I
HER2 positivo ou triplo negativo	Receptor hormonal positivo
Linfonodo positivo	Linfonodo Negativo
Invasão angio-linfática (AL) ou peri-neural (PN) presente	Ausência de invasão AL ou PN

Quimioterapia Neoadjuvante:

Indicação:

- Tumores inoperáveis: T3-T4 / N2-3.
 - Câncer de mama inflamatório.
 - Tumor inoperável por invasão da pele ou estruturas torácicas (T4a e T4b).
 - Linfonodos axilares clinicamente coalescidos e/ou fixos (N2); metástases linfonodais além da cadeia axilar (N3).
 - Doença multifocal.
 - Tumor operável, com necessidade de redução para realizar cirurgia conservadora:
 - Tumor maior que 5 cm ou tumor entre 2 e 5 cm com relação tumor/mama desfavorável para cirurgia conservadora.
- Opções de tratamento (vide protocolos): AC-T.

Obs:

- Utilizar Paclitaxel semanal para as pacientes de alto risco: LFN positivo, triplo negativo, idade < 40 anos, Estádio III, idosas frágeis. Colher exames laboratoriais a cada 3 semanas – Liberar D1, D8 e D15.
- Utilizar docetaxel a cada 3 semanas para as pacientes que não se enquadrem no alto risco. Usar filgrastim após primeiro episódio de neutropenia.

Terapia anti HER-2: trastuzumabe

Indicação:

Câncer de mama com HER2 hiperexpresso:

- Caso na IHQ o resultado for HER2 2+, realizar teste de SISH ou FISH, caso resultado com HER2 hiperexpresso, está indicado o uso dos anticorpos anti-HER2.
- Caso na IHQ o resultado for HER2 3+ não é necessário complementação com SISH ou FISH e está indicado a terapia com trastuzumabe.

Hormonioterapia adjuvante

Indicações:

- Tumor com receptor de estrogênio positivo - > 1%.

Obs:**Definição de status de menopausa:**

- Idade igual ou superior a 60 anos.
- Ooforectomia bilateral.
- Amenorréia por 12 meses na ausência de hormonioterapia ou quimioterapia – com níveis hormonais compatíveis com menopausa.
- Amenorréia, em uso de tamoxifeno, que tenham níveis de FSH e estradiol compatíveis com menopausa. Acompanhar as pacientes jovens com dosagem a cada 6 meses por 2 anos.

Escolha do melhor regime para tratamento com hormonioterapia**1 – Paciente na pré-menopausa com alto risco:**

- Supressão ovariana associada a inibidor da aromatase: Goserelina 3,6mg mensal + Anastrozol
- Duração da hormonioterapia: 10 anos

Obs:

Definição de alto risco: mulher < 35 anos com linfonodo comprometido

2 – Paciente na pré-menopausa:

- Tamoxifeno 20mg ao dia
- Duração da hormonioterapia: 5 anos. Considerar 7 anos de hormonioterapia para as pacientes estágio III.

3 – Pacientes na pós-menopausa

- Inibidores da aromatase: Anastrozol 1mg por dia
- Duração da hormonioterapia: 5 anos. Considerar 10 anos de hormonioterapia para as pacientes estágio III.
- “Switch”:
- 3 anos de Anastrozol seguidos de 2 a 5 anos de tamoxifeno
- 2 anos de tamoxifeno seguidos de 3 a 5 anos de anastrozol

Hormonioterapia neoadjuvante.

Pacientes na pós-menopausa com tumor com IHQ favorável, ou luminal “A”, (receptor estrógeno e receptor de progesterona fortemente positivos, grau 1 ou 2, Ki67 < 14%). O tratamento é realizado com uso de Anastrozol 1 mg dia, por 6 meses pré operatório.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Esquema AC-T AC				
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1	
				X 4 ciclos
T				
Docetaxel	100 mg/m ²	IV	D1	21 dias x 4 ciclos
OU				
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1	Semanal x 12 semanas
OU				
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	A cada 14 dias x 4 ciclos
Esquema TC				
Docetaxel	100 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1	
				Por 4 ciclos
(considerar na adjuvância para pacientes de risco intermediário)				

Terapia anti HER-2:

- Esquema AC – TH:

Esquema “AC” por 4 ciclos (descrito acima).

A seguir: 4 ciclos de docetaxel, a cada 21 dias, associado a trastuzumabe, 6 mg/kg EV no D1 (8 mg/Kg na primeira aplicação).

A seguir: trastuzumabe a cada 21 dias para completar 1 ano de tratamento.

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Esquema AC-TH				
AC				
Doxorrubicina	60 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias por 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m²	IV	D1	
TH				
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias por 4 ciclos
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque 8 mg/kg	IV	D1	A cada 21 dias por 1 ano

- Esquema TCH: Docetaxel, carboplatina, e trastuzumabe, por 6 ciclos.

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias Por 6 ciclos
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque de 8 mg/kg	IV	D1	A cada 21 dias por 1 ano

* Considerar suporte com filgrastim a partir do D2 por 3-5 dias.

- Para tumores HER2 + de até 3 cm com linfonodo negativo: esquema TH adjuvante.

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8, D15	Semanal por 12 semanas
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque de 8 mg/kg	IV	D1	A cada 21 dias por 1 ano

6. SEGUIMENTO

Exame físico e anamnese	1º ano: A cada 3 meses. 2º a 5º ano: A cada 6 meses.
Exames laboratoriais	1º ano: A cada 6 meses. 2º a 5º ano: Anualmente.
Imagem de mama	1º ano: A cada 6 meses. 2º a 5º ano: Anualmente.
Densitometria óssea (se em uso de inibidor da aromatase)	Anualmente. OBS: manter reposição de cálcio e vitamina D.
Em uso de inibidor HER2	Ecocardiograma 4/4 meses.

7. REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
2. Hoff PMG. Câncer de Mama. Tratado de Oncologia. 2. Brasil: Atheneu; 2013.
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
4. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):433-51.
5. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Hayes DF. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2016;12(4):384-9
6. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
7. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1177-83
8. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(14):1273-83.
9. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):134-41.
10. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(5):814-9.
11. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2342-9.

12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
13. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *The New England journal of medicine.* 2014;371(2):107-18.
14. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
15. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *The New England journal of medicine.* 2016;375(3):209-19.
16. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1101-8

CÂNCER DE MAMA (DOENÇA METASTÁTICA)

CID 10: C50

TATIANA STRAVA CORRÊA

FERNANDA CESAR MOURA

MIRIAN CRISTINA DA SILVA

ANDREW SÁ NUNES

1. DIAGNÓSTICO

- Mamografia e ultrassonografia de mamas;
- Biópsia com imuno-histoquímica;
- Tomografias de tórax e abdômen superior e pelve;
- Cintilografia óssea;
- Exames laboratoriais;
- Ecocardiograma.

2. CLASSIFICAÇÃO

- Tumores Hormônio positivo (luminais): expressam estrógeno e progesterona.
- HER2 hiperexpresso.
- Triplo negativos: não expressam receptores de estrógeno, progesterona ou HER2.

3. ESTADIAMENTO E AGRUPAMENTO TNM

Vide “adjuvância”.

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Quimioterapia

Indicações:

- Tumores subtipo triplo negativo ou HER2 hiperexpresso.
- Tumores com expressão de receptores hormonais se crise visceral ou após progressão a linhas hormonais.

Opções de tratamento

- Pacientes não tratados previamente com antraciclina e sem contra-indicação ao seu uso (cardiopata): Doxorubicina + ciclofosfamida (AC).
- Pacientes com contra-indicação para uso de antraciclina ou baixo KPS: ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF).

- Pacientes já previamente expostos a antraciclina: Paclitaxel a cada 21 dias, Paclitaxel semanal, Docetaxel, Gencitabina.
- Pacientes com doença visceral rapidamente progressiva e bom KPS: carboplatina e paclitaxel, cisplatina e vinorelbine, cisplatina e gencitabina.
- Progressão após taxano e antraciclina: Capecetabina, vinorelbine e gencitabina.
- Pacientes politratados com bom KPS: cisplatina e vinorelbine, cisplatina e gencitabina ou cisplatina monodroga.
- Pacientes com doença HER2 +: Trastuzumabe + Pertuzumabe + taxano.
- Progressão doença HER2 +: Oferecer Trastuzumabe apenas até 2 linha.

Hormonioterapia

Indicações:

Tumor com receptor de estrogênio positivo - > 1%

Mulheres na pré-menopausa

Obs: Definir status de menopausa: Ooforectomia bilateral, idade > 60 anos, < 60 anos e amenorreia por 12 meses na ausência de quimioterapia/tamoxifeno + FSH e estradiol na faixa de pós menopausa. Se em curso de HT e < 60 anos, FSH + LH na faixa da pós menopausa.

- 1) Supressão ovariana [goserelina 3,6 mg subcutânea (SC) mensal ou 10,8 mg SC trimestral] ou ooforectomia associada a HT como para pacientes na pós menopausa.
- 2) Tamoxifeno 20 mg via oral (VO) por dia.
- 3) Na hipótese de terapia endócrina prévia nos últimos 12 meses com tamoxifeno: Supressão ovariana (goserelina 3,6 mg SC mensal ou 10,8 mg SC, trimestral) ou ablação ovariana (ooforectomia) associada a IA (anastrozol 1 mg).

- 4) No caso de progressão após ablação/supressão ovariana associada a tamoxifeno e IA: Fulvestranto (indução com 500 mg IM nos D1, D15 e D29 seguido de 500 mg IM a cada 28 dias) – na progressão ao IA.

Mulheres na pós-menopausa

- 1) Se não expostas a hormonioterapia prévia ou tempo maior que 12 meses do término da hormonioterapia adjuvante:
- Inibidor de aromatase não esteroideal (anastrozol 1 mg VO por dia).
 - Fulvestranto [indução com 500 mg intramuscular (IM) nos D1, D15 e D29 seguido de 500 mg IM a cada 28 dias] – Reservar para tratamento de segunda linha – PD ao IA.
 - Tamoxifeno 20 mg VO por dia.
- 2) Na hipótese de hormonioterapia prévia com tamoxifeno ou menos de 12 meses do término do tamoxifeno adjuvante:
- Anastrozol 1 mg VO por dia.
 - Fulvestranto [indução com 500 mg intramuscular (IM) nos D1, D15 e D29 seguido de 500 mg IM a cada 28 dias].
- 3) No caso de hormonioterapia prévia com IA ou menos de 12 meses do término do IA adjuvante:
- Fulvestranto (indução com 500 mg IM nos D1, D15 e D29 seguido de 500 mg IM a cada 28 dias).
 - Tamoxifeno 20 mg VO por dia.
- 4) Linhas subsequentes
- Exemestano 25 mg, VO, 1x/dia.
 - Megestrol 120 mg, VO, 1x/dia.
 - Estradiol 2mg, VO, 8/8 horas.

Metástase ossea

Inibidor da osteólise com ácido zoledrônico a cada 3 meses.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
AC				
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	D1	A cad 21 dias
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1	Por 6 ciclos
CMF				
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Metotrexato	40 mg/m ²	IV	D1	
5 - Fluorouracil	600 mg/m ²	IV	D1	
Capecetabina				
Capecitabina	1000 mg/m ² 12/12h	VO	D1 a D14	A cada 21 dias
Docetaxel				
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel				
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina				
Gencitabina	1000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Vinorelbine				
Vinorelbina	20 - 25 mg/ m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Ciclofosfamida				
Ciclofosfamida	100 mg	VO	D1 a D21	A cada 28 dias

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina + paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	
Cisplatina + vinorelbine				
Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Vinorelbine	25 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Cisplatina e gencitabina				
Cisplatina	30 mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Gencitabina	750 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Cisplatina monodroga				
Cisplatina	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel + trastuzumabe + pertuzumabe				
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manutenção: 6 mg/kg	IV	D1	
				Por 6 ciclos.
				Após 6 ciclos, manter apenas com bloqueio anti-HER2

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Pertuzumabe	420 mg EV (840 mg ataque)	IV	D1	(Pertuzu- mabe e trastuzu- mabe)
Paclitaxel + trastuzumabe				
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias Por 6 ciclos
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manuten- ção: 6 mg/ kg	IV	D1	
Ácido zoledrônico				
Ácido zolendrônico	4 mg	IV	D1	A cada 3 meses por 2-3 anos

6. SEGUIMENTO

Em uso de doxorrubincina	Ecocardiograma pré tratamento e a cada 4 meses
Em uso de inibidor Her	Ecocardiograma 4/4 meses
Consulta e exames laboratoriais	Antes de cada ciclo de quimioterapia
Paciente Her2 positivo 3+	Iniciar terapia anti her 2 e solicitar FISH para manutenção da terapia

Obs:

Avaliações objetivas de resposta ao tratamento vigente, através de exames complementares de imagem e marcador tumoral (radiografia de tórax, ecografia abdominal, tomografias e CA15.3) serão realizadas periodicamente de acordo com o risco de falha estimado pelo médico assistente ou diante da suspeita clínica de progressão da doença. A despeito da ausência de estudos e *guidelines* que suportem a seguinte recomendação, achamos razoável intercalar a cada três meses os seguintes exames complementares para as pacientes com baixo risco de progressão:

- a) radiografia de tórax, ecografia de abdome total e laboratório geral mais CA15.3;
- b) tomografias de tórax, abdome e pelve, cintilografia óssea e laboratório geral mais CA15.3.

Num contexto de maior risco de falha do tratamento, sugerimos a realização de tomografias de 3/3 meses.

7. REFERÊNCIAS

1. F. Cardoso, A. Costa, E. Senkus et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) Ann Oncol 2017;28 (1): 16-33
2. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388:2997.
3. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al: Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 29:2144- 2149, 2011
4. Partridge, Ann H., et al. "Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." Journal of clinical oncology 32.29 (2014): 3307-3329.
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015; 372:724.

NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

CID10: C53

DANIELE XAVIER ASSAD

TATIANA STRAVA CORREA

1. DIAGNÓSTICO

- Ecografia transvaginal.
- Ressonância magnética (RM) de abdômen ou tomografia computadorizada (TC) de abdômen para avaliação linfonodal.
- Tomografia de tórax para estádios $\geq$ II.

2. ESTADIAMENTO

DESCRIÇÃO	FIGO	TNM
Carcinoma in situ ou Neoplasia Intraepitelial Grau III	0	0
Carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; A invasão do estroma cervical deve ser ≤ 5 mm e A extensão ≤ 7 mm	IA	T1a
Invasão do estroma ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm	IA1	T1a1
Invasão do estroma > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm	IA2	T1a2
Lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que a do estágio IA	IB	T1b
Lesão Clínica ≤ 4 cm	IB1	T1b1
Lesão > 4 cm	IB2	T1b2
Tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina	II	T2
Sem invasão de paramétrios	IIA	T2a
Lesão Clínica ≤ 4 cm	IIA1	T2a1

DESCRIÇÃO	FIGO	TNM
Lesão Clínica > 4 cm	IIA2	T2a2
Com invasão óbvia de paramétrios	IIB	T2b
Tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcional	III	T3
Envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica	IIIA	T3a
Extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcional	IIIB	T3b
Metástases para linfonodos regionais	IIIB	N1
Extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado no estágio IV	IV	IV
Invasão de órgãos adjacentes	IVA	T4
doença à distância	IVB	M1

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
IA1	T1a1	NO	MO
IA2	T1a2	NO	MO
IB	T1b	N1	MO
IB1	T1b1	NO	MO
IB2	T1b2	NO	MO
II	T2	NO	MO

ESTÁDIO	T	N	M
IIA	T2a	NO	MO
IIA1	T2a1	NO	MO
IIA2	T2a2	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
III	T3	NO	MO
IIIA	T3a	NO	MO
IIIB	T3b	NO - 1	MO
	T1 - 3	N1	MO
IVA	T4	NO - 1	MO
	T1 - 3	NO - 1	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estágio Ia - Ib1

Tratamento cirúrgico

Ia1

- Mulheres com desejo de preservação de fertilidade: conização. Em caso de margens positivas após conização, repetir conização ou traquelectomia radical.
- Na ausência de invasão vascular a linfadenectomia é desnecessária, pois o risco de acometimento linfonodal é menor que 1%. A presença de invasão vascular torna a linfadenectomia pélvica mandatória.
- Mulheres com prole constituída: conização, histerectomia simples ou histerectomia radical modificada. A preferência é por histerectomia radical associada a linfadenectomia pélvica bilateral.

1a2

- Mulheres com desejo de preservação de fertilidade: traquelectomia radical e linfadenectomia pélvica.
- Mulheres com Prole constituída: histerectomia radical modificada e linfadenectomia pélvica.
- A linfadenectomia paraórtica deve ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada.

1b1

- Histerectomia radical e linfadenectomia pélvica.
- Para pacientes selecionadas, que desejam preservar fertilidade e com tumores ≤ 2 cm: considerar traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica.

Obs:

- A linfadenectomia paraórtica deve ser realizada em caso de doença pélvica linfonodal suspeita ou confirmada.
- Braquiterapia é uma opção em pacientes não candidatas a cirurgia devido a comorbidades ou performance status ruim.

Tratamento adjuvante

- Não há indicação de tratamento adjuvante, exceto em pacientes com fatores patológicos de risco intermediário ou alto.
- Risco intermediário: tumor > 4 cm, presença de invasão linfovascular, invasão profunda do estroma cervical. Considerar radioterapia adjuvante na presença de 2 ou mais fatores de risco.
- Risco Alto: envolvimento patológico de linfonodos, invasão paramétrio, margens cirúrgicas positivas. Considerar quimiorradioterapia na presença de pelo menos 1 fator de risco.

Considerações

Cerca de 30% das pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero têm menos de 40 anos e cerca de 40% têm doença inicial. Cirurgia com preservação de fertilidade é segura para mulheres jovens com câncer do útero estágio 1a1.

Traquelectomia é uma opção em pacientes com tumores Ia2 e Ib1 < 2,0 cm com finalidade de preservação de fertilidade baseado em estudo de caso controle que não demonstrou diferença em sobrevida quando comparada a histerectomia radical. Invasão linfovascular intratumoral é um fator de risco para recaída linfonodal, mas não é uma contra-indicação a traquelectomia.

Histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral é o tratamento de escolha para pacientes com tumores estágio Ia2 a IIa. Estudo retrospectivo do SEER com 4885 pacientes estágio Ib1 a IIa demonstrou que a cirurgia sobre a radioterapia apresenta redução de risco de mortalidade de 59%, apesar de conter viés de seleção e de ter incluído pacientes tratadas com radioterapia pós-operatória no braço da cirurgia.

O envolvimento linfonodal paraórtico está relacionado à presença de acometimento pélvico linfonodal, tumores maiores de 2 cm e metástases aos linfonodos ilíacos. Dessa forma, a linfadenectomia paraórtica deve ser realizada em casos suspeitos ou confirmados de doença pélvica linfonodal.

Estágio Ib2-IIa

Tratamento primário:

- Histerectomia total com linfadenectomia pélvica (IIa1).
- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia (Ib2 e IIa2).

Tratamento adjuvante:

- Radioterapia externa nas pacientes de risco intermediário (dois dos seguintes critérios: tumor > 4 cm, > 1/3 de invasão estromal, invasão linfovascular).
- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia nas pacientes de alto risco (um dos seguintes critérios: linfonodo pélvico positivo, margem positiva, invasão de paramétrio).

Considerações

Estudo randomizado (GOG 92) incluindo 277 portadoras de carcinoma de cérvix em estágio IB, de risco intermediário submetidas à histerectomia total e à linfadenectomia pélvica comparou radioterapia externa adjuvante com observação. Em 2 anos, as taxas de recorrência foram de 88% com radioterapia versus 79% com observação [1]. Na atualização do estudo com seguimento de 12 anos, houve uma redução do risco relativo de progressão ou morte da ordem de 42% [2]. Em metanálise envolvendo 397 pacientes em estágio IB a IIA operadas, a radioterapia adjuvante foi associada à redução no risco de progressão 42% [3] à custa de maior toxicidade hematológica e gastrointestinal. Em doença de alto risco o benefício da quimiorradioterapia foi demonstrado em estudo de fase III (GOG 109) com 268 pacientes submetidas a histerectomia com achados de alto risco na patologia randomizadas para radioterapia pélvica com ou sem quimioterapia (cisplatina 70 mg/m² D1 com 5-FU 1000 mg/m² em infusão contínua por 4 dias, ambos a cada 3 semanas, por 4 ciclos, os 2 primeiros juntos com a radioterapia). O tratamento combinado foi associado em 4 anos a maior SLP (80% versus 63%, p=0,003) e SG (81% versus 71%, p=0,007) [4]. Entretanto, recomendamos o uso de cisplatina 40 mg/m² semanal durante a radioterapia por ter demonstrado similar benefício com menor toxicidade comparado a cisplatina com 5-FU no tratamento primário da doença localmente avançada [5].

Estágio IIb-IVa

Tratamento primário:

- Radioterapia concomitante a cisplatina 40 mg/m² semanal seguido de braquiterapia.
- Estender o campo da radioterapia caso tenha comprovação de envolvimento de linfonodos para aórticos.

Considerações

Metanálise com 13 estudos demonstrou que o tratamento combinado de quimiorradioterapia versus radioterapia em pacientes com doença localmente avançada está associado a aumento absoluto de 10% na sobrevida global, redução no risco de recorrência de local e sistêmica [6]. O benefício de estender o campo da radioterapia para região para aórtica em pacientes com envolvimento linfonodal comprovado foi demonstrado em estudo prospectivo [7].

Doença metastática (IVB) ou recorrente

Recorrência local:

- Considerar quimiorradioterapia em pacientes sem tratamento radioterápico prévio.
- Considerar cirurgia em pacientes previamente irradiadas.

Quimioterapia paliativa de primeira linha em doença sistêmica.

- Cisplatina com Paclitaxel, no D1, a cada 3 semanas.
- Carboplatina com Paclitaxel em pacientes com contra-indicação a cisplatina ou previamente expostos a ela.
- Outras opções de acordo com perfil de toxicidade e/ou comorbidades incluem Cisplatina com Vinorelbina; ou Cisplatina com Gemcitabina; ou Cisplatina com Topotecano 0,75 mg/m², nos D1, D2 e D3 a cada 3 semanas.

Considerações

A combinação de carboplatina com paclitaxel é uma opção principalmente em pacientes tratadas previamente com cisplatina por não demonstrar inferioridade em estudo randomizado comparativo [8].

O estudo GOG 204, fase III randomizado, comparou quatro braços de tratamento contendo cisplatina combinado a paclitaxel ou vinorelbina ou gemcitabina ou topotecano. Não

houve diferença na sobrevida global entre os braços, porém a combinação de paclitaxel com cisplatina apresentou tendência a maior tempo livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida [9].

Radioterapia

1) Adjuvância

- RISCO INTERMEDIÁRIO: RT externa (EBRT) pós operatória: 45 – 50Gy (1.8 – 2Gy/dia).
- ALTO RISCO: RT externa + QT pós operatória.
- Margem positiva.
- Paramétrio comprometido.
- Linfonodo comprometido.

2) Tratamento definitivo

- RT externa (45 – 50Gy) seguida de braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose (3x8Gy; 4x7Gy; 5x6Gy ou 6x5Gy)

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina concomitante a Radioterapia				
Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal	Concomitante com radioterapia
Cisplatina + Paclitaxel				
Cisplatina	50 mg/ m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	
Carboplatina + Paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina + Gencitabina				
Cisplatina	50 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8	
Cisplatina + Vinorelbine				
Cisplatina	50 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Vinorelbina	30 mg/m²	IV	D1 e D8	

6. SEGUIMENTO

Estágio Ia - Ib1	Exame clínico e citologia cervical/vaginal: a cada 3-6 meses por 2 anos, a cada 6-12 meses até 5 anos e depois anualmente. Pacientes com doença de alto risco podem ser avaliadas mais frequentemente (a cada 3 meses durante os 2 primeiros anos) que pacientes com doença de baixo risco (a cada 6 meses). Exames laboratoriais e de imagem: devem ser guiados por sintomas.
Estágio Ib2-IIa	Exame clínico: a cada 3- 6 meses por 2 anos, a cada 6-12 meses até 5 anos. Citologia cervico vaginal: anualmente Exames laboratoriais e de imagem: devem ser guiados por sintomas.

Estágio IIb-IVa	Exame clínico: a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses até 5 anos. Em seguida anual. Citologia cervico vaginal anual. Exames laboratoriais e de imagem: devem ser guiados por sintomas.
-----------------	--

7. REFERÊNCIAS

1. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1999 May;73(2):177-83. PubMed PMID: 10329031. Epub 1999/05/18. eng.
2. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Mudderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006 May 1;65(1):169-76. PubMed PMID: 16427212. Epub 2006/01/24. eng.
3. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012 May 16(5):CD007583. PubMed PMID: 22592722. Pubmed Central PMCID: PMC4171000. Epub 2012/05/18. eng.
4. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Apr;18(8):1606-13. PubMed PMID: 10764420. Epub 2000/04/14. eng.
5. Kim YS, Shin SS, Nam JH, Kim YT, Kim YM, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008 Jan;108(1):195-200. PubMed PMID: 17963825. Epub 2007/10/30. eng.
6. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 Jan 20(1):CD008285. PubMed PMID: 20091664. Epub 2010/01/22. eng.

7. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Aug 20;31(24):3026-33. PubMed PMID: 23857967. Epub 2013/07/17. eng.
8. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Jul 1;33(19):2129-35. PubMed PMID: 25732161. Epub 2015/03/04. eng.
9. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Oct 1;27(28):4649-55. PubMed PMID: 19720909. PubMed Central PMCID: PMC2754911. Epub 2009/09/02. eng.

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

CID10: C54

DANIELE XAVIER ASSAD

TATIANA STRAVA CORREA

1. DIAGNÓSTICO

- Ecografia transvaginal.
- Ressonância magnética (RM) de abdômen ou tomografia computadorizada (TC) de abdômen para avaliação linfonodal.

2. ESTADIAMENTO E AGRUPAMENTO TNM

	FIGO	TNM
Tumor primário não pode ser avaliado	--	Tx
Sem evidência de tumor primário	--	T0
Carcinoma in situ	--	Tis
Tumor confinado ao corpo do útero	I	T1
Tumor limitado ao endométrio ou invasão de menos de 50% do miométrio	Ia	T1a
Tumor invade 50% ou mais do miométrio	Ib	T1b
Tumor invade o estroma cervical, mas não ultrapassa o útero	II	T2
Tumor com extensão local ou regional	III	T3 ou N1-2 ou ambos
Tumor envolve serosa, anexo ou ambos	IIIa	T3a
Envolvimento vaginal ou parametrial	IIIb	T3b
Metastases linfonodais regionais	IIIc	
Metastases linfonodos regionais pélvicos	IIIc1	N1
Metastases linfonodos regionais paraórticos com ou sem metastases em linfonodos pélvicos	IIIc2	N2

	FIGO	TNM
Tumor invade bexiga ou mucosa do intestino, ou doença metastática à distância presente, ou ambos	IV	
Tumor invade bexiga ou intestino ou ambos	IVa	T4
Doença metastática à distância (incluindo linfonodos inguinais, doença intraperitoneal, pulmão, osso ou fígado)	IVb	M1

3. FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos não englobados pela classificação TNM ou FIGO são:

1. Tipo histológico;
2. Grau tumoral;
3. Idade da paciente;
4. Tamanho do tumor;
5. Invasão linfovascular.

Esses fatores definem risco de recorrência entre os grupos e norteiam as decisões terapêuticas.

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico com histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral é o padrão para o estágio I com histologia endometrióide e é efetivo na maioria dos casos.

Histerectomia radical é necessária nos casos de envolvimento grosseiro do colo do útero ou na incerteza se o tumor primário tem origem endometrial ou endocervical. Estadiamento cirúrgico envolve avaliação criteriosa das estruturas peritoneais com biópsias do omento ou peritoneais na doença de alto risco.

A dissecação linfonodal pélvica e avaliação patológica são aspectos importantes do estadiamento cirúrgico na doença estágio I e podem ter sua indicação baseadas em critérios pré-operatórios como histologia, grau tumoral, achados da ressonância magnética ou histologia intra-operatória.

Avaliação dos linfonodos para-aórticos das regiões infra-mesentéricas ou infra-renais é feita também de forma selecionada para tumores de alto risco, como lesões com invasão profunda no miométrio, grau tumoral elevado e histologia não endométrioide.

Os tumores não endométrioides devem ser manejados com histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia e biópsias peritoneais.

Tratamento radioterápico

1) adjuvância

ESTÁDIO I		
BAIXO RISCO	RISCO INTERMEDIÁRIO	ALTO RISCO
Observação	Braquiterapia ¹ OU radioterapia externa	Radioterapia externa +/- braquiterapia 2

ESTÁDIO II		
GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3
Radioterapia externa +/- braquiterapia ¹	Radioterapia externa +/- braquiterapia ¹	Radioterapia externa + braquiterapia ¹

* Legenda: 1 - Braquiterapia de fundo vaginal de alta taxa de dose

ESTÁDIO III
Radioterapia externa +/- braquiterapia*

* Considerar associar braquiterapia em casos de tumores de localização inferior (istmo), acometimento cervical ou vaginal

PACIENTES INOPERÁVEIS

Associar radioterapia externa (50Gy) com ou sem quimioterapia concomitante seguido de braquiterapia intracavitária de alta taxa de dose

Tratamento adjuvante sistêmico:

O uso de quimioterapia adjuvante na doença inicial estágio I e II de alto risco não deve ser indicado de rotina. Deve ser considerado apenas após discussão individualizada caso a caso.

Quimioterapia adjuvante é considerada padrão na doença localmente avançada estágio III. O esquema do GOG 209 com carboplatina AUC 6 e paclitaxel 175 mg/m² é o mais utilizado na atualidade, 4 ciclos na doença inicial (estádio I e II) e 6-8 ciclos na doença localmente avançada (estádio III). Vide a tabela para checar doses.

Doença recorrente local exclusiva:

Em casos selecionados, RT de salvamento pode ser realizada em pacientes não expostas a esse tipo de tratamento no tratamento inicial. Naquelas relativamente jovens e com bom índice de desempenho, faz-se interessante a estratégia da administração de QT concomitantemente à RT, com a consideração de cirurgia no contexto multidisciplinar.

Doença sistêmica metastática:

Para pacientes que não receberam quimioterapia prévia está indicado o esquema com duas drogas como no tratamento adjuvante da doença localmente avançada, sendo a escolha carboplatina AUC 5 ou 6 associada a paclitaxel 175mg/m². Outra opção é a combinação de cisplatina e adriamicina.

Não há tratamento padrão para segunda linha de quimioterapia paliativa. Nesse cenário sugerimos: doxorubicina, paclitaxel (caso não realizado em primeira linha), docetaxel, topotecano, oxaliplatina ou ifosfamida.

O papel da terapia hormonal é baseado em estudos retrospectivos. As taxas de resposta aos progestágenos, tamoxifeno e inibidores de aromatase são de aproximadamente 15-20%. Em pacientes com baixo volume de doença, assintomáticas, com tumores endometrioides de baixo grau, com expressão de receptores hormonais podem ser uma opção razoável.

Indicações de aconselhamento genético

As pacientes portadoras de câncer de endométrio com os seguintes critérios deverão ser encaminhadas para aconselhamento genético (Síndrome de Lynch):

- Diagnóstico de câncer de endométrio <50 anos;
- Câncer de endométrio $\geq$ 50 anos + familiar de até 3º grau com câncer de endométrio ou colorretal em qualquer idade;
- Câncer de endométrio sincrônico ou metacrônico com câncer colorretal;
- Amostra tumoral de câncer de endométrio com deficiência na expressão de proteínas de reparo e alta instabilidade de microssatélites;
- Câncer de endométrio + 2 tumores associados à síndrome de Lynch na mesma pessoa ou na história familiar.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5/6	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	
Cisplatina + doxorubicina				
Doxorubicina	60mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Cisplatina	75mg/m ²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Doxorrubicina				
Doxorrubicina	60mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias No máximo 400mg/m ² de dose acumulada
Docetaxel				
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Hormonioterapia				
Tamoxifeno	20mg	VO	contínuo	Até progressão

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º e 2º ano: A cada 3-6 meses. ≥ 3º ano: anualmente.
Citologia oncótica vaginal	1º e 2º ano: A cada 6 meses. ≥ 3º ano: Anualmente.
CA125	A cada visita se elevado ao diagnóstico.
Raio - X de tórax	Anualmente.
Tomografia/ ressonância	Quando clinicamente indicado.

7. REFERÊNCIAS

1. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet (London, England). 2009;373(9658):125-36. 29.

2. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* (London, England). 2010;375(9721):1165-72
3. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMOESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and followup†. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):16-41.
5. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(13):1692-700.
6. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):36-44.
7. Bruzzone M, Miglietta L, Franzone P, Gadducci A, Boccardo F. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III-IV endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2004;93(2):345-52
8. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309.
9. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, Herzog T, Sorosky J, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(8):1173-8.
10. Garcia AA, et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):22-6
11. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(12):CD007926.

CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO

CID 10: C56

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores séricos: CA 125.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdômen superior.
- Ressonância magnética de pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO (FIGO 2014/AJCC- 8ª EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

IA/T1a – Tumor limitado a um ovário, com ausência de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico, ausência de tumor em superfície externa de ovário e cápsula ovariana intacta.

IB/T1b – Igual a IA só que tumor limitado aos dois ovários e cápsula intacta.

IC/T1c – Tumor limitado a um ou ambos os ovários com uma das seguintes características:

IC1/T1c1: rotura cirúrgica;

IC2/T1c2: cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor que invade a superfície ovariana;

IC3/T1c3: presença de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico.

IIA/T2a – Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários.

IIB/T2b – Extensão para outros órgãos pélvicos.

IIIA1/T1-T2/N1 – Linfonodos retroperitoneais positivos apenas.

IIIA2/T3a2-N0/N1 – Envolvimento microscópico peritoneal extrapélvico com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos.

IIIB/T3b-N0/N1 – Implantes em peritônio da cavidade abdominal ≤ 2 cm, com ou sem metástases em linfonodos retroperitoneais.

IIIC/T3c-NO/N1 – Implantes em peritônio da cavidade abdominal > 2 cm com ou sem metástases em linfonodos retroperitoneais incluindo extensão do tumor para a cápsula de fígado ou baço sem o envolvimento parenquimatoso dos mesmos.

IVA – Derrame pleural com citologia positiva.

IVB/M1b – Metástase parenquimatosa de fígado ou baço; metástase para órgãos extra-abdominais incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal; envolvimento transmural intestinal.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO
IC	T1c	NO	MO
IIA	T2a	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
IIC	T2c	NO	MO
IIIA1	T1 – 2	N1	MO
IIIA2	T3a	N1 – 2	MO
IIIB	T3b	N1 – 2	MO
IIIC	T3c	N1 – 2	MO
IVA	T1 – 3	NO – 1	M1a
IVB	T1 – 3	NO – 1	M1b

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento adjuvante:

- IA/IB seroso: Cirurgia apenas.
- IA/IB G2-3 células claras ou mucinoso: Carboplatina e Paclitaxel x 6 ciclos [1].
- IC seroso: Carboplatina e Paclitaxel x 6 ciclos.
- II ou III qualquer G ou histologia: Carboplatina e Paclitaxel x 6 ciclos.

Tratamento neoadjuvante

- IIIC ou IV não candidato a cirurgia primária: Carboplatina e Paclitaxel x 3 ciclos pré-operatório seguidos de 3 ciclos pós-operatório [2].

Metastático:

- 1ª Linha: Carboplatina e Paclitaxel x 6-8 ciclos [3].
- 2ª Linha Platino-Sensível: Cisplatina + Gencitabina x 6-8 ciclos [4].
- 2ª linha: Platino-Resistente: Gencitabina monodroga até progressão de doença [5].
- 3ª linha Platino-Resistente: Docetaxel até progressão de doença [6].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e paclitaxel - adjuvante				
Carboplatina	AUC 6	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	135 mg/m²	IV	D1	
Carboplatina e paclitaxel - neoadjuvante				
Carboplatina	AUC 6	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e paclitaxel - paliativa				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Cisplatina e gencitabina				
Cisplatina	60 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8	
Gencitabina monodroga				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Docetaxel monodroga				
Docetaxel	35 mg/m²	IV	D1, D8, D15, D22, D28	A cada 6semanas

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º e 2º ano: A cada 3 meses. ≥3º ano: A cada 6 meses.
CA 125 (Se resposta completa e normalização do CA 125)	Em todas as consultas.
Exames de imagem	Se quadro clínico. compatível com progressão ou aumento de CA 125.

7. REFERÊNCIAS

1. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Sep 3;95(17):1320-9. PubMed PMID: 12953086. Epub 2003/09/04. eng.
2. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010 Sep 2;363(10):943-53. PubMed PMID: 20818904. Epub 2010/09/08. eng.
3. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet (London, England)*. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106. PubMed PMID: 12826431. Epub 2003/06/27. eng.
4. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Oct 10;24(29):4699-707. PubMed PMID: 16966687. Epub 2006/09/13. eng.
5. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Jul 1;25(19):2811-8. PubMed PMID: 17602086. Epub 2007/07/03. eng.
6. Tinker AV, Gebiski V, Fitzharris B, Buck M, Stuart-Harris R, Beale P, et al. Phase II trial of weekly docetaxel for patients with relapsed ovarian cancer who have previously received paclitaxel--ANGOG 02-01. *Gynecologic oncology*. 2007 Mar;104(3):647-53. PubMed PMID: 17079006. Epub 2006/11/03. eng.

CÂNCER GERMINATIVO DE OVÁRIO

CID 10: C56

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Marcadores séricos: alfa feto proteína, DHL e Beta-HCG.
- Tomografia computadorizada de tórax, abdômen superior.
- Ressonância magnética de pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO (FIGO 2014/AJCC- 8ª EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

IA/T1a – Tumor limitado a um ovário, com ausência de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico, ausência de tumor em superfície externa de ovário e cápsula ovariana intacta.

IB/T1b – Igual a IA só que tumor limitado aos dois ovários e cápsula intacta.

IC/T1c – Tumor limitado a um ou ambos os ovários com uma das seguintes características:

IC1/T1c1: rotura cirúrgica;

IC2/T1c2: cápsula rompida antes da cirurgia ou tumor que invade a superfície ovariana;

IC3/T1c3: presença de células malignas no lavado peritoneal ou líquido ascítico.

IIA/T2a – Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários.

IIB/T2b – Extensão para outros órgãos pélvicos.

IIIA1/T1-T2/N1 – Linfonodos retroperitoneais positivos apenas;

IIIA2/T3a2-N0/N1 – Envolvimento microscópico peritoneal extrapélvico com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos.

IIIB/T3b-N0/N1 – Implantes em peritônio da cavidade abdominal ≤ 2 cm, com ou sem metástases em linfonodos retroperitoneais.

IIIC/T3c-N0/N1 – Implantes em peritônio da cavidade abdominal > 2 cm com ou sem metástases em linfonodos retroperitoneais incluindo extensão do tumor para a cápsula de fí-

gado ou baço sem o envolvimento parenquimatosos dos mesmos.

IVA – Derrame pleural com citologia positiva.

IVB/M1b – Metástase parenquimatosa de fígado ou baço; metástase para órgãos extra-abdominais incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal; envolvimento transmural intestinal.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
IA	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO
IC	T1c	NO	MO
IIA	T2a	NO	MO
IIB	T2b	NO	MO
IIC	T2c	NO	MO
IIIA1	T1 – 2	N1	MO
IIIA2	T3a	N1 – 2	MO
IIIB	T3b	N1 – 2	MO
IIIC	T3c	N1 – 2	MO
IVA	T1 – 3	NO – 1	M1a
IVB	T1 – 3	NO – 1	M1b

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento adjuvante:

- Teratoma maduro, Disgerminoma ECIA: Cirurgia apenas.
- Disgerminoma ECIB a ECIV: BEP x 3 ciclos [1].
- Não-Disgerminomas ou Teratoma imaturo ECI: BEP x 3 ciclos.
- Não-Disgerminomas ou Teratoma imaturo ECII a ECIV: BEP x 4 ciclos.

Tratamento doença recorrente:

Platino – Sensível:

- BEP x 4 ciclos (pacientes que não receberam adjuvância).
- TIP x 4 ciclos (pacientes que receberam adjuvância) [2].

Platino – Resistente:

- 1ª Linha: Gencitabina monodroga [3].
- 2ª Linha: Paclitaxel monodroga [4].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
BEP				
Cisplatina	20mg/m ²	IV	D1 – 5	A cada 21 dias
Etoposideo	100mg/m ²	IV	D1 – 5	
Bleomicina	30U	IV	D2, D9, D16	
TIP				
Paclitaxel	250mg/m ²	IV em 24h	D1	A cada 21 dias
Ifosfamida	1,2g/m ²	IV	D2 – 5	
Cisplatina	25mg/m ²	IV	D2 – 5	
Gencitabina monodroga				
Gencitabina	1000 mg/m ²	IV	D1 , D8 e D15	A cada 28 dias
Paclitaxel monodroga				
Paclitaxel	175mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Exame clínico e marcadores tumorais	1º ano: A cada quatro semanas. 2º ano: A cada 3 meses. 3º a 5º ano: A cada 6 meses.
Radiografia de tórax	1º - 2º ano: A cada 3 meses. 3º a 5º ano: A cada 6 meses.
Tomografias de tórax e abdome	Se houver elevação do marcador ou sintomas.

7. REFERÊNCIAS

1. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994 Apr;12(4):701-6. PubMed PMID: 7512129. Epub 1994/04/01. eng.
2. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Sep 20;23(27):6549-55. PubMed PMID: 16170162. Epub 2005/09/20. eng.
3. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ, Sr., Kuzel T, Vaughn D, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Apr 1;20(7):1859-63. PubMed PMID: 11919245. Epub 2002/03/29. eng.
4. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, Fizazi K, Delord JP, Lotz JP, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008 Aug;19(8):1465-9. PubMed PMID: 18385203. Epub 2008/04/04. eng.

CÂNCER DE VULVA E VAGINA

CID 10: C51 e C52

MARCELA CROSARA TEIXEIRA

1. DIAGNÓSTICO

- Tomografia computadorizada de tórax, abdômen superior.
- Ressonância magnética de pelve.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO (FIGO 2014/AJCC- 8ª EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO (T)

0 – Carcinoma *in situ* ou neoplasia intraepitelial.

IA/T1a – Lesão ≤ 2 cm em tamanho, confinada à vulva ou períneo e com invasão estromal ≤ 1 mm, sem metástase linfonodal.

IB/T1b – Lesão > 2 cm em tamanho ou com invasão estromal > 1 mm, confinada à vulva ou períneo, com linfonodos negativos.

II/T2 – Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terzo inferior da vagina, ânus), com linfonodos negativos.

III – Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terzo inferior da vagina, ânus), com linfonodos inguino-femorais positivos.

IIIA/N1a – Uma a duas metástases linfonodais medindo < 5 mm.

IIIA/N1b – Com uma metástase linfonodal medindo ≥ 5 mm.

IIIB/N2a – Três ou mais metástases linfonodais medindo < 5 mm.

IIIB/N2b – Com duas ou mais metástases linfonodais medindo ≥ 5 mm.

IIIC/N2c – Linfonodos positivos com extensão extracapsular.

IV – Tumor invade outras estruturas regionais (dois terços superiores da uretra, dois terços superiores da vagina) ou distantes.

- IVA/T3** – Tumor invade a uretra superior e/ou mucosa vaginal, a mucosa vesical, a mucosa retal, fixo ao osso pélvico.
- IVA/N3** – Com metástases linfonodais inguinofemorais fixas ou ulceradas.
- IVB/M1** – Qualquer metástase à distância, incluindo linfonodos pélvicos.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA	T1A	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1a	M0
	T2	N1b	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T2	N2b	M0
IIIC	T1	N2c	M0
	T2	N2c	M0

ESTÁDIO	T	N	M
IVA	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N0 – 3	M0
IVB	T1 – 3	N1 – 3	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio I:

Cirurgia seguido de Radioterapia ou Braquiterapia.

Estádio II:

Radioterapia isolada seguido ou não de Braquiterapia.

Estádio III e IVA:

Quimioterapia com cisplatina concomitante a Radioterapia [1].

Estádio IVB:

Quimioterapia paliativa com cisplatina [2].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina concomitante a Radioterapia				
Cisplatina	40 mg/m ²	IV	Semanal	Durante a radioterapia
Cisplatina Paliativa				
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico: inspeção ginecológica	1º, 2º e 3º meses: inspeção local.
	4º ao 12º mês: inspeção local e vaginoscopia.
	2º e 3º anos: semestral: inspeção local e vaginoscopia.

7. REFERÊNCIAS

1. Samant R, Lau B, E C, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007 Nov 1;69(3):746-50. PubMed PMID: 17512130. Epub 2007/05/22. eng.
2. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Berek JS, Creasman WT. Phase II trial of cisplatin in advanced or recurrent cancer of the vagina: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 1986 Jan;23(1):101-4. PubMed PMID: 3943746. Epub 1986/01/01. eng.

MELANOMA

MELANOMA

CID 10: C43

BRUNO SANTOS WANCE DE SOUZA

1. DIAGNÓSTICO

Exames Laboratoriais:

Hemograma completo, DHL, funções renal e hepática.

Exames de imagem:

Indicados de rotina a partir do estadiamento clínico ou patológico III, ou em qualquer estágio em caso de suspeita clínica:

- Tomografia de tórax, abdômen superior e pelve com contraste.
- Tomografia ou ressonância de crânio, bem como cintilografia óssea, apenas em caso de suspeita clínica.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não avaliável.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Tis – Melanoma in-situ.

T1 – ≤ 1 mm.

a: sem ulceração e Breslow $< 0,8$ mm.

b: Breslow $< 0,8$ mm com ulceração ou Breslow 0,8-1,0 mm independente da ulceração.

T2 – $> 1,0 - 2,0$ mm.

a: sem ulceração.

b: com ulceração.

T3 – $> 2,0 - 4,0$ mm.

a: sem ulceração.

b: com ulceração.

T4 – $> 4,0$ mm.

a: sem ulceração.

b: com ulceração.

LINFONODOS REGIONAIS

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – Um linfonodo positivo ou metástase em trânsito, satélite ou microssatélite sem envolvimento linfonodal.

a: um linfonodo clinicamente oculto.

b: um linfonodo clinicamente detectado.

c: presença de metástase em trânsito, satélite ou microssatélite, sem comprometimento linfonodal.

N2 – Dois a três linfonodos positivos ou metástase em trânsito, satélite ou microssatélite com um linfonodo envolvido.

a: dois ou três linfonodos clinicamente ocultos.

b: dois ou três linfonodos com pelo menos um clinicamente detectado.

c: metástase em trânsito, satélite ou microssatélite com o comprometimento de um linfonodo clinicamente oculto ou clinicamente detectado.

N3 – Quatro ou mais linfonodos positivos ou metástase em trânsito, satélite ou microssatélite com dois ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes com ou sem metástase em trânsito, satélite ou microssatélite.

a: quatro ou mais linfonodos clinicamente ocultos.

b: quatro ou mais linfonodos positivos com pelo menos um linfonodo clinicamente detectado ou qualquer número de linfonodos coalescentes.

c: metástase em trânsito, satélite ou microssatélite com o comprometimento de dois ou mais linfonodos clinicamente detectáveis ou ocultos.

METÁSTASE À DISTÂNCIA

M0 – Ausência de metástases.

M1 – Presença de metástases à distância:

a: pele, subcutâneo ou linfonodo não regional.

b: pulmão.

c: outros órgãos, exceto sistema nervoso central (SNC).

d: SNC.

** acrescentar (0) e (1) para DHL normal ou elevada, respectivamente.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b - T2a	N0	M0
IIA	T2b -T3a	N0	M0
IIB	T3b - T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/b-T2a	N1a - N2a	M0
IIIB	T0	N1b/c	M0
	T1a/b-T2a	N1b/c-N2b	M0
	T2b - T3a	N1a - N2b	M0
IIIC	T0	N2b/c-N3b/c	M0
	T1a - T3a	N2c ou N3	M0
	T3b - T4a	Qualquer N	M0
	T4b	N1a a N2c	M0
IIID	T4b	N3a - c	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio clínico I:

Ressecção ampla [1].

Estádio clínico II:

Ressecção ampla (considerar pesquisa de linfonodo sentinela) [2].

Estádio clínico III A/B/C (Linfonodo Sentinela Positivo):

Primário: Ressecção ampla.

Linfonodos: Vigilância ativa (considerar completar dissecação linfonodal apenas se macrometástase) [2].

Sistêmico: Pesquisa clínica ou seguimento.

Estádio clínico III (Clinicamente Positivo):

Primário: Ressecção ampla.

Linfonodos: Se possível confirmar com biópsia / Dissecação linfonodal completa.

Sistêmico: Pesquisa clínica ou seguimento.

Estádio clínico IV:

Se possível confirmar com biópsia

1) Oligometastático:

- Cirúrgico: Se factível, ressecção do primário e metastasectomia completa.
- Sistêmico:

Sem Doença Residual Pós Cirurgia → Pesquisa clínica ou seguimento.

Com Doença Residual Pós Cirurgia → Tratamento sistêmico aos moldes de doença disseminada

2) Disseminada:

1ª Linha: Pesquisa clínica ou dacarbazina [3]

2ª Linha: Pesquisa clínica ou cuidados paliativos exclusivos

** Cuidados paliativos exclusivos para pacientes PS 3-4

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Dacarbazina				
Dacarbazina	1000 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Estádio Clínico 0 ou <i>in situ</i>	Recomendações semelhantes à população geral.
Estádio Clínico Ia-IIA	• História e exame físico a cada 6 meses por 5 anos e em seguida anualmente ou conforme indicação clínica. • Exames de imagem apenas em caso de suspeita clínica.
Estádio clínico IIB a IV	• História e exame físico a cada 4 meses por 2 anos, em seguida a cada 6 meses por 3 anos e em seguida anualmente ou conforme indicação clínica. • Tomografia de tórax, abdomen e pelve a cada 4 meses por 2 anos, em seguida a cada 6 meses por 3 anos, em seguida apenas em caso de suspeita clínica.

7. REFERÊNCIAS

1. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma research*. 2008 Feb;18(1):61-7. PubMed PMID: 18227710. Epub 2008/01/30. eng.
2. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017 Jun 8;376(23):2211-22. PubMed PMID: 28591523. Pubmed Central PMCID: PMC5548388. Epub 2017/06/08. eng.
3. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999 Sep;17(9):2745-51. PubMed PMID: 10561349. Epub 1999/11/24. eng.

MESOTELIOMA

MESOTELIOMA

CID 10: C45

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, DHL.
- Tomografia de tórax e abdome.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

- T1** – Tumor limitado à pleura parietal ipsilateral com ou sem envolvimento de: pleura visceral, pleura mediastinal, pleura diafragmática.
- T2** – Tumor envolve cada uma das superfícies pleurais ipsilaterais (parietal, visceral, mediastinal e diafragmática) com pelo menos um dos seguintes: envolvimento do músculo diafragmático ou invasão do parênquima pulmonar contíguo.
- T3** – Tumor envolve todas as superfícies pleurais ipsilaterais (parietal, visceral, mediastinal e diafragmática) com pelo menos um dos seguintes: envolvimento da fáscia endotorácica, gordura mediastinal, parede torácica e invasão não- transmural do pericárdio.
- T4** – Tumor envolve todas as superfícies pleurais ipsilaterais (parietal, visceral, mediastinal e diafragmática) com pelo menos um dos seguintes: acometimento do peritônio por via diafragmática, pleura contralateral, órgãos mediastinais, pleura contralateral, pericárdio com ou sem derrame, coluna vertebral e invasão extensa ou multifocal da parede torácica com ou sem acometimento da costela.

LINFONODOS REGIONAIS (N)

- N0** – Sem evidência de metástase linfonodal.
- N1** – Acometimento linfonodal broncopulmonar ipsilateral, hilar ou mediastinal.
- N2** – Acometimento de linfonodos mediastinais contralaterais e supraclaviculares ipsilaterais ou contralaterais.

METÁSTASE

M0 – Sem evidência de metástase à distância.

M1 – Metástases à distância.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2 ou T3	N0	M0
II	T1 – 3	N1	M0
	T2	N1	M0
IIIA	T3	N1	M0
IIIB	T1 – 3	N2	M0
	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença ressecável (Estádio I, II e III)

- Quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e gencitabina por 4 ciclos [1].
- Pleurectomia ou pleurectomia/decorticação [2].
- Tratamento adjuvante nos moldes da neoadjuvância para aqueles que receberam tratamento cirúrgico primário.
- Discutir radioterapia adjuvante [2, 3].

Doença metastática ou irresssecável (Estádio I, II e III)

- Quimioterapia paliativa com cisplatina e gencitabina ou, alternativamente, cisplatina e doxorrubicina [4].
- Radioterapia paliativa para controle de sintomas locais.

Doença refratária

- Quimioterapia monodroga com gencitabina, doxorrubicina ou vinorelbina [5-7].

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina e gencitabina				
Cisplatina	80 mg/m ²	IV	D1	A cada 28 dias
Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	D1, D8, D15	
Carboplatina e gencitabina				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Cisplatina e doxorrubicina				
Cisplatina	60 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Doxorrubicina	60 mg/m ²	IV	D1	
Gencitabina				
Gemcitabina	1250 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Vinorelbine				
Vinorelbine	30 mg/m ²	IV	D1	semanal
Doxorrubicina				
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
(dose acumulativa máxima de 450 mg/m ²)				

6. SEGUIMENTO

Consulta e Exame Físico.	A cada 3 meses.
Tomografia de tórax com contraste.	A cada 6 meses.

7. REFERÊNCIAS

1. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S, Vogt P, Ballabeni P, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007 Jul;18(7):1196-202. PubMed PMID: 17429100. Epub 2007/04/13. eng.
2. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Tri-modality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Mar 20;27(9):1413-8. PubMed PMID: 19224855. Epub 2009/02/20. eng.
3. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Nov;84(5):1685-92; discussion 92-3. PubMed PMID: 17954086. Epub 2007/10/24. eng.
4. Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, Cinquegrana A, De Palma M, et al. Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. *Cancer*. 1991 Jun 15;67(12):2984-7. PubMed PMID: 2044044. Epub 1991/06/15. eng.
5. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, Groen HJ, Manegold C, Ardizzoni A, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. Cancer*. 1999 Jun 15;85(12):2577-82. PubMed PMID: 10375105. Epub 1999/06/22. eng.
6. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Dec 1;18(23):3912-7. PubMed PMID: 11099320. Epub 2000/12/01. eng.
7. Sorensen PG, Bach F, Bork E, Hansen HH. Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer treatment reports*. 1985 Dec;69(12):1431-2. PubMed PMID: 3907825. Epub 1985/12/01. eng.

GLIOMAS

NEOPLASIA MALIGNA DO ENCÉFALO

CID 10: C71

BRUNO SANTOS WANCE DE SOUZA

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

Ressonância de encéfalo/crânio.

2. CLASSIFICAÇÃO

GLIOMAS DE BAIXO GRAU	GRAU
Astrocitomapilocítico.	I
Astrocitomapilomixóide.	I
Astrocitomasubependimário de células gigantes.	I
Astrocitoma difuso (IDHmutadox IDH selvagem).	II
Oligodendroglioma (IDHmutado + codel 1p19q).	II
Oligodendroglioma, sem outra especificação.	II
Oligoastrocitoma, sem outra especificação.	II
Astrocitomagemistocítico (IDH mutado).	II
GLIOMAS DE ALTO GRAU	GRAU
Oligodendrogliomaanaplásico, sem outra especificação.	III
Astrocitomaanaplásico (IDHmutadox IDH selvagem).	III
Oligodendrogliomaanaplásico (IDHmutado + codel 1p19q).	III
Oligoastrocitomaanaplásico.	
Glioblastoma, sem outra especificação.	IV
Glioblastoma (IDHmutadox IDH selvagem).	IV
Gliossarcoma.	IV
Glioma difuso de linha Média.	IV

3. PROGNÓSTICO

FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS MOLECULARES	
Mutação	Observação
Mutação de ATRX	Incidência elevada em astrocitomas com mutação de IDH, menos frequente em oligodendrogliomas e glioblastomas.
Metilação do promotor para MGMT	É fator prognóstico favorável e possivelmente preditivo positivo para resposta a quimioterapia com alquilantes.
Mutação dos genes IDH1 e IDH2	É importante fator prognóstico favorável e possivelmente preditivo positivo de resposta a quimioterapia e radioterapia
Co - deleção cromossômica 1p/19q	Importante fator prognóstico favorável
Legenda: MGMT = O6-metilguanina DNA metiltransferase; IDH = isocitrato desidrogenase; ATRX= α -talassemia / síndrome de retardo mental ligada ao cromossomo X	

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Gliomas de baixo grau (grau II):

Cirurgia:

Ressecção máxima com preservação de função neurológica
Considerar seguimento em casos selecionados (lesões pequenas, minimamente sintomáticas) [1].

Adjuvância:

- Radioterapia para pacientes de alto risco: > 40 anos, tumor > 5 cm, ressecção incompleta, histologia astrocitária, IDH selvagem, ausência de code1p19q.
- Seguimento para pacientes sem fatores de risco.

Doença recorrente [2, 3]

- Reabordagem cirúrgica em casos selecionados (sintomáticos, porém bom PS, lesões bem circunscritas, ressecção total ou quase total factível, intervalo livre de progressão (ILP).
- Re-irradiação em casos selecionados (tumores inicialmente de baixo grau que recorrem para alto grau, longo ILP, contra-indicação para terapias sistêmicas).

Gliomas de alto grau (grau III e IV):

Cirurgia: Ressecção máxima com preservação de função neurológica

Adjuvância: Radioterapia

- Se ps/função neurológica limítrofe ou pacientes > 70 anos: RT isolada ou cuidados paliativos exclusivos [4].

Doença recorrente:

- Reabordagem cirúrgica em casos selecionados (sintomáticos porém bom PS, lesões bem circunscritas, ressecção total ou quase total factível, longo ILP) [5].
- Reirradiação em casos selecionados (tumores inicialmente de baixo grau que recorrem para alto grau, longo ILP, contra-indicação para terapias sistêmicas) [6].

5. SEGUIMENTO

Exame Físico	a cada 3 meses para os gliomas de alto grau e a cada 3-6 meses para os gliomas de baixo grau.
Ressonância de crânio	a cada 3 meses para os gliomas de alto grau e a cada 3-6 meses para os gliomas de baixo grau.

6. REFERÊNCIAS

1. Lang FF, Gilbert MR. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Mar 10;24(8):1236-45. PubMed PMID: 16525178. Epub 2006/03/10. eng.
2. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009 Jan 1;15(1):330-7. PubMed PMID: 19118062. Epub 2009/01/02. eng.
3. Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, Shaffrey ME, Schiff D. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2007 May;82(3):281-8. PubMed PMID: 17082887. Epub 2006/11/04. eng.
4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *The New England journal of medicine*. 2007 Apr 12;356(15):1527-35. PubMed PMID: 17429084. Epub 2007/04/13. eng.
5. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Aug 20;28(24):3838-43. PubMed PMID: 20644085. Pubmed Central PMCID: PMC2940401. Epub 2010/07/21. eng.
6. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008 Apr 1;70(5):1350-60. PubMed PMID: 18037587. Epub 2007/11/27. eng.

SARCOMAS

SARCOMA DE PARTES MOLES

CID 10: C49

BRUNO SANTOS WANCE DE SOUZA

1. DIAGNÓSTICO

Exames Laboratoriais

Hemograma completo;

Função hepática;

Função renal;

Desidrogenase láctica.

Exames de imagem

Ressonância Magnética ou Tomografia da região afetada.

Tomografia de tórax.

Demais exames de imagem apenas em caso de suspeita clínica.

Considerar em casos específicos:

- Sarcoma alveolar metastático:
Ressonância magnética de crânio.
- Liposarcoma mixóide de alto grau:
Tomografia de abdômen e pelve Ressonância magnética de coluna.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não avaliável.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Tis – Melanoma in-situ.

T1 – Tumor ≤ 5 cm.

T2 – Tumor entre 6 e 10 cm.

T3 – Tumor entre 11 e 15 cm.

T4 – Tumor >15 cm.

LINFONODOS REGIONAIS

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

NO – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – Presença de metástase linfonodal.

METÁSTASE À DISTÂNCIA

MO – Ausência de metástases.

M1 – Presença de metástases à distância.

ESCORE DE DIFERENCIAÇÃO TUMORAL

G1 – Necrose e mitose entre 2-3.

G2 – Necrose e mitose entre 4-5.

G3 – Necrose e mitose entre 6-8 pouco diferenciado.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M	GRAU
IA	T1	NO	MO	1
IB	T2 – 4	NO	MO	1
II	T1	NO	MO	2 – 3
IIIA	T2	NO	MO	2 – 3
IIIB	T3 – 4	NO	MO	2 – 3
IV	Qualquer T	N1	MO – 1	Qualquer

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio I:

Ressecção ampla [1]

- Margens livres: seguimento.
- Margens comprometidas:

A) se ampliação de margens factível: ampliar [2].

B) se ampliação de margens não factível: considerar radio-terapia adjuvante [3-5].

Estádio II ressecável com morbidade aceitável:

Ressecção ampla

- considerar radioterapia adjuvante [3-5].

Estádio III ressecável com morbidade aceitável:

A) Ressecção ampla seguida de adjuvância:

- Radioterapia [3-5], ou
- Quimioterapia + radioterapia [6, 7].

B) Considerar tratamento neoadjuvante:

- Radioterapia [8]: considerar boost +/- quimioterapia adjuvante, ou
- Quimioterapia + Radioterapia [8, 9]: considerar boost +/- Quimioterapia adjuvante, ou
- Quimioterapia [9, 10]: seguido de Radioterapia adjuvante.

Obs:

- Considerar adjuvância principalmente em tumores grandes (> 5cm), alto grau, histologia favorável (Sarcoma sinovial e Lipossarcoma Mixóide), primário de extremidade em pacientes jovens (< 60 anos), bom PS.
- Doxorubicina associado à ifosfamida é o esquema de escolha para tratamento adjuvante.
- Considerar neoadjuvância principalmente em tumores grandes (> 10cm), alto grau, bom OS e histologia favorável. Citorredução possibilita melhor desfecho cirúrgico (margem, preservação de membro, outros). Reavaliação precoce com imagem após 2 ciclos. Em caso de resposta radiológica e possibilidade de cirurgia com margens adequadas, proceder com a cirurgia e completar quimioterapia adjuvante por mais 3 ciclos. Em caso de ausência de resposta após 2 ciclos, discutir radioterapia neoadjuvante. No caso de progressão de doença após 2 ciclos, proceder com cirurgia se possível seguido de radioterapia adjuvante.

Doença localizada irresssecável ou ressecável com elevada morbidade:

Terapia de conversão:

A) Radioterapia [8]

- Ressecável com morbidade aceitável: ressecção ampla
Considerar boost +/- Quimioterapia.
- Irressecável ou ressecável com elevada morbidade:
Quimioterapia, ou cirurgia paliativa, ou amputação, ou cuidados paliativos.

B) Quimioterapia + Radioterapia [8, 9]

- Ressecável com morbidade aceitável: ressecção ampla
Considerar boost +/- Quimioterapia.
- irresssecável ou ressecável com elevada morbidade:
Quimioterapia, ou cirurgia paliativa, ou amputação, ou cuidados paliativos.

C) Quimioterapia [9, 10]

- Ressecável com morbidade aceitável: ressecção ampla
seguida de Radioterapia +/- Quimioterapia adjuvante
- Irressecável ou ressecável com elevada morbidade:
Radioterapia, Quimioterapia, ou cirurgia paliativa, ou amputação, ou cuidados paliativos.

Estádio IV ou sincrônico:

- Oligometástase:
- Tumor primário:

Mesmo racional de doença estadio II ou III ressecável com morbidade aceitável.

- Metástases:

A) Metastastectomia (associado ou não a Quimioterapia +/- Radioterapia pré ou pós-operatória).

B) Técnicas ablativas (SBRT, embolização, outras).

- **Metástases disseminadas: tratamento paliativo**

A) Quimioterapia [11, 12].

B) Observação se assintomático.

C) Cuidados paliativos.

D) Considerar tratamento localizado paliativo para lesões sintomáticas (cirurgia, Radioterapia, outros).

Obs:

- Doxorrubicina associado ou não à ifosfamida é o esquema de escolha em primeira linha paliativa.
- Reservar esquemas de poliquimioterapia para pacientes com bom performance status e necessidade de taxa de resposta.
- Considerar esquema de monoterapia em segunda linha.
- Tratamento sub-tipo específico ainda não foi capaz de mostrar benefício em sobrevida global.

Doença recorrente:

- Recorrência local exclusiva: tratar como doença localizada.

- Recidiva em único órgão e/ou passível de terapia local:

A) Metastasectomia (associado ou não à Quimioterapia +/- Radioterapia pré ou pós operatória).

B) Radioterapia.

C) Técnicas ablativas.

- Recidiva disseminada: tratamento paliativo

A) Quimioterapia

B) Considerar observação, se assintomático

C) Cuidados paliativos

D) Considerar tratamento localizado paliativo para lesões sintomáticas (cirurgia, Radioterapia, outros)

Histologias especiais:

- Sarcoma pleomórfico: Comportamento variável, estudos recentes promissores com uso de inibidores de check-point.
- Lipossarcoma: Bem diferenciado (G1 e G2), ótimo prognóstico, porém elevado índice de recidiva local. Pleomórficos e desdiferenciados são considerados de alto grau e podem causar metástases.
- Sarcoma Sinovial: História natural indolente, maior sensibilidade aos agentes quimioterápicos
- Leiomiossarcoma: Uterinos ou de partes moles, costumam apresentar resposta à doxorrubicina isolada ou em combinações. Considerar também o esquema de docetaxel associado à gemcitabina.
- Angiossarcomas: Elevada sensibilidade a taxanos. Também possuem atividade antacíclicos, bevacizumabe, sorafenibe e pazopanibe.
- Tumor maligno da bainha neural: Associação importante com neurofibromatose, podem responder à doxorrubicina e ifosfamida.
- Sarcoma epitelióide: Maior potencial de resposta para gemcitabina e docetaxel.
- Sarcoma de células claras: Comportamento indolente, pobre resposta a doxorrubicina e ifosfamida. Sunitinibe parece ser a droga de escolha.
- Dermatofibrossarcoma protuberans: Neoplasia de baixo grau, comportamento local agressivo. Priorizar tratamento cirúrgico com margens amplas.
- Tumor desmóide: Comportamento local infiltrativo e potencialmente agressivo. Estudos recentes demonstram atividade de sorafenibe e pazopanibe em doença irredutível.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Doxorrubicina e Ifosfamida				
(Neoadjuvante, adjuvante e paliativo)				
Doxorrubicina	25mg/m ²	IV	D1 a D3	A cada 21 dias
Ifosfamida	2000mg/m ²	IV	D1 e D5	Por 5 ciclos
Mesna*	2000mg/m ²	IV	D1 e D5	
Filgrastim	300mcg	SC	D6 a D15	
*Mesna EV mesma dose da Ifosfamida dividida em duas aplicações: imediatamente antes e 4 horas após Ifosfamida				
Doxorrubicina Monodroga				
(Paliativo para pacientes idosos, com comorbidades e KPS baixo)				
Doxorrubicina*	60 – 75mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
*Dose máxima acumulada de 450mg/m ²				
Gencitabina e Docetaxel				
(Paliativo para pacientes com contra-indicação a doxorrubicina)				

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Gencitabina	675 – 900mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Docetaxel	75 – 100mg/m ²	IV	D8	
Filgrastim	300mcg	SC	D9 a D15	
Ifosfamida monodroga — (Paliativo)				
Ifosfamida	3000mg/m ²	IV	D1 e D3	A cada 21 dias
Mesna*	2000mg/m ²	IV	D1 e D3	
*Mesna EV mesma dose da Ifosfamida dividida em duas aplicações: imediatamente antes e 4 horas após Ifosfamida				
Dacarbazina monodroga (Paliativo – 2ª linha ou pacientes com contra-indicação a doxorrubicina)				
Dacarbazina	1000mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Doxorrubicina e Dacarbazina (Paliativo – opção para leiomiossarcoma e lipossarcoma)				
Doxorrubicina	75mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Dacarbazina	400mg/m ²	IV	D1 a D3	

6. SEGUIMENTO

EC O IN SITU	Recomendações semelhantes à população geral.
EC IA - IIA	• História e exame físico: 1º ao 5º ano: a cada 6 meses. >5º ano: conforme indicação clínica ou anualmente. • Exames de imagem: Apenas em caso de suspeita clínica.
EC IIB A IV	• História e exame físico: 1º ao 2º ano: A cada 4 meses. 3º ao 5º ano: a cada 6 meses. >5º ano: anualmente ou conforme indicação clínica. • Tomografia de tórax abdômen e pelve: 1º ao 2º ano: A cada 4 meses. 3º ao 5º ano: a cada 6 meses. >5º ano: conforme indicação clínica.

7. REFERÊNCIAS

1. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2009 Jan 1;27(1):24-30. PubMed PMID: 19047283.
2. Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of re-resection in extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg. 2000 May;231(5):655-63. PubMed PMID: 10767786. Pubmed Central PMCID: PMC1421052.

3. Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1196-203. PubMed PMID: 18207661.
4. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):197-203. PubMed PMID: 9440743.
5. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):859-68. PubMed PMID: 8622034.
6. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1238-47. PubMed PMID: 11230464.
7. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology*. 2003;65 Suppl 2:80-4. PubMed PMID: 14586155.
8. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1367-74. PubMed PMID: 20217260.
9. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004 Nov;15(11):1667-72. PubMed PMID: 15520069.
10. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, Ferrari S, Martin Broto J, Lopez-Pousa A, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2016 Dec;27(12):2283-8. PubMed PMID: 27733375.
11. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):415-23. PubMed PMID: 24618336.
12. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1397-410. PubMed PMID: 28882536. Pubmed Central PMCID: PMC5622179.

OSTEOSSARCOMA

CID 10: C41

BRUNO SANTOS WANCE DE SOUZA

1. DIAGNÓSTICO

Exames laboratoriais

- Hemograma, DHL, fosfatase alcalina, funções renal e hepática.
- Função renal.
- Função hepática (+ fosfatase alcalina).

Exames de imagem

- Ressonância magnética ou tomografia da região afetada.
- Tomografia de tórax.
- Cintilografia óssea.
- Ressonância magnética ou tomografia dos sítios de metástases ósseas.

* Demais exames de imagem apenas em caso de suspeita clínica.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não avaliável.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

T1 – Tumor ≤ 8 cm.

T2 – Tumor > 8 cm.

T3 – Presença de dois tumores separados no mesmo osso.

LINFONODOS REGIONAIS

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – Presença de metástase linfonodal (equivalente à doença metastática).

METÁSTASE À DISTÂNCIA

M0 – Ausência de metástases.

M1 – Presença de metástases à distância.

M1a: apenas pulmão.

M1b: qualquer outro local, incluindo linfonodo.

ESCORE DE DIFERENCIAÇÃO TUMORAL

G1 – Bem diferenciado, baixo grau.

G2 – Moderadamente diferenciado.

G3 – Pouco diferenciado, alto grau.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M	GRAU
IA	T1	NO	M0	1
IB	T2 – 3	NO	M0	1
IIA	T1	NO	M0	2 – 3
IIB	T2	NO	M0	2 – 3
III	T3	NO	M0	2 – 3
IIIB	T3 – 4	NO	M0	Qualquer
IVA	Qualquer T	NO	M1a	Qualquer
IVB	Qualquer T	NO – 1	M1b	Qualquer

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença localizada

Em caso de biopsia demonstrando doença de baixo grau proceder com ressecção ampla.

Adjuvancia a depender do anatomopatológico da peça:

A) Alto Grau: quimioterapia (QT) adjuvante com cisplatina e doxorrubicina [1].

B) Baixo Grau: Seguimento

**periosteal: considerar QT neoadjuvante com cisplatina e doxorrubicina [1].

Em caso de biopsia demonstrando doença de alto grau proceder com QT neoadjuvante com cisplatina e doxorubicina por 3 ciclos [1] e reavaliar a resposta com imagens:

A) Se doença ressecável: Ressecção ampla.

- Margens positivas: QT adjuvante com cisplatina e doxorubicina por 3 ciclos +/- terapia local (Cirurgia +/- radioterapia).
- Margem negativa: QT adjuvante com mesmo esquema da neoadjuvância por 3 ciclos.

** considerar trocar esquema quimioterápico na adjuvância em casos de pobre resposta à QT neoadjuvante.

B) Se doença Irressecável [2]: Quimioterapia paliativa ou radioterapia.

Estádio IV:

Se doença ressecável:

- Considerar tratar aos moldes de doença localizada de alto grau + Metastasectomia, ou
- Quimioterapia paliativa [2, 3].

Se doença irressecável:

- Quimioterapia paliativa [2, 3].
- Considerar radioterapia / tratamento local.

Doença recorrente:

Ressecável: Cirurgia

Irressecável: Quimioterapia com avaliação de resposta após 3 ciclos:

A) Ressecável: Cirurgia

B) Irressecável: seguimento, linhas subsequentes, tratamento paliativo

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina e doxorrubicina (neoadjuvante, adjuvante e paliativo)				
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	D1 a D3	A cada 21 dias por 6 ciclos
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1 e D2	
Filgrastim	300 mcg	SC	D4 a D13	
Ifosfamida e etoposídeo (paliativo)				
Ifosfamida	1800 mg/m ²	IV	D1 a D5	A cada 21 dias por 6 ciclos
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D5	
Gencitabina e docetaxel (paliativo)				
Gencitabina	675 mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Docetaxel	75 – 100 mg/m ²	IV	D1	

6. REFERÊNCIAS

1. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet (London, England). 1997 Sep 27;350(9082):911-7. PubMed PMID: 9314869. Epub 1997/10/07. eng.
2. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002 Jan 15;20(2):426-33. PubMed PMID: 11786570. Epub 2002/01/12. eng.
3. Navid F, Willert JR, McCarville MB, Furman W, Watkins A, Roberts W, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer. 2008 Jul 15;113(2):419-25. PubMed PMID: 18484657. Epub 2008/05/20. eng.

GIST

CID 10: C26

FABIANA COMAR

1. DIAGNÓSTICO

- Endoscopia digestiva alta / colonoscopia com biópsia – doença inicial esôfago, estômago ou reto.
- Tomografia computadorizada da região afetada.
- Ressonância Magnética de Abdome e Pelve – avaliar ressecabilidade.
- Imunohistoquímica – Proteína KIT (éxon 11, éxon 9), PDGFR-alfa (éxon18).

2. ESTADIAMENTO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

AFIP	GÁSTRICO	NÃO GÁSTRICO	SG 5 ANOS EM %
Baixo Risco	≤ 2cm e qualquer mitoses	≤2 cm e ≤ 5 mitoses	100
Intermediário	>2 a 5 cm e > 5 mitoses	> 5 a 10 cm e ≤ 5 mitoses	88
Alto Risco	>5 a 10 cm e > 5 mitoses	≤ 2 cm e > 5 mitoses	50
Muito Alto Risco	>10 cm e > 5 mitoses	> 10 cm e > 5 mitoses	19

Mitoses por 50 CGA; *Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)*

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Pacientes operados sem doença residual

Considerar Imatinibe 400mg/dia adjuvante por 3 anos (1):

- tumor >10 cm ou;
- índice mitótico >10/50 HPF ou;
- tumor >5cm e índice mitótico >5/50 HPF ou;
- ruptura tumoral espontânea ou na cirurgia.

Pacientes operados com doença residual ou com massas inoperáveis [2, 3]:

Imatinibe 400 mg/dia até progressão de doença (Avaliação de resposta com Tomografia Computadorizada a cada três meses).

Pacientes com doença metastática ou progressão de doença [4]

- Imatinibe 400 mg/dia até progressão de doença.
- Na progressão: Imatinibe 800 mg/dia.

4. SEGUIMENTO

Exame físico	trimestral nos 2 primeiros anos , semestral do 3º ao 5º ano.
Exames de imagem	• risco baixo intermediário – tomografia semestral nos 2 primeiros anos, anual do 3º ao 5º ano. • risco alto ou muito alto – tomografia a cada 3 ou 4 meses nos primeiros anos, semestral do 3º ao 5º ano.

5. REFERÊNCIAS

1. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(12):1265-72.
2. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):620-5.
3. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(9):1107-13.
4. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England journal of medicine*. 2002;347(7):472-80.

SARCOMA DE KAPOSI

CID 10: C46

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Exames gerais como bioquímica, hemograma, função hepática e renal.
- CD4 e carga viral.
- Tomografia de Torax, abdômen e pelve.
- Endoscopia e colonoscopia.
- Broncoscopia se indicado.

2 ESTADIAMENTO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

- Tumor (T): Relacionado ao tamanho do tumor.
- Sistema Imune (I): Status do sistema imune avaliado pela contagem de células CD4.
- Doença sistêmica (S): Status da doença no organismo ou presença de doença sistêmica relacionada ao HIV.

	Baixo risco Todos os fatores abaixo	Alto risco Pelo menos um dos fatores abaixo
Tumor (T)	Doença localizada apenas na pele e/ou linfonodos e/ou doença oral mínima (lesões planas confinadas ao céu da boca).	Ulceração ou edema associado ao tumor.
		Sarcoma de Kaposi oral extenso.
		Sarcoma de Kaposi gastrointestinal.
		Sarcoma de Kaposi em outros órgãos.
Sistema Imune (I)	CD4 > 200 células/mm ³ .	CD4 < 200 células/mm ³ .

	Baixo risco Todos os fatores abaixo	Alto risco Pelo menos um dos fatores abaixo
Doença sistêmica (S)	Ausência de infecções oportunistas ou candidíase oral.	Presença de infecções oportunistas ou candidíase oral.
	Ausência de sintomas B.	Presença de pelo menos um dos sintomas B.
	Karnofsky performance status maior que 70.	Karnofsky performance status menor que 70.
		Presença de outra doença relacionada ao HIV como linfoma ou doença neurológica.

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamento antirretroviral

Para todos os pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado ao HIV é fundamental o tratamento do vírus com esquemas antirretrovirais. Muitas vezes o próprio tratamento do HIV leva a resposta do sarcoma de Kaposi podendo-se reservar tratamento quimioterápico se ausência de resposta após início de terapia antirretroviral ou progressão de doença, especialmente para pacientes de baixo risco. Para pacientes de alto risco com grande volume de doença ou sintomáticos o tratamento antirretroviral deve ser iniciado juntamente com quimioterapia [1].

Lesões cutâneas isoladas [1]:

- Radioterapia.
- Excisão da lesão.

Doença cutânea disseminada

- Quimioterapia de 1ª linha com agente único: Paclitaxel ou Vimblastina [1, 2].

Progressão de doença após 1ª linha

- Quimioterapia de 2ª linha com agente não utilizado na primeira linha.

4. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Paclitaxel				
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	D1, D8, D15	Cada 28 dias
Vimblastina				
Vimblastina	0.1 mg/Kg	IV	D1	Semanal

5. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 3 meses após o controle das lesões ou resposta máxima.
Exames de imagem ou endoscópicos	A depender da sintomatologia e do sítio acometido.

6. REFERÊNCIAS

1. Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. HIV-Associated Kaposi's Sarcoma. *Oncology research and treatment*. 2017;40(3):94-8.
2. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Ilaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1876-83.

NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO

Co1 - Neoplasia maligna da base da língua.

**Co2.9 - Neoplasia maligna
da língua, não especificada.**

**Co3.9 - Neoplasia maligna
da gengiva, não especificada.**

**Co4.9 - Neoplasia maligna do
assoalho da boca, não especificado.**

**Co5.9 - Neoplasia maligna
do palato, não especificado.**

**Co6.9 - Neoplasia maligna
da boca, não especificada.**

**Co9.9 - Neoplasia maligna
da amígdala, não especificada.**

**C10.9- Neoplasia maligna
da orofaringe, não especificada.**

C12 - Neoplasia maligna do seio piriforme.

**C13.9 - Neoplasia maligna
da hipofaringe, não especificada.**

**C14.0 - Neoplasia maligna
da faringe, não especificada.**

**C32.9 - Neoplasia maligna
da laringe, não especificada.**

RODRIGO BOVOLIN DE MEDEIROS

1. DIAGNÓSTICO

- Avaliação direta do tumor e biópsia para exame histopatológico. Laringoscopia para tumores de hipofaringe e laringe.
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de pescoço.
- Tomografia computadorizada de tórax (estadiamento e avaliação de segunda neoplasia primária de pulmão).
- Avaliação laboratorial hematológica, da função renal e hepática, eletrólitos e TSH.

2. ESTADIAMENTO E AGRUPAMENTO TNM

AJCC, 8ª EDIÇÃO

T – Tumor primário:

- variável conforme o sítio primário da neoplasia (ver adiante).

N – Metástases para linfonodos:

- NX: linfonodos regionais não podem ser acessados;
- N0: ausência de metástases em linfonodos regionais;
- N1: linfonodo único ipsilateral ≤ 3 cm, sem extensão extranodal (EEN)*;
- N2: linfonodo único ipsi- ou contralateral > 3 e ≤ 6 cm e sem EEN (N2a), múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤ 6 cm e sem EEN (N2b), ou bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm e sem EEN (N2c);
- N3: linfonodo(s) > 6 cm e sem EEN (N3a) ou linfonodo(s) ipsi -, contra - ou bilaterais de qualquer tamanho com EEN (N3b).

* Extensão extranodal (EEN) é determinada por meio da presença de invasão de pele, infiltração de musculatura adjacente, fixação a planos profundos ou invasão de estruturas nervosas com respectivas disfunções, sendo validados por achados radiológicos compatíveis ou pela descrição do médico patologista nas peças cirúrgicas.

M – Metástases à distância:

- M0: ausência de metástases à distância
- M1: presença de metástases à distância

Cavidade nasal e seios paranasais – Seio Maxilar

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – Tumor limitado ao seio maxilar, sem erosão ou destruição óssea;

T2 – Tumor com erosões ósseas, incluindo extensão para palato duro e/ou meato nasal médio com exceção da extensão para a parede posterior do seio maxilar e lâminas pterigoideas;

T3 – Invasão de alguma das seguintes estruturas: parede posterior do seio maxilar, tecido subcutâneo, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigoidea, seios etmoidais;

T4a – Invasão de conteúdo da órbita anterior, pele da bochecha, lâminas pterigoideas, fossa infratemporal, lâmina cribiforme, seio esfenóide ou seio frontal;

T4b – Invasão de ápice da órbita, dura, cérebro, fossa cranial medial, nervos cranianos (exceto ramo maxilar do nervo trigêmeo), nasofaringe ou clivo.

Cavidade nasal e seios paranasais - Seios etmoidais e cavidade nasal

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – Tumor limitado a um dos subsítios, com ou sem invasão óssea;

T2 – Tumor invadindo dois subsítios de uma mesma região ou tumor extensivo à região adjacente dentro do complexo nasoetmoidal, com ou sem invasão óssea;

T3 – Invasão de alguma das seguintes estruturas: parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato, lâmina cribiforme;

T4a – Invasão de conteúdo da órbita anterior, pele do nariz ou bochecha, extensão mínima à fossa anterior do

crânio, lâminas pterigoideas, seio esfenóide ou seio frontal;

T4b – Invasão de ápice da órbita, dura, cérebro, fossa média do crânio, nervos cranianos (exceto ramo maxilar do nervo trigêmeo) ou clivo.

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
	T1 – T3	N1	MO
IVA	T4a	NO-N1	MO
	T1-T4a	N2	MO
IVB	T4b	Qualquer N	MO
	Qualquer T	N3	MO
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Cavidade Oral (Compreende lábio, trígono retromolar, assoalho da boca, dois terços anteriores da língua, palato duro, mucosa bucal)

* Profundidade de invasão (PI) é medida em milímetro e constitui fator prognóstico importante e é definida como a distância perpendicular entre uma linha horizontal da membrana basal adjacente à neoplasia e uma linha horizontal que tangencia a porção mais profunda do tumor.

TX – Tumor primário não pode ser acessado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – Tumor ≤ 2 cm e profundidade de invasão (PI)* ≤ 5 mm;

T2 – Tumor ≤ 2 cm e PI > 5 e ≤ 10 mm ou tumor > 2 e ≤ 4 cm e PI ≤ 10 mm;

T3 – Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e PI > 10 mm; ou Tumor > 4 cm e PI ≤ 10 mm;

T4a – Tumor > 4 cm e PI > 10 mm; ou

Invasão de estruturas adjacentes, incluindo nos casos dos lábios invasão da cortical óssea, nervo inferior alveolar, base

de língua e pele da face (queixo ou nariz); nos casos de cavidade oral, incluem-se invasão da cortical óssea (mandíbula ou maxila), camada muscular profunda da língua, seio maxilar e pele da face;

T4b – Invasão do espaço mastigatório, lâminas pterigoideas, base de crânio ou envolvimento da carótida interna. Erosão superficial isolada do dente/osso por um tumor primário de gengiva não caracteriza doença T4.

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 – T3	N1	M0
IVA	T4a	N0-N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Orofaringe HPV(neg) / P16 (neg) (Compreende base da língua, amídalas, pilar amigdaliano, palato mole, parede faríngea).

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – Tumor ≤ 2 cm;

T2 – Tumor > 2 e ≤ 4 cm;

T3 – Tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote;

T4a – Invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula;

T4b – Invasão do músculo pterigoideo lateral, lâminas pterigoideas, nasofaringe lateral, base de crânio ou envolvimento da artéria carótida.

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
	T1 – T3	N1	MO
IVA	T4a	NO-N1	MO
	T1-T4a	N2	MO
IVB	T4b	Qualquer N	MO
	Qualquer T	N3	MO
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Orofaringe HPV(+) / P16 (+)

Particularidades epidemiológicas e clínicas, além de prognóstico distinto das neoplasias relacionadas ao HPV de alto risco (subtipos 16 e 18) suscitaram a necessidade da inclusão desse marcador (IHQ + para a proteína p16) na caracterização do câncer de orofaringe.

Tumor primário

T0 – tumor primário não foi localizado;

T1 – Tumor ≤ 2 cm;

T2 – Tumor > 2 e ≤ 4 cm;

T3 – Tumor > 4 cm ou extensão para a face lingual da epiglote;

T4 – Invasão de laringe, camada muscular extrínseca da língua, músculo pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula, ou além dessas estruturas.

Estadiamento nodal clínico

Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

NO – Ausência de metástases nodais;

N1 – Linfonodos ipsilaterais acometidos, todos < 6 cm;

N2 – Linfonodos contralaterais ou bilaterais acometidos, todos < 6 cm;

N3 – Linfonodos ≥ 6 cm.

Estadiamento nodal patológico

pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

pN0 – Ausência de metástases nodais;

pN1 – Metástases em quatro ou menos linfonodos;

pN2 – Metástases em mais do que quatro linfonodos.

Metástases

M0 – Ausência de metástases à distância

M1 – Presença de metástases à distância

ESTÁDIO CLÍNICO	T	N	M
I	T0-T2	N0-N1	M0
II	T0-T2	N2	M0
	T3	N0-N2	M0
III	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

ESTÁDIO PATOLÓGICO	T	N	M
I	T0-T2	N0-N1	M0
II	T0-T2	N2	M0
	T3-T4	N0-N1	M0
III	T3-T4	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Laringe (supraglótica)

TX – Tumor primário não pode ser acessado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – Tumor confinado ao local de origem com mobilidade normal de prega vocal;

T2 – Invasão de estruturas adjacentes supraglóticas ou glóticas, sem fixação da laringe;

T3 – Tumor limitado a laringe com fixação de prega vocal ou invade as seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço paraglótico, tecidos pré-epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireoideia;

- T4a** – Invasão através da cartilagem tireoidea ou tecidos além da laringe (traquéia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago);
- T4b** – Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Laringe (glótica)

- TX** – Tumor primário não pode ser acessado;
- Tis** – Carcinoma *in situ*;
- T1** – Tumor confinado a uma (T1a) ou ambas (T1b) as pregas vocais, preservando a mobilidade normal;
- T2** – Extensão supraglótica ou subglótica e/ou alteração da mobilidade de prega vocal;
- T3** – Tumor confinado à laringe, com fixação de prega vocal e/ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireoidea;
- T4a** – Invasão através da cartilagem tireoidea ou tecidos, além da laringe (traquéia, cricóide, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago);
- T4b** – Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

Laringe (subglótica)

- TX** – Tumor primário não pode ser acessado;
- Tis** – Carcinoma *in situ*;
- T1** – Tumor confinado à região subglótica com mobilidade normal de prega vocal;
- T2** – Extensão para prega vocal com mobilidade normal ou diminuída;
- T3** – Tumor confinado à laringe com fixação de prega vocal e/ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireoidea;

T4a – Invasão através da cartilagem tireoidea ou cricoide ou tecidos, além da laringe (traquéia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago);

T4b – Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida.

ESTÁDIO	T	N	M
O	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 – T3	N1	M0
IVA	T4a	N0-N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Hipofaringe

Tx – tumor primário não pode ser avaliado;

Tis – Carcinoma *in situ*;

T1 – tumor confinado a uma área da hipofaringe e/ou ≤ 2 cm;

T2 – tumor confinado a duas ou mais áreas da hipofaringe ou extensão a local adjacente ou > 2 e ≤ 4 cm, sem fixação de hemilaringe;

T3 – Tumor > 4 cm ou com fixação de hemilaringe ou com extensão ao esôfago;

T4a – Invasão de cartilagem cricoide ou tireoidea, osso hioide, glândula tireoidea, esôfago ou tecidos moles do compartimento central (incluem-se os músculos pré-laríngeos e gordura subcutânea);

T4b – Invasão de fáscia pré-vertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da artéria carótida.

ESTÁDIO	T	N	M
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
	T1 – T3	N1	MO
IVA	T4a	NO-N1	MO
	T1-T4a	N2	MO
IVB	T4b	Qualquer N	MO
	Qualquer T	N3	MO
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádios I-II

A cirurgia é aplicável à maioria dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço em estadio precoce, devendo ser a primeira opção nos tumores da cavidade oral. Ressecção endoscópica a laser é um tratamento adequado para os tumores glóticos iniciais (T1N0). A radioterapia (preferencialmente IMRT) como tratamento substituto e definitivo pode ser considerada nos tumores de cavidade nasal, orofaringe, laringe e hipofaringe, quando existe expectativa de alta morbimortalidade cirúrgica. Como tratamento adjuvante, radioterapia deve ser avaliada nos casos com maior risco de recidiva locorregional, a citar: estadio T2, profundidade de invasão > 4 mm, invasão vascular e/ou perineural, margem de ressecção exígua ou comprometida não passível de ampliação cirúrgica.

Estádios III-IV

Cirurgia para ressecção do tumor primário com linfadenectomia, mais radioterapia (IMRT) adjuvante é o tratamento aplicável a maioria dos pacientes nesses estádios. A quimioterapia adjuvante com cisplatina 100 mg/m² EV D1, D22 e

D43 (alternativa 40 mg/m² semanal), concomitante à radioterapia está indicada quando se observa a presença de margem comprometida e/ou extensão extranodal (EEN) no relatório da peça cirúrgica, e desde que não haja contra-indicações ao seu emprego.

Pacientes candidatos à preservação do órgão

Tumores de orofaringe, laringe e hipofaringe, que são elegíveis para uma estratégia de preservação do órgão, serão tratados com radioterapia (IMRT) concomitante à quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² EV D1, D22 e D43 (alternativa 40 mg/m² semanal). Quimioterapia de indução (DCF ou carbo/cisplatina + paclitaxel) poderá ser discutida em casos específicos, particularmente pacientes mais jovens, sem co-morbididades clínicas relevantes e com tumores primários de grande volume e/ou N2b-3, especialmente se HPV (p16) negativo.

Doença metastática

Tratamento individualizado a depender da idade, *performance status*, presença de co-morbididades etc. Um *doublet* de platina costuma ser o tratamento de primeira linha mais adequado. Esquemas de monoquimioterapia, que compreendam uma droga de classe diferente à utilizada no tratamento de primeira linha podem ser opções de tratamento de segunda linha aos pacientes que apresentam progressão de doença ao esquema contendo platina, desde que o benefício esperado supere a expectativa de eventos adversos (em especial ECOG PS ≤ 2).

Recidiva locorregional em campo irradiado

Se possível, os pacientes deverão ser avaliados para ressecção cirúrgica de salvamento. Casos muito bem selecionados, em que a cirurgia não é factível, poderão ser considerados para reirradiação com ou sem quimioterapia concomitante. Tratamento sistêmico paliativo é a alternativa para os pacientes não elegíveis para uma estratégia de tratamento definitivo.

Recidiva à distância após tratamento definitivo locorregional

Tratamento individualizado de acordo com o descrito no item doença metastática.

4. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina 100 mg/m² D1, D22 e D43				
Cisplatina	100 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Cisplatina semanal				
Cisplatina	40 mg/m²	IV	D1	Semanal
DCF				
Cisplatina	75 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	
5-FU	750 mg/m²/dia	IV	D1 a D5	
Filgastrim	300 mcg	SC	D6 a D10	
Cisplatina + Paclitaxel				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina + Paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	
Cisplatina + Gencitabina				
Cisplatina	70 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Carboplatina + Gencitabina				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Metotrexato				
Metotrexato	40 mg/m ²	IV	D1	Semanal
Paclitaxel				
Paclitaxel	175 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina				
Gencitabina	1.000 mg/m ²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias
Vinorelbine				
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	D1	Semanal

5. SEGUIMENTO

Avaliação clínica e laboratorial*	Até 2º ano: 3/3 meses. 3º a 5º ano: 6/6 meses.
Laringoscopia (tumores de hipofaringe e laringe)	Até 5º ano: 6/6 meses.
Tomografia de pescoço e tórax**	Até 5º ano: 6/ 6 meses.
* Atenção à função renal e tireoidiana nos pacientes que receberam quimioterapia com cisplatina e radioterapia cervical respectivamente. ** Alternativa: ecografia do pescoço e raio X de tórax.	

6. REFERÊNCIAS

1. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck | NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine [cited 2018 Oct 14] Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032646>
2. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. New England Journal of Medicine 349:2091–2098, 2003
3. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. Journal of Clinical Oncology 23:8636–8645, 2005
4. Lee SY, Choi YS, Song I-C, et al: Comparison of standard-dose 3-weekly cisplatin and low-dose weekly cisplatin for concurrent chemoradiation of patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer. Medicine 97, 2018
5. Eisenberger M, Krasnow S, Ellenberg S, et al: A comparison of carboplatin plus methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology 7:1341–1345, 1989

6. Gebbia V, Testa A, Cannata G, et al: Single agent paclitaxel in advanced squamous cell head and neck carcinoma. *European Journal of Cancer* 32:901-902, 1996
7. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, et al: A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology* 5:543-547, 1994
8. Testolin A, Recher G, Cristoferi V, et al: Vinorelbine in pre-treated advanced head & neck squamous cell carcinoma. *Investigational New Drugs* 12:231-234, 1994

NEOPLASIA MALIGNA DA NASOFARINGE

CID 10: C11

RODRIGO BOVOLIN DE MEDEIROS

1. DIAGNÓSTICO

- Avaliação direta e biópsia do tumor por nasofibrolaringoscopia.
- Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de pescoço para todos os casos.
- Tomografia computadorizada de tórax e tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética ou ecografia de abdome total (tumores T3/T4 e/ou N+).
- Avaliação laboratorial hematológica, da função renal e hepática, eletrólitos e TSH.

2. ESTADIAMENTO E AGRUPAMENTO TNM

ESTADIAMENTO CARCINOMA DE NASOFARINGE (AJCC, 8ª EDIÇÃO)

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não pode ser acessado;

T0 – Tumor primário não identificado com LF cervical EBV-positivo;

Tis – Tumor *in situ*;

T1 – Tumor confinado à nasofaringe ou com invasão de orofaringe e/ou cavidade nasal sem extensão parafaríngea (infiltração póstero-lateral além da fáscia faringobasilar);

T2 – Tumor com extensão parafaríngea e/ou partes moles adjacentes (músculos pterigóideo medial, lateral, pré-vertebral);

T3 – Invasão de estruturas ósseas da base de crânio, vértebra cervical, estruturas pterigoides e/ou seios paranasais;

T4 – Invasão de crânio, pares cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótida e/ou partes moles além da superfície lateral do músculo pterigoide lateral.

ENVOLVIMENTO LINFONODAL

NX – Linfonodos regionais não podem ser acessados;

NO – Ausência de metástases em linfonodos regionais

N1 – Linfonodo(s) unilateral(is) ou na linha média ≤ 6 cm, acima da borda caudal da cartilagem cricóide;

N2 – Linfonodos bilaterais ≤ 6 cm, acima da borda caudal da cartilagem cricóide;

N3 – Linfonodo(s) > 6 cm e/ou extensão abaixo da borda caudal da cartilagem cricóide;

METÁSTASES

M0 – Ausência de metástases à distância;

M1 – Presença de metástases à distância.

ESTÁDIO	T	N	M
O	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T0-1	N1	M0
	T2	N0-N1	M0
III	T0-T2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
IVA	T4	N0-N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio I

Radioterapia (preferencialmente IMRT) isolada para tumores em estágio I (T1NOM0).

Estádio II

Radioterapia (preferencialmente IMRT) concomitante à quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² EV D1, D22 e D43 (alternativa cisplatina 40 mg/m² semanal).

Estádios III-IVA

Radioterapia (preferencialmente IMRT) concomitante à quimioterapia com cisplatina 100 mg/m² EV D1, D22 e D43 (alternativa cisplatina 40 mg/m² semanal).

Para os pacientes que apresentam um risco elevado de metástases ocultas à distância, em razão de uma doença locorregional de grande volume (T4 e/ou N2-N3), favorecemos o emprego de quimioterapia de indução com o esquema DCF (ou apenas cisplatina mais docetaxel, sem 5-FU na indisponibilidade de cateter de quimioterapia e/ou bomba infusora) por 3 ciclos.

Estádio IVB (doença metastática)

Tratamento individualizado a depender da idade, *performance status*, presença de co-morbidades etc. Um *doublet* de platina costuma ser o tratamento de primeira linha mais adequado. Possíveis combinações incluem 5-FU, paclitaxel, gencitabina ou docetaxel.

Recidiva locorregional em campo irradiado

Se possível, os pacientes deverão ser avaliados para ressecção cirúrgica de salvamento. Casos muito bem selecionados, em que a cirurgia não é factível, poderão ser considerados para reirradiação com ou sem quimioterapia concomitante. Tratamento sistêmico paliativo é a alternativa para os pacientes não elegíveis para uma estratégia de tratamento definitivo.

Recidiva à distância após tratamento definitivo locorregional

Tratamento individualizado de acordo com o descrito no item doença metastática.

4. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina 100 mg/m² D1, D22 E D43				
Cisplatina	100 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Cisplatina semanal				
Cisplatina	40 mg/m²	IV	D1	Semanal
DCF				
Cisplatina	75 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	
5-FU	750 mg/m²/dia	IV	D1 a D5	
Filgastrim	300 mcg	SC	D6 a D10	
Cisplatina + 5-FU				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
5-FU	750 mg/m²/dia	IV	D1 a D5	
Carboplatina + 5-FU				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
5-FU	750 mg/m²/dia	IV	D1 a D5	
Cisplatina + paclitaxel				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Carboplatina + paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Cisplatina + gencitabina				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1.000 mg/m²	IV	D1 e D8	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina + gencitabina				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina	1.000 mg/m²	IV	D1 e D8	
Cisplatina + docetaxel				
Cisplatina	70 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	
Carboplatina + docetaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	

5. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico*	1º e 2º ano: a cada 3 meses. 3-5º ano: a cada 6 meses.
Nasofibrolaringoscopia	1º ao 3º ano: a cada 6 meses. 3º ao 5º ano: Anualmente.
Imagens do pescoço, tórax e abdome	1º ao 3º ano: a cada 6 meses. 3º ao 5º ano: Anualmente.
* Atenção à função renal e tireoidiana nos pacientes que receberam quimioterapia com cisplatina e radioterapia cervical, respectivamente	

6. REFERÊNCIAS

1. Xu C, Zhang L-H, Chen Y-P, et al: Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Systemic Review and Meta-analysis of 2138 Patients. *Journal of Cancer* 8:287-297, 2017
2. Huncharek M, Kupelnick B: In regards to Baujat 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;64:47-56

3. Ouyang PY, Xie C, Mao YP, et al: Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. *Annals of Oncology* 24:2136–2146, 2013
4. Lee JY, Sun J-M, Oh DR, et al: Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiotherapy and Oncology* 118:244–250, 2016
5. Liu L, Fei Z, Chen M, et al: Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus volumetric modulated arc therapy alone in the treatment of stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma patients: a retrospective controlled study. *Radiation Oncology* 13, 2018
6. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al: Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 388:1883–1892, 2016
7. Jin Y, Cai X-Y, Shi Y-X, et al: Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 138:1717–1725, 2012

TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO

TIMOMA E CARCINOMA TÍMICO

CID 10: C37

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

TATIANNY PAULA ARAUJO VARGAS

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, bioquímica, função tireoidiana, beta HCG e alfafetoproteína.
- Tomografia de tórax com contraste.
- Outros exames a depender da queixa clínica.

2. ESTADIAMENTO

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS TÍMICAS	
TIPO	CARACTERÍSTICAS
A	Composto em sua maioria por células cilíndricas e com infiltrado linfocitário.
AB	Composto de células cilíndricas e arredondadas e com infiltrado linfocitário abundante.
B1	Composto por células epiteliais com núcleo vesicular, nucléolo pequeno e abundância linfocítica.
B2	Composto predominantemente por linfócitos entremeados por células arredondadas esparsas.
B3 (Timoma atípico)	Composto por células poligonais ou células epiteliais com grau intermediário de atipia.
C (carcinoma tímico)	Características de carcinoma como em outros órgãos.

Estádio	Características	Sobrevida em 5 anos para timomas
I	Encapsulado macroscopicamente e microscopicamente.	92%
II	Invasão macroscópica do tecido adiposo ao redor do tumor ou da pleura mediastinal, invasão microscópica capsular.	85%
III	Invasão macroscópica de órgãos adjacentes.	69%
IVa	Disseminação pleural ou pericárdica.	50%
IVb	Metástases a distância.	50%

3. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença ressecável (Estádio I, II)

- Ressecção cirúrgica completa.
- Discutir tratamento adjuvante com radioterapia nos pacientes com cirurgia R1 ou R2 [1, 2].
- Quimioterapia adjuvante: não recomendado.

Doença localmente avançada (Estádio III e IVa)

- Quimioterapia perioperatória com esquema PAC (3 ciclos pré-operatórios e 3 ciclos pós-operatórios) seguido de radioterapia adjuvante [3].

Doença metastática (Estádio IVb)

- Quimioterapia paliativa com esquema PAC e ADOC por até 6 ciclos nos pacientes com bom performance status ECOG 0 ou 1 [4-6].
- Quimioterapia paliativa com carboplatina e paclitaxel nos pacientes com que não tolerarem esquemas acima [7].

Doença recorrente ou refratária

- Para timoma: considerar octreotida e prednisona [8].
- Para timoma e carcinoma tímico: quimioterapia de 2ª linha com carboplatina e paclitaxel, cisplatina e etoposídeo [9].

4. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
PAC				
Cisplatina t	50mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Doxorrubicina	50mg/m ²	IV	D1	
Ciclofosfamida	500mg/m ²	IV	D1	
ADOC				
Cisplatina	30mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Doxorrubicina	40mg/m ²	IV	D1	
Ciclofosfamida	700mg/m ²	IV	D4	Por 6 ciclos
Vincristina	0.6mg/m ²	IV	D2	
Carboplatina e paclitaxel				
Carboplatina	AUC 6	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	225mg/m ²	IV	D1	
Cisplatina e etoposídeo				
Cisplatina	60mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Etoposídeo	120mg/m ²	IV	D1 a D3	

5. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º ao 5º ano: a cada 3 meses
	6º ao 10º ano: a cada 6 meses
Tomografia de tórax	1º ao 5º ano: a cada 6 meses
	6º ao 10º ano: a cada 12 meses

6. REFERÊNCIAS

1. Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Wilson LD, Rengan R, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010 Sep;5(9):1454-60. PubMed PMID: 20651611. Epub 2010/07/24. eng.
2. Chen YD, Feng QF, Lu HZ, Mao YS, Zhou ZM, Ou GF, et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Dec 1;78(5):1400-6. PubMed PMID: 20378264. Epub 2010/04/10. eng.
3. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, Walsh GL, Ro JY, Shin HJ, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2004 Jun;44(3):369-79. PubMed PMID: 15140551. Epub 2004/05/14. eng.
4. Loehrer PJ, Sr., Jiroutek M, Aisner S, Aisner J, Green M, Thomas CR, Jr., et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2010-5. PubMed PMID: 11391579. Epub 2001/06/08. eng.
5. Berruti A, Borasio P, Gerbino A, Gorzegno G, Moschini T, Tampellini M, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. *British journal of cancer*. 1999 Nov;81(5):841-5. PubMed PMID: 10555755. Pubmed Central PMCID: PMC2374302. Epub 1999/11/11. eng.
6. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabro F, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer*. 1991 Jul 1;68(1):30-3. PubMed PMID: 2049749. Epub 1991/07/01. eng.

7. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, Langer CJ, Tester WJ, Johnson DH, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 May 20;29(15):2060-5. PubMed PMID: 21502559. Pubmed Central PMCID: PMC3107762. Epub 2011/04/20. eng.
8. Loehrer PJ, Sr., Wang W, Johnson DH, Aisner SC, Ettinger DS. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Jan 15;22(2):293-9. PubMed PMID: 14722038. Epub 2004/01/15. eng.
9. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahnoud T, van Zandwijk N. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996 Mar;14(3):814-20. PubMed PMID: 8622029. Epub 1996/03/01. eng.

NEOPLASIA DE PULMÃO

NEOPLASIA DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

CID 10: C34

RAFAELA VELOSO RIBEIRO

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, DHL, Fosfatase Alcalina, Enzimas Hepáticas, Bilirrubinas Totais e Frações, Creatinina e Cálcio Sérico.
- Tomografia Computadorizada de Tórax, abdome superior com contraste.
- Ressonância Nuclear Magnética de Crânio, se clinicamente indicada.
- Cintilografia Óssea.
- Em pacientes com Adenopatia Mediastinal suspeita pela tomografia ou com doença de risco para comprometimento Linfonodal, há necessidade de comprovação histológica por Mediastinoscopia.
- Prova de função pulmonar se indicado cirurgia ou radioterapia.

2. ESTADIAMENTO

ESTADIAMENTO AJCC, 8ª EDIÇÃO, 2017

TUMOR PRIMÁRIO

TX – Tumor primário não avaliável.

T0 – Sem evidência de tumor primário.

Tis – Carcinoma *in situ*.

T1 – Tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar.

T1mi: carcinoma minimamente invasivo.

T1a: tumor ≤ 1 cm.

T1b: tumor > 1 e ≤ 2 cm.

T1c: Tumor > 2 e ≤ 3 cm.

T2 – Tumor > 3 e ≤ 5 cm e/ou envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina e sem invasão desta e/ou invasão da pleura visceral e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende a região hilar, que envolve ou não todo o pulmão.

T2a: Tumor > 3 e ≤ 4 cm.

T2b: Tumor > 4 e ≤ 5 cm.

T3 – Tumor > 5 e ≤ 7 cm ou de qualquer tamanho que invade diretamente a parede torácica (incluindo o tumor de sulco superior), nervo frênico, pericárdio parietal ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.

T4 – Tumor > 7 cm e/ou que invade diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral ou nódulos separados em outro lobo ipsilateral e diferente do tumor primário.

LINFONODOS REGIONAIS

Nx – Linfonodos regionais não avaliáveis.

N0 – Sem metástase em linfonodos regionais.

N1 – Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.

N2 – Metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais.

N3 – Metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares.

METÁSTASE

Mx – Metástase a distância não avaliável.

M0 – Sem metástase à distancia.

M1 – Metástase a distância.

M1a – Nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais ou pericárdicos, ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

M1b – Metástase extratorácica única em um único órgão.

M1c – Múltiplas metástases em um ou mais órgãos.

3. AGRUPAMENTO TNM

ESTÁDIO	T	N	M
IA1	T1mi-T1a	NO	MO
IA2	T1b	NO	MO
IA3	T1c	NO	MO
IB	T2a	NO	MO
IIA	T2b	NO	MO
IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
IIIA	T2B	N2	MO
	T3	N1	MO
	T4	NO-1	MO
IIIB	T1a-T2b	N3	MO
	T3-T4	N2	MO
IIIC	T3-T4	N3	MO
IVA	qqT	qqN	M1a-M1b
IVB	qqT	qqN	M1c

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Estádio I

Se tumor maior que 4 cm ou outros fatores de alto risco (tumores pobremente diferenciados, incluindo tumores neuroendócrinos pouco diferenciados, invasão vascular, ressecção em cunha, envolvimento de pleura visceral e status linfonodal desconhecido, Nx), considerar QT adjuvante por 4 ciclos.

Estádio II

Quimioterapia adjuvante por 4 ciclos [1].

- Cisplatina e vinorelbina.
- Cisplatina e gemcitabina.
- Cisplatina e docetaxel.

- Cisplatina e etoposídeo.
- Carboplatina e paclitaxel, apenas para paciente com contra-indicação a cisplatina.

Estádio IIIA

- Quimioterapia adjuvante por 4 ciclos [1].
- Considerar radioterapia adjuvante se N2, margens positivas ou exúguas, múltiplas cadeias linfonodais comprometidas, extravasamento capsular ou dissecação mediastinal inadequada [2].

Estádio IIIA (não cirúrgico), IIIB e IIIC

Quimioterapia + Radioterapia combinadas, concomitante como tratamento exclusivo [3].

- Cisplatina 50mg/m² D1, D8, D29 e D36; etoposídeo 50mg/m² D1-D5, D29-D33 + Radioterapia.
- Cisplatina 100 mg/m² D1 e D29; vinblastina 5mg/m²/semana x 5 + Radioterapia.
- Paclitaxel 45-50 mg/m² semanal; carboplatina AUC 2 semanal + Radioterapia, considerar 2 ciclos adicionais de Carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m².

Obs:

1 - Pacientes que não tolerem terapia combinada devem receber terapia sequencial.

2 - Tumores de Pancoast devem ser tratados com quimiorradioterapia baseada em platina e etoposídeo seguido de cirurgia 3 a 5 semanas após a conclusão do tratamento e, após a recuperação do paciente, deve-se administrar mais 2 ciclos adicionais de quimioterapia baseada em platina.

Estádio IV

Primeira Linha

Quimioterapia paliativa por 4 a 6 ciclos [4].

- Cisplatina ou carboplatina + paclitaxel.
- Carboplatina ou cisplatina + Docetaxel.
- Carboplatina ou cisplatina + gemcitabina.
- Carboplatina ou cisplatina + etoposídeo.

Terapia alvo em caso de adenocarcinoma com mutação ativadora do EGFR:

- Erlotinibe 150mg VO 1x ao dia até progressão de doença ou toxicidade limitante.
- Gefitinibe 250mg VO 1x ao dia até progressão de doença ou toxicidade limitante.

Obs:

Se paciente oligometastático, avaliar possibilidade de terapia local da metástase e do tumor primário após tratamento sistêmico com boa resposta clínica.

Segunda Linha

- Docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas se bom performance status [5, 6].
- Outras opções como monoterapia: Gemcitabina, e paclitaxel, atenção para qual esquema usado em primeira linha.

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Cisplatina + vinorelbina				
Cisplatina	50 mg/m ²	IV	D1 e D8	A cada 28 dias
Vinorelbina	25 mg/m ²	IV	D1, D8, D15 e D22	
Cisplatina + etoposídeo				
Etoposídeo	100 mg/m ²	IV	D1 a D3	A cada 28 dias
Cisplatina	100 mg/m ²	IV	D1	
Cisplatina + gemcitabina				
Cisplatina	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Gemcitabina	1.250 mg/m ²	IV	D1 e D8	
Cisplatina + docetaxel				
Cisplatina	75 mg/m ²	IV	D1	A cada 21 dias
Docetaxel	75 mg/m ²	IV	D1	

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina + paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Docetaxel				
Docetaxel	75 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias
Gencitabina				
Gemcitabina	1.000 mg/m²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Paclitaxel				
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	A cada 21 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º ao 3º ano: a cada 6 meses. 3º ao 5º ano: anual.
Tomografias de tórax	1º ao 3º ano: a cada 6 meses. 3º ao 5º ano: anual.

7. REFERÊNCIAS

1. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008 Jul 20;26(21):3552-9. PubMed PMID: 18506026. Epub 2008/05/29. eng.
2. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet (London, England). 2010 Apr 10;375(9722):1267-77. PubMed PMID: 20338627. Pubmed Central PMCID: PMC2853682. Epub 2010/03/27. eng.

3. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Mar 20;34(9):953-62. PubMed PMID: 26811519. Epub 2016/01/27. eng.
4. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Jun 6;99(11):847-57. PubMed PMID: 17551145. Epub 2007/06/07. eng.
5. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Feb 1;27(4):591-8. PubMed PMID: 19075278. Epub 2008/12/17. eng.
6. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000 Jun;18(12):2354-62. PubMed PMID: 10856094. Epub 2000/06/16. eng.

NEOPLASIA DE PULMÃO PEQUENAS CÉLULAS

CID 10: C34

MARTHA TATIANE MESQUITA DOS SANTOS

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Hemograma, DHL, Fosfatase Alcalina, Enzimas Hepáticas, Bilirrubinas totais e frações, Creatinina e Cálcio Sérico.
- Tomografia computadorizada de Tórax, Abdômen superior com contraste.
- Ressonância Nuclear Magnética de Crânio.
- Cintilografia Óssea.

2. CLASSIFICAÇÃO

Doença limitada: Tumor confinado a um hemitórax e linfonodos regionais que podem ser envolvidos em um só campo de radioterapia (RT). Linfonodos mediastinais contralaterais e linfonodos supraclaviculares ipsilaterais são geralmente classificados como doença limitada.

Doença extensa: Doença que não seja limitada. Inclui também derrame pleural maligno. Linfonodos hilares contralaterais e linfonodos supraclaviculares contralaterais são geralmente classificados como doença extensa.

3. ESTADIAMENTO

O estadiamento AJCC usado para câncer de pulmão de células não pequenas não é, em geral, usado em casos de células pequenas, pois a maioria dos pacientes não se apresenta com doença potencialmente ressecável. Entretanto, em indivíduos cuja doença foi ressecada, o estadiamento AJCC (baseado na mesma classificação TNM para câncer de pulmão de células não pequenas) pode diferenciar subgrupos com prognósticos distintos.

4. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Doença limitada

- Para pacientes irresecáveis esta indicado a quimiorradioterapia com platina (carboplatina ou cisplatina) e etoposídeo [1-3].
- Para pacientes que foram operados: pacientes sem acometimento linfonodal esta indicado tratamento com platina (carboplatina ou cisplatina) e etoposídeo por 4 ciclos. Para pacientes com comprometimento linfonodal esta indicado tratamento adjuvante com quimiorradioterapia aos moldes dos pacientes irresecáveis.

Obs: Em pacientes que obtiveram resposta parcial ou resposta completa à quimiorradioterapia e apresentam performance status 0-2, pode-se considerar radioterapia profilática de crânio que deve ser iniciada de 3 a 5 semanas após termino do último ciclo de quimioterapia [4].

Doença extensa

1ª linha: Quimioterapia baseada em platina(carboplatina ou cisplatina) associado com etoposídeo ou irinotecano por 4 a 6 ciclos [5, 6].

Obs:

- Em pacientes que obtiveram resposta parcial ou resposta completa à quimioterapia e não desenvolveram doença em sistema nervoso central pode-se considerar radioterapia profilática de crânio [7].
- Considerar radioterapia torácica de consolidação nos pacientes que responderam ao tratamento de primeira linha e mantém bom performance status [8].

2ª linha: Tratamento com monoterapia com droga ativas que não foram usadas na 1ª linha:

- Irinotecano
- Paclitaxel
- Etoposídeo oral

5. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Platina + etoposídeo concomitante a radioterapia				
Iniciar a RT concomitante ao primeiro ciclo de QT				
Etoposídeo	80 mg/m²	IV	D1 a D3	A cada 21 dias Por 4 ciclos
Cisplatina	80 mg/m²	IV	D1	
Ou				
Carboplatina	AUC 5			
Platina + etoposídeo (doença extensa)				
Etoposídeo	80 mg/m²	IV	D1 a D3	A cada 21 dias Por 4 a 6 ciclos
Cisplatina	80 mg/m²	IV	D1	
Ou				
Carboplatina	AUC 5			
Platina + irinotecano (doença extensa)				
Irinotecano	60 mg/m²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias Por 4 a 6 ciclos
Cisplatina	80 mg/m²	IV	D1	
Ou				
Carboplatina	AUC 5			
Irinotecano monodroga				
Irinotecano	150 mg/m²	IV	D1	A cada 15 dias
Paclitaxel				
Paclitaxel	80 mg/m²	IV	D1, D8 e D15	A cada 21 dias

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Etoposídeo				
Etoposídeo oral	80 mg/m ²	VO	D1 a D21 a cada 28 dias	a cada 28 dias

6. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	1º ao 2º ano: a cada 3 meses. 3º ao 5º ano: a cada 6 meses.
Tomografias de crânio, tórax, abdome, pelve	Conforme sintomas.
Cintilografia óssea	Conforme sintomas.

7. REFERÊNCIAS

1. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002 Jul 15;20(14):3054-60. PubMed PMID: 12118018. Epub 2002/07/16. eng.
2. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006 Mar 1;24(7):1057-63. PubMed PMID: 16505424. Epub 2006/03/01. eng.
3. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2006 Apr;17(4):543-52. PubMed PMID: 16344277. Epub 2005/12/14. eng.
4. Kotalik J, Yu E, Markman BR, Evans WK. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001 Jun 1;50(2):309-16. PubMed PMID: 11380216. Epub 2001/05/31. eng.

5. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Jr., Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 May 1;24(13):2038-43. PubMed PMID: 16648503. Epub 2006/05/02. eng.
6. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 May 20;27(15):2530-5. PubMed PMID: 19349543. Pubmed Central PMCID: PMC2684855. Epub 2009/04/08. eng.
7. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2007 Aug 16;357(7):664-72. PubMed PMID: 17699816. Epub 2007/08/19. eng.
8. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015 Jan 3;385(9962):36-42. PubMed PMID: 25230595. Epub 2014/09/19. eng

NEOPLASIA DE
SÍTIO PRIMÁRIO
DESCONHECIDO

NEOPLASIA DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO

CID 10: C80

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. DIAGNÓSTICO

- Exame físico incluindo exame das mamas, exame ginecológico e toque retal se suspeita clínica, palpação dos testículos, exame da pele.
- Tomografia de tórax, abdômen e pelve.
- Mamografia para as mulheres.
- Marcadores tumorais baseados nas possibilidades diagnósticas especialmente PSA, Beta-HCG e alfa fetoproteína.
- Outros exames como endoscopia, colonoscopia, broncoscopia, ressonância magnética das mamas e do sistema nervoso central devem ser solicitados baseados nas principais hipóteses clínicas.
- Biópsia com painel imuno-histoquímico amplo.

2. INDICAÇÕES DE TRATAMENTO

Didaticamente as neoplasias de sítio primário desconhecido são divididas em:

- Neoplasia pouco diferenciada.
- Carcinoma pouco diferenciado.
- Carcinoma com diferenciação neuroendócrina.
- Adenocarcinoma.
- Carcinoma de células escamosas.

Neoplasia pouco diferenciada:

A avaliação com biópsia seguida de painel amplo de imuno-histoquímica é fundamental. Nessa situação é importante diferenciar se estamos diante de um carcinoma, linfoma, sarcoma, melanoma ou tumor de células germinativas.

Os linfomas, sarcomas, melanomas e tumores de células germinativas devem seguir tratamento de acordo com o protocolo específico. Os carcinomas de sítio primário desconhecido serão tratados conforme protocolo abaixo.

Carcinoma pouco diferenciado

A avaliação imunohistoquímica também é de fundamental importância para diferenciação entre carcinoma escamosos e adenocarcinoma e para se tentar chegar ao sítio primário.

Carcinoma com diferenciação neuroendócrina

Nesse caso o tratamento será direcionado de acordo com protocolo descrito em capítulo específico.

Carcinoma epidermoide

Atentar para localização:

Carcinoma epidermoide em linfonodos cervicais ou supra-claviculares falam a favor de neoplasia primária originada em cabeça e pescoço. Nesses casos a avaliação com cirurgia de cabeça e pescoço para exame físico sob sedação e analgesia com biopsia de qualquer lesão suspeita é fundamental.

Carcinoma epidermoide em linfonodos inguinais falam a favor de primário em colo de útero, pênis e canal anal. Atentar para exame local dessas duas regiões e seguir tratamento de acordo com o primário.

Obs: Nessas duas situações o tratamento com quimioterapia e radioterapia trazem possibilidade de excelente controle da doença e até mesmo cura.

Adenocarcinoma

Representa o achado mais comum. Os sítios primários mais comumente associados a essa categoria são pulmão e pâncreas. Imunohistoquímica também tem papel fundamental na tentativa de localização do primário. Por Exemplo:

- CK 7 - e CK 20 +: Colorretal e carcinoma de células de Merkel.
- CK 7 + e CK 20 -: Pulmão, mama, tireoide, endométrio, colo uterino, pâncreas e colangiocarcinoma.
- CK 7 + e CK 20 +: urotélio, ovário, pâncreas e colangiocarcinoma.
- CK 7 - e CK 20 -: Hepatocarcinoma, rim e próstata.

Quimioterapia empírica [1]

Para os pacientes que mesmo após investigação inicial ampla não foi possível identificar o sítio primário, está indicado tratamento com quimioterapia empírica com os seguintes esquemas:

- 1ª linha: Carboplatina e paclitaxel.
- 2ª linha: capecetabina e oxaliplatina ou gencitabina e oxaliplatina ou gencitabina e cisplatina.
- 3ª linha: Usar esquema de segunda linha que não tenha sido usado ou gencitabina monodroga.

3. PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

Droga	Dose	Via	Dias	Intervalo
Carboplatina e paclitaxel				
Carboplatina	AUC 5	IV	D1	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m²	IV	D1	
Capecitabina e oxaliplatina				
Capecetabina	1000 mg/m² 12/12h	VO	D1 a D14	A cada 21 dias
Oxaliplaina	130 mg/m²	IV	D1	
Gencitabina e oxaliplatina				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Oxaliplatina	130 mg/m²	IV	D1	
Gencitabina e oxaliplatina				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1 e D8	A cada 21 dias
Cisplatina	60 - 75 mg/m²	IV	D1	
Gencitabina monodroga				
Gencitabina	1000 mg/m²	IV	D1, D8 e D15	A cada 28 dias

4. SEGUIMENTO

Consulta e exame físico	A cada 3 meses nos primeiros 3 anos e a cada 6 meses no quarto e quinto ano.
Exames de imagem	Apenas baseado em sintomas.

5. REFERÊNCIAS

1. Fizazi K, on behalf of the EGC, Greco FA, on behalf of the EGC, Pavlidis N, on behalf of the EGC, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. Annals of Oncology. 2015;26(suppl_5):v133-v8.

EMERGÊNCIAS E URGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. INTRODUÇÃO

Trata-se de uma urgência oncológica grave e potencialmente fatal. É descrita em até 20 a 30% dos pacientes com câncer em algum momento da doença, geralmente acometendo pacientes em estádios avançados e com grande volume de doença. A sobrevida média é de 30 dias [1].

2. FISIOPATOLOGIA

Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipercalemia da malignidade são [1]:

- Síntese de peptídeo PTH-símile ou PTHrP (parathyroid hormone-related protein): Responsável por 80% dos casos. Ocorre principalmente nos carcinomas espinocelulares, carcinoma de rim, bexiga, mama e ovário. O PTHrP promove a reabsorção óssea por meio do aumento da produção de RANKL (ligante ativador do receptor de fator nuclear κB) pelos osteoblastos, com consequente aumento da formação e da ativação dos osteoclastos levando a liberação de cálcio e fósforo na circulação sistêmica. Também há o aumento da reabsorção de cálcio na porção ascendente da alça de Henle e túbulo contorcido distal, além de inibição da reabsorção de fosfato no túbulo contorcido proximal.
- Metástases osteolíticas: Ocorrem principalmente nos tumores de mama, pulmão, melanoma, leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. Ativam os osteoclastos por meio da produção local de PTHrP e de citocinas inflamatórias como a IL-6, IL-8, IL-1 e VEGF. A atuação parácrina dessas substâncias, produz um microambiente propício para o desacoplamento entre formação e reabsorção óssea, com consequente liberação cálcio.
- Produção tumoral de 1,25-(OH) $2D$ (calcitriol): A produção tumoral de calcitriol ocorre através da enzima 1-alfa-hidroxilase presente em alguns linfomas e, menos frequentemente, em disgerminomas de ovário. O aumento dos níveis de calcitriol promove aumento da absorção intestinal de cálcio.

3. QUADRO CLÍNICO

Variam de acordo com o valor da calcemia e com a velocidade da elevação. Entre os sintomas que podem ocorrer estão [1, 2]:

- Poliúria;
- Polidipsia;
- Anorexia;
- Náusea;
- Constipação;
- Agitação psicomotora;
- Confusão mental;
- Coma.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido através de quadro clínico compatível e exames laboratoriais que comprovem a hipercalcemia. Os níveis de PTH e 1,25-dihidroxitamina D encontram-se suprimidos por conta da regulação negativa que a hipercalcemia causa nas células produtoras de paratormônio.

Testar o PTHrP geralmente não é necessário nos pacientes com alguma neoplasia conhecida. Em pacientes com neoplasia maligna e hiperparatireoidismo conhecido ou suspeito, pode ser necessária a dosagem do PTH e do PTHrP para esclarecimento diagnóstico [2].

5. TRATAMENTO

O tratamento é individualizado e se baseia na presença de sintomas e nos valores de cálcio [2, 3].

Pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos

Geralmente os níveis de cálcio estão abaixo de 12 mg/dl. O tratamento consiste em hidratação com solução fisiológica

com objetivo de manter diurese em 100 a 150ml/h e suspensão de medicações que possam piorar a hipercalcemia como diuréticos tiazídicos e carbonato de lítio.

Pacientes sintomáticos ou com hipercalcemia grave

Em geral os níveis de cálcio são superiores a 14 mg/dl. O tratamento consiste nas medidas iniciais com hidratação e suspensão de medicações que possam piorar a hipercalcemia. Terapia com bisfosfonatos estão indicados. A medicação de escolha é o ácido zoledrônico na dose de 4mg endovenoso devendo ser corrigido para função renal:

- Clearance de creatinina > 60 ml/min: 4mg.
- Clearance de creatinina entre 50 e 60 ml/min: 3.5mg.
- Clearance de creatinina entre 40 e 49 ml/min: 3.3mg.
- Clearance de creatinina entre 30 e 39 ml/min: 3.0mg.
- Clearance de creatinina < 30 ml/min: não fazer.

Outras medicações que podem ser usadas para redução dos níveis séricos de cálcio são a calcitonina intramuscular e subcutânea, outros bisfosfonatos como pamidronato e anticorpo monoclonal anti-RANKL (Denosumab) embora essas medicações em geral não estejam disponíveis no sistema público.

O uso de Corticosteroides (dose equivalente a 40 a 60 mg de prednisona) é terapia de escolha para pacientes com hipercalcemia mediada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ devido a inibição da enzima 1-alfa-hidroxilase. Também tem papel na reabsorção osteoclástica por diminuir a secreção tumoral de citocinas inflamatórias. Podem ser utilizados juntamente com outras terapias hipocalcêmicas nos pacientes com hipercalcemia por secreção de PTHrP.

6. REFERÊNCIAS

1. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. The New England journal of medicine. 2005;352(4):373-9.
2. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2011;18(6):339-46.
3. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. The New England journal of medicine. 1992;326(18):1196-203.

SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR

HELIO BORGES DE SOUSA

1. INTRODUÇÃO

A compressão neoplásica da medula espinhal é uma complicação relativamente comum do câncer que pode causar dor, instabilidade mecânica da coluna vertebral e perda potencialmente irreversível da função neurológica [1].

2. CAUSAS

Aproximadamente 85% a 90% dos casos são decorrentes de tumores metastáticos nos ossos vertebrais [1].

3. FISIOPATOLOGIA

Na maioria dos casos a compressão neoplásica da medula espinhal ocorre quando o tumor invade o espaço epidural e comprime o saco dural [1, 2].

Outros mecanismos menos frequentes são a destruição óssea pelo tumor que leva a colapso de corpo vertebral ou desprendimento de fragmentos ósseos; e mais raramente, a compressão medular pode ocorrer através do crescimento tumoral através do forâmen intervertebral.

A lesão neural causada pela compressão é decorrente da isquemia, resposta inflamatória e edema citotóxico.

4. EPIDEMIOLOGIA

Embora os tumores metastáticos de qualquer sítio primário possam causar compressão neoplásica da medula espinhal, cerca de metade dos casos surgem de tumores comuns, tais como próstata, pulmão e mama, que têm propensão para desenvolver metástases ósseas [1].

5. DIAGNÓSTICO

- Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de toda a coluna, mesmo que os sintomas sejam decorrentes de apenas um segmento. A importância de se obter imagem de toda a coluna é que em até metade dos casos é possível identificar acometimento de mais de um segmento da coluna. A imagem deve ser obtida o mais rápido possível e dentro de 24 horas na suspeita de compressão medular [2].
- Tomografia computadorizada de toda a coluna em caso de contra-indicação de RNM.

6. QUADRO CLÍNICO

A maioria dos pacientes tem dor como o sintoma inicial [2].

- Dor - 95%: inicialmente localizada e de intensidade progressiva com piora à noite.
- Déficit motor - 60 a 80%: sucede o início do quadro algico.
- Déficit sensorial - 50%: começa distalmente e ascende gradualmente.
- Disfunção autonômica - 40%: achado tardio.

7. MANEJO CLÍNICO

O manejo clínico é multiprofissional e deve envolver as equipes de oncologia ou hematologia (a depender do diagnóstico oncológico), radioterapia e equipe cirúrgica (ortopedia, grupo de coluna ou neurocirurgia).

A escolha da modalidade para o tratamento definitivo depende de muitos fatores, incluindo a radiosensibilidade relativa do tumor primário, o prognóstico da doença oncológica, o grau de compressão da medula espinhal e a presença ou ausência de instabilidade.

Medicamentoso [2, 3]:

Analgesia e corticosteroides: A terapia com glicocorticóides é geralmente considerada parte do esquema padrão. A dose e a duração da terapia devem ser individualizadas. Para pacientes com déficits neurológicos ou dor, sugerimos uma dose de ataque de 10 mg de dexametasona por via intravenosa, seguida de 4 mg de 6/6 horas por dia via oral. Uma vez que o tratamento definitivo está em andamento, a dose pode ser reduzida, diminuindo pela metade a dose diária total a cada três dias.

Procedimento cirúrgico [1, 2]:

Entre as possibilidades de tratamento cirúrgico estão a descompressão anterior, a laminectomia e estabilização de vértebra. Entre as indicações estão:

- Tumor primário desconhecido.
- Recidiva pós radioterapia.
- Progressão de doença durante radioterapia.
- Coluna instável ou fraturas patológicas.
- Fragmentos ósseos no canal medular.
- Sítio único de acometimento da medula.

Radioterapia [2, 3]:

Melhor resultado em tumores radiosensíveis e/ou pacientes com múltiplas lesões em coluna

Em caso de disfunção autonômica:

Passagem de sonda vesical de demora e laxativos

8. REFERÊNCIAS

1. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *The Lancet Oncology*. 2005;6(1):15-24.
2. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *The Lancet Neurology*. 2008;7(5):459-66.
3. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *The oncologist*. 2013;18(6):744-51.

SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR

RAFAELA PEREIRA DA COSTA

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da veia cava superior, é a expressão clínica da compressão da veia cava superior por um processo que impede o retorno do sangue venoso ao coração [1].

2. CAUSAS

Neoplásicas (60-85%):

- Câncer de pulmão;
- Linfoma não Hodgkin;
- Menos frequentes: timoma, mesotelioma, tumores de células germinativas (primário de mediastino ou metastático) e tumores metastáticos como câncer de mama.

Não neoplásicas (15-40%):

- Mediastinite fibrosante;
- Trombose (relacionada a presença de dispositivos endovasculares);
- Aneurisma de aorta.

3. FISIOPATOLOGIA

A compressão da veia cava superior (VCS) pode resultar da presença de uma massa no mediastino médio ou anterior (geralmente à direita da linha média). A VCS é vulnerável à obstrução devido a sua localização estratégica no compartimento visceral do mediastino, cercada por estruturas rígidas como o esterno, a traquéia, o brônquio direito, a aorta e a artéria pulmonar direita; sua parede fina, facilmente compressível; o transporte de sangue em baixas pressões; e a presença de linfonodos mediastinais circundando completamente a veia cava superior (subcarinais, perihilares, paratraqueais) [2].

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico é baseado em sinais e sintomas. A anamnese deve atentar à duração dos sintomas, diagnósticos prévios de condições malignas ou procedimentos intravasculares prévios. O exame de imagem mais útil é a tomografia (TC) de tórax com contraste. A história clínica combinada com a imagem de TC geralmente diferenciará entre trombose de veia cava e compressão extrínseca. Em caso de suspeita de etiologia neoplásica o diagnóstico histopatológico também se faz necessário [1].

5. QUADRO CLÍNICO

Os sinais e sintomas estão relacionados a velocidade da instalação e intensidade de obstrução:

- Edema facial;
- Pletora facial;
- Edema de membros superiores;
- Circulação colateral no tronco;
- Dor torácica;
- Dispneia;
- Tosse;
- Estridor*;
- Confusão mental*;
- Letargia*;
- Síncope*.

*Sintomas de maior gravidade [1]

6. TRATAMENTO

O tratamento é multidisciplinar e depende da gravidade dos sintomas, da causa da obstrução, do tipo histológico e do estágio do tumor de origem [2].

Tratamento clínico inicial [2]:

- Decúbito elevado.
- Oxigenoterapia se hipoxemia.

- Evitar balanço hídrico positivo
- Corticosteróide (Linfoma e timoma)
- Anticoagulação se evidência de trombose
- Remover cateter endovascular

Radioterapia

A radioterapia é frequentemente utilizada nos pacientes sintomáticos com obstrução maligna da veia cava superior; seu uso requer um diagnóstico histopatológico prévio. A maioria dos tipos de tumores que causam SVCS são sensíveis a radioterapia. A melhora geralmente ocorre dentro de 72 horas [1].

Quimioterapia

A quimioterapia pode ser efetiva tanto como terapia primária como em combinação com a radioterapia no tratamento da SVCS secundária a cânceres quimiossensíveis, como o linfoma e o carcinoma de pequenas células de pulmão. Para que a quimioterapia possa ser considerada, é fundamental que o diagnóstico histológico seja realizado. O alívio completo dos sintomas é atingido com quimioterapia em aproximadamente 80% dos pacientes com linfoma não-Hodgkin ou câncer de pulmão de pequenas células e em 40% daqueles com câncer de pulmão não pequenas células. Normalmente a resolução dos sintomas ocorre entre 7-15 dias após início do tratamento [2].

Stents

A colocação de stents deve ser considerada nos casos que apresentarem falha ao tratamento convencional [2]. Como o stent pode ser colocado antes que um diagnóstico histológico esteja disponível, é um procedimento útil para pacientes com sintomas graves, que requerem intervenção urgente. Após a colocação do stent, a cianose geralmente é aliviada em questão de horas e o edema se resolve em 48 a 72 horas. Complicações relacionadas a colocação do stent ocorrem em 3 a 7% dos pacientes e incluem, infecção, embolia pulmonar, migração de stent, hematoma no local de inserção, sangramento e, muito raramente, perfuração [1].

7. REFERÊNCIAS

1. Cirino LMI, Coelho RF, Rocha IDd, Batista BPdSN. Tratamento da síndrome da veia cava superior. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005;31:540-50.
2. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1862-9.

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

KARIN FABIELE KOK

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de lise tumoral (SLT) é considerada uma urgência oncológica e é caracterizada pela destruição maciça de células malignas e consequente liberação do seu conteúdo no espaço extracelular. Mais comumente associada com malignidades altamente proliferativas, volumosas e quimiossensíveis, pode ocorrer tanto de forma espontânea como induzida por agentes citotóxicos [1].

Uma vez liberados, esses metabólitos podem subjugar os mecanismos regulatórios da homeostasia e resultar na combinação de anormalidades metabólicas e eletrolíticas como a hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia. As alterações destas injúrias levam à ocorrência de diversas manifestações clínicas, incluindo lesão renal aguda, convulsões, arritmias e morte súbita [1].

2. CAUSAS

- Quimioterapia citotóxica.
- Radioterapia (raramente).
- Espontânea (neoplasias de alto índice proliferativo e/ou que se apresentam com grandes massas tumorais).

3. FISIOPATOLOGIA

A lise excessiva de células neoplásicas irá levar a uma rápida liberação de anions, cátions e produtos metabólicos de proteínas e de ácidos nucléicos intracelulares para a corrente sanguínea que podem exceder a capacidade de eliminação renal, ou formar obstrução em túbulos renais devido à precipitação de ácido úrico e cálcio. O quadro caracteriza-se por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia [1, 2].

- **Hiperuricemia:** As células malignas contêm uma grande carga de produtos de ácido nucléico devido sua alta atividade celular e duplicação. O ácido úrico é produzido pelo metabolismo da purina cuja liberação no espaço intracelu-

lar e sua subsequente transformação em ácido úrico leva à hiperuricemia. A formação de cristais de ácidos úrico nos túbulos renais por sua vez leva a lesão renal aguda, injúria que ocorre em um terço dos pacientes com SLT. Podem sobrevir sobrecarga hídrica, edema pulmonar e hipertensão. Quanto mais ácida a urina, maior a tendência de cristalização do ácido úrico. A hiperuricemia normalmente inicia-se 48h a 72 horas após a instituição do tratamento, é frequentemente vista em doenças de alto índice proliferativo e agravada pela quimioterapia citotóxica.

- **Hiperfosfatemia e hipocalcemia:** As células tumorais contêm uma quantidade de fosfato muito superior às células normais; por isso, com a degradação aguda provocada pela quimioterapia, elevam-se muito os níveis desse eletrólito na SLT (24 às 48h depois da quimioterapia). O aumento dos níveis séricos de fosfato leva à precipitação de fosfato de cálcio ectópico e à hipocalcemia, outro importante mecanismo de lesão renal na síndrome de lise tumoral. Ao contrário do ácido úrico, o fosfato de cálcio tende a precipitar em meio alcalino; além disso, sua precipitação no sistema cardíaco de condução elétrica pode também contribuir com a ocorrência de arritmias cardíacas. A reposição de cálcio aumenta o risco de precipitação. A hipocalcemia é, portanto, secundária à hiperfosfatemia podendo levar a tetania, arritmias e convulsões. Os sintomas mais comuns relacionados a hiperfosfatemia são náuseas, vômitos, convulsão e letargia.
- **Hipercalcemia:** A alta carga de potássio liberada como consequência da destruição celular pode superar a capacidade excretora dos rins e levar à hipercalcemia. Essa costuma ser a alteração metabólica mais precoce da SLT, e pode levar a consequências letais, como arritmias cardíacas e morte súbita.
- **Acidose:** Acidose láctica foi encontrada em associação com a SLT e sua extensão foi correlacionada à gravidade. Os mecanismos fisiopatológicos que produzem acidose láctica são múltiplos, inclusive insuficiência hepática e is-

quemia tumoral resultantes de uma revascularização precária dos tumores. Pode ser provocada por perda do potencial da membrana mitocondrial durante a apoptose.

Quadro 1 — Definições biológicas e clínicas da síndrome de lise tumoral segundo Cairo e Bishop

Calcemia (não ionizada)	< 1,75 mmol/L ou redução de 25% do início
Calemia	6 mmol/L ou aumento de 25% do início
Uratos	476 μ mol/L ou aumento de 25% do início
Fosfatos	1,45 mmol/L ou aumento de 25% do início
SLT Clínica	
Definida como SLT biológica (acima) mais um dos seguintes	
Manifestação renal	Lesão renal aguda
Manifestação cardiovascular	Arritmia cardíaca ou morte súbita
Manifestação neurológica	Convulsão

SLT — Síndrome de lise tumoral

4. FATORES DE RISCO

- Neoplasia altamente proliferativas (Ex: linfomas, principalmente o de Burkitt e leucemias).
- Tumores quimiossensíveis.
- Grandes massas tumorais (>10cm).
- Nefropatia prévia.
- DHL >2x LSN.
- Ácido úrico elevado antes do início do tratamento.
- Oligúria.
- Desidratação.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAIS:

Injúria renal de outra etiologia: Desidratação; sepse; uso excessivo de anti-inflamatórios, exposição recente a nefrotóxicos, como contraste iodado e aminoglicosídeos compressão das vias urinárias e invasão do parênquima renal pelo tumor [2].

6. CLASSIFICAÇÃO: GRADUAÇÃO DA SLT POR CAIRO-BISHOP (LISE TUMORAL CLÍNICA)

Grau	Arritmia cardíaca	Crise convulsiva	Aumento de creatina*
I	Não	Não	1,5x
II	Sem importância Clínica	Uma crise bem controlada	1,5 a 3x
III	Sintomática e parcialmente controlada com medicações	Crises com resposta parcial ao tratamento anticonvulsivamente	> 3 a 6x
IV	Ameaçadora à vida (isto é, associada à insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, síncope)	Crises frequentes, prolongadas e de difícil controle; estado de mal epilético	> 6x
V	Parada cardiorrespiratória	Óbito	—

* Aumento da creatinina sérica comparada com a normal

7. MANEJO CLÍNICO

Profilaxia [1, 3]

- Tratar os pacientes em unidades específicas com profissionais capacitados a realizar o diagnóstico precoce da SLT (oncologia / CTI).
- Hidratação vigora se não impeditiva por outros fatores iniciada 48h antes do tratamento e visando um débito urinário de 3L/dia.
- Hipouricemiantes (alopurinol: Dose de 300mg/m²/dia. Iniciar 12 a 24h antes do início de QT e mantido por 7 dias).
- Monitorização de função renal e eletrólitos diariamente.

Tratamento [1, 3]:

- Dosagem de eletrólitos e função renal a cada 6h.
- Correção de distúrbios hidroelétrólíticos.
- Monitorização cardíaca.
- Hidratação venosa vigora.
- Uso de Rasburicase (hipourececiante potente).
- Terapia substitutiva renal quando a hidratação deixar de produzir uma melhora no metabolismo ou quando ocorrer o desenvolvimento de lesão renal aguda. (Diálise diária prolongada ou a diálise sequencial isolada seguida por hemofiltração contínua).

8. REFERÊNCIAS

1. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2012;7(10):1730-9.
2. Montesinos P, Lorenzo I, Martin G, Sanz J, Perez-Sirvent ML, Martinez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. Haematologica. 2008;93(1):67-74.
3. Tumor Lysis Syndrome - A Literature Review- Gabriel Alvarenga Beckmann¹, Marco Antônio Rocha Samarcos Filho¹, Caio Eduardo Gomes Benevides¹, Maria Alice Costa Pontes de Sá¹, José Carlos Cordoba²- Revista brasileira de medicina -2015

NEUTROPENIA FEBRIL

DIEGO FRANCO SILVEIRA FERNANDES

1. INTRODUÇÃO

A neutropenia febril é complicação clínica que ocorre no curso da quimioterapia, terapia alvo ou imunoterapia, podendo levar a reduções de dose e atrasos no programa terapêutico para a neoplasia, com impacto em mortalidade e morbidade, complicações clínicas secundárias e compromissos na eficácia da terapia oncológica. Pode ser condição ameaçadora à vida [1].

2. DEFINIÇÕES:

- **Febre:** a) uma medida única de temperatura oral ou timpânica maior ou igual a 38.3 graus Celsius ou duas medidas de 38 graus Celsius durando pelo menos 1 hora, no intervalo de 12 horas; b) temperatura axilar maior ou igual a 37.8 graus Celsius [1].
- **Neutropenia:** Contagem de neutrófilos totais em sangue periférico < 500 células/mcl ou < 1000 células/mcl com tendência de queda em 48 horas.

**Classificação da Neutropenia por CTCAE versão 5.0
(contagem neutrofílica em sangue periférico, em mm³):**

Grau 2	Grau 3	Grau 4
1000-1499	500-999	Menor que 500

3. EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA:

- Neutropenia é consequência de injúria à medula óssea provocada por quimioterapia, terapia alvo, radioterapia, imunoterapia ou infiltração tumoral. Alterações nas barreiras mucocutâneas, na flora comensal e na resposta imunológica promovem infecção. A febre é consequência da liberação de citosinas [1].
- Neutropenia ocorre em 16.8% dos pacientes submetidos a quimioterapia, mesmo que não clinicamente manifestada. Neutropenia febril ocorre em aproximadamente 1% do total de pacientes submetidos à quimioterapia para

tumores sólidos. Em pacientes metastáticos, primordialmente internados, o risco de neutropenia febril pode chegar a 20% [2].

- Em aproximadamente metade dos pacientes com neutropenia febril, a antibioticoterapia permanece empírica até o final do episódio [2].
- Infecções bacterianas são a maior causa identificável, com predomínio de gram positivos (22%), seguidos por gram-negativos (12%). Infecções polimicrobianas são responsáveis por 9% dos casos.
- Agentes mais frequentemente isolados: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *enterococcus*, *staphylococcus coagulase-negativos*, enterobactérias gram-negativas e *Pseudomonas aeruginosa*. Diferentes perfis epidemiológicos ocorrem a depender da idade, comorbidades, sítio primário e esquema quimioterápico utilizado.
- Em infecções de cateteres e pacientes com mucosite, infecções estafilocócicas são mais comuns. Cepas de *Candida* e *aspergillus* são os fungos mais frequentemente isolados. Dentre os vírus, destaca-se o herpes simplex.
- O risco de morte em doentes oncológicos com neutropenia febril é superior a 15% quando comparado aos sem neutropenia febril. A mortalidade geral é 5% para portadores de tumores sólidos e 11% para doentes hematológicos.

4. FATORES DE RISCO

- Idade > 65 anos.
- PS ECOG.
- Poliquimioterapia.
- Radioquimioterapia concomitante.
- Radioterapia com alvo extenso em sítio de medula óssea ativa.
- Pacientes em terapia imunossupressora.
- Quimioterápicos: maior risco com drogas mais aplasiantes – antracíclicos, metotrexate em altas doses, platinas e taxanes em altas doses.

- Tumores hematológicos.
- TMO Alogênico.
- Obstrução ou semi obstrução intestinal.
- Quimioterapia na vigência de comprometimento renal ou hepático.
- Uso de imunossupressor para outros diagnósticos (transplantados, doenças autoimunes).
- Mucosite graus 3 e 4.
- Corticoterapia.
- Cirurgia recente.
- Malignidade não controlada.
- Doença pulmonar ou cardiovascular.

5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:

Como a condição está atrelada a sinais e achados laboratoriais fixos e imutáveis, diagnósticos diferenciais são raros e não devem impedir o início da terapia apropriada, que é empírica. Podem constituir causas de febre e neutropenia que motivam um episódio de neutropenia febril mas que não se devem a infecção + neutrólise por tratamento oncológico [1, 2]:

- Febre de origem tumoral.
- Neutropenia constitucional.
- Deficiência de vitamina B12 e ácido fólico.
- Neutropenia por hipotireoidismo.
- Febre como paraefeito à quimioterapia ou inibidores de osteólise (zolendronato, gencitabina).
- Hiperesplenismo.
- Febre do SNC em pacientes com envolvimento central pela neoplasia.
- Febre por antibioticoprofilaxia.

6. CLASSIFICAÇÃO DA NEUTROPENIA FEBRIL

GRAU [COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5.0]

1	2	3	4	5
-	-	Contagem Neutrofílica de menos de 1000 células /mm ³ + febre	Consequências ameaçadoras à vida	Morte

7. MANEJO CLÍNICO

Clínica e Exame Físico:

- Pobreza de sinais e sintomas, especialmente em idosos e pacientes severamente neutropênicos.
- Registrar horário, valor e duração da febre, uso de anti-térmicos, doença de base, data e tipo de quimioterapia realizada.
- Verificar a presença de cateter central, uso de profilaxia para infecção bacteriana, viral ou fúngica.
- Em caso de internação recente, verificar no sistema culturas recentes, tempo de internação e esquema antimicrobiano usado, se presente.
- Questionar sobre sinais e sintomas em todos os sistemas, visando diagnóstico de foco infeccioso e de sinais e sintomas que modifiquem a terapêutica: tosse, expectoração, mucosite, disúria/polaciúria, diarreia, dor abdominal ou torácica, cefaleia/nucalgia, alterações do tegumento, icterícia, sítios de inserção de cateter, punção venosa recente e fâneros.
- Exame físico minucioso, com ênfase na procura de foco, no estado respiratório e hemodinâmico, no nível de hidratação e na avaliação de possíveis portas de entrada, incluindo cavidade oral.
- Avaliar estado de sondas, próteses e drenos.
- Evitar exames invasivos, como toques retal e vaginal e exame especular.

Exames Complementares [3]:

- Exames laboratoriais: Hemograma completo, urina tipo 1, creatinina, ureia, sódio, potássio, TGO, TGP, Bilirrubinas, TP e TTPA, lactato, Proteína C Reativa, avaliação de anticorpos, bicarbonatenemia, gasometria arterial, tipo sanguíneo e ampliação do perfil hidreletrolítico, a depender da presença de choque, disfunção respiratória, hemorragias, diarreia e vômitos ou suspeita clínica para infecções específicas.
- Hemoculturas: a) se cateter de duas vias, uma amostra do refluído de cada via + uma amostra de sangue periférico; b) se outros cateteres centrais, uma amostra da vida central + uma amostra de sangue periférico; c) se não houver via central, duas amostras em dois sítios periféricos diferentes.
- Urocultura: classicamente solicitada em pacientes usuários de cateteres vesicais e sintomáticos para o trato urinário. No nosso cenário, solicitar uma amostra de urina para todo paciente com neutropenia febril.
- Solicitar culturas de outros materiais ou secreções, se presentes.
- Exames de imagem: a) se baixo risco para infecção fúngica: radiografia de tórax em duas incidências, PA e Perfil Lateral; b) se alto risco para infecção fúngica: TC de Tórax e Seios da Face upfront, alta resolução, sem contraste; c) imagens de outros sítios, a depender da clínica/exame físico.
- Calcular o Escore de Risco/Critérios MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), conforme abaixo referido:

SCORE MASCC	
Características da Doença	Pontuação
Sem sintomas ou sintomas mínimos	5
Sintomas moderados	3
Sem hipotensão	5
Sem DPOC	4

SCORE MASCC	
Características da Doença	Pontuação
Tu sólido ou Neo Hematológica sem infecção fúngica prévia provável ouwz confirmada	4
Infecção domiciliar	3
Sem Desidratação	3
Idade < 60 anos	2

- 0-20: ALTO RISCO;
- 21-26: BAIXO RISCO

Obs: nos pacientes instáveis e em choque, proceder ao manejo no cenário da emergência conforme os guidelines respectivos (p.ex., choque séptico). A antibioticoterapia seguirá as recomendações referidas adiante neste protocolo.

Tratamento no Baixo Risco [1, 3]:

- Avaliar, a depender de comorbidades, clínica e condições socioeconômicas e culturais, curto período de observação no pronto-socorro ou mesmo internação breve. Pacientes submetidos a TMO alogênico, com insuficiência hepática (aminotransferases em níveis superiores a 5 x LSN), insuficiência renal, mucosites graus 3 e 4, pneumonias e outras infecções complexas, são candidatos a internação mesmo com MASCC de baixo risco.
- O tratamento é ambulatorial. Antimicrobianos de escolha são a associação entre betalactâmico e quinolonas: amoxicilina + clavulanato + ciprofloxacino.
- Dar a primeira dose de antibiótico oral no ambiente da urgência, em até 60 minutos.
- Orientado retorno ambulatorial precoce em 24 a 48 horas com no mínimo hemograma, para reavaliação clínica, da defervescência e laboratorial se necessário.
- Em caso de alergia confirmada à penicilina, a amoxicilina-clavulanato pode ser substituída por clindamicina oral ou cefuroxima.
- Moxifloxacino e levofloxacino em doses usuais são opções.

Tratamento no Alto Risco [1, 4]:

- Internação hospitalar, com suporte em UTI se necessário.
- Início precoce de antibioticoterapia IV, em até 60 minutos, empírica.
- Opções: a) cefepime 2 gramas IV de 12 em 12 horas ou 1 grama IV de 8 em 8 horas para tumores sólidos ou 2 gramas IV de 8 em 8 horas para tumores hematológicos; b) piperacilina-tazobactam 4/500 mg de 6 em 6 horas ou 8 em 8 horas; c) meropenem 1 grama de 8 em 8 horas. O cefepime será a primeira escolha, exceto na sua indisponibilidade ou alergia à droga.
- Acrescentar Vancomicina 1 grama de 12 em 12 horas empiricamente se uso profilático de quinolonas, consolidação pulmonar, cateter venoso central com suspeita de infecção após cateter venoso central, instabilidade hemodinâmica, colonização por *Staphilococo Oxa-R* ou *Pneumococo* resistente a Penicilina, hemocultura em andamento com crescimento de coco gram positivo e mucosite grave.
- Se infecção de cateter, retirar o dispositivo, enviando a ponta para cultura. Discutir a preservação do cateter do tipo port-a-cath individualmente, que pode ser realizada em alguns casos. Todo cateter central provisório deve ser retirado.
- Acrescentar Metronidazol 500 mg de 8 em 8 horas empiricamente se suspeita de infecção por anaeróbio, como gengivite necrotizante, celulite perianal, infecções do trato GI, diarreia e mucosite grave.
- Acrescentar Fluconazol 400 mg/dia empiricamente se suspeita de candidíase oral, esofágica ou perieneal. Solicitar cultura para fungos nesses casos.
- Acrescentar anfotericina B ou voriconazol na evidência de infecção fúngica em exames de imagem. Nesses casos, pedir o intercurso da CCIH/infectologia.
- Se lesões herpéticas em tegumento ou mucosa, associar empiricamente aciclovir 10 mg por kg a cada 8 horas.
- Acrescentar cobertura para germes atípicos (azitromicina 500 mg MID oral), a depender do aspecto dos infiltrados pulmonares.

Seguimento [1, 4]:

- Febre persistente por 96 horas: TC de tórax e seios da face, independentemente da presença de sintomas respiratórios. Avaliar necessidade de outros exames de imagem, a depender dos sinais e sintomas e da presença de critérios para inclusão de outras classes de antimicrobianos (conforme exposto anteriormente), se ainda não tiverem sido incluídos. Culturas de materiais biológicos diversos podem ser repetidas. Em ensaios recentes, o tempo médio de defervescência foi de 4 a 5 dias, e a inclusão de vancomicina empírica nos casos de febre prolongada na ausência de sinais e sintomas que a indiquem não resultou em aumento de sobrevida. A classe de escolha no ambiente do empirismo para febre persistente, na ausência de sinais e sintomas que indiquem cobertura para gram positivo, antivirais e vancomicina, é atualmente a dos antifúngicos: fluconazol, se exames de imagem normais, ou anfotericina B, se sinais de infecção fúngica profunda.
- A mudança de esquema antimicrobiano para “terapia de segunda linha” (por exemplo, permuta de cefepime para meropenem ou imipenem) pode ser indicada na dependência do isolamento de agentes específicos ou deterioração clínica.
- O acréscimo de fator estimulador de colônias (Filgrastim) no ambiente da febre persistente é categoria 2B.

Tempo de Tratamento [1]:

- Neutropenia Febril com foco: manter tratamento segundo recomendação para cada sítio específico diagnosticado.
- Neutropenia Febril sem foco: suspender antimicrobianos quando contagem neutrofílica > 500 células/mm³ + ausência de febre por 48 horas ou mais culturas negativas.

8. REFERÊNCIAS

1. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). 2017;96(11):1775-92.
2. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2014;20(3):190-8.
3. Bellesso M, Costa SF, Chamone DAF, Llacer PED. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2010;32:402-8.
4. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2018;43(4):228-32.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL MALIGNA

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. INTRODUÇÃO

Definição [1]:

- Evidência clínica de obstrução intestinal através de anamnese e exame físico.
- Obstrução além do ligamento de Treitz.
- Presença de neoplasia intra-abdominal ou neoplasia extra-abdominal com evidente acometimento peritoneal.
- Ausência de possibilidade de cura da doença oncológica.

2. CAUSAS

As principais causas são as neoplasias originadas no trato gastrointestinal e no trato ginecológico [2].

3. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da obstrução intestinal maligna envolve:

- Crescimento tumoral levando a compressão extrínseca das alças intestinais.
- Obstrução endoluminal.
- Infiltração intramural.
- Infiltração mesentérica extensa.

A retenção de líquidos e gases na alça intestinal leva ao aumento da pressão intraluminal, que libera uma série de citocinas inflamatórias (prostaglandinas, substância P, peptídeo vasointestinal ativo, somatostatina e acetilcolina) levando a um aumento do peristaltismo e hipersecreção das células das criptas intestinais. Esse processo leva ao aparecimento de edema das alças intestinais e aumento da secreção endoluminal, que por sua vez leva a um aumento da pressão intraluminal perpetuando o processo fisiopatológico [2].

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Náusea e vômito.
- Dor abdominal em cólica ou até mesmo contínua.

- Parada de eliminação de gases e fezes na obstrução intestinal total.
- Diminuição da eliminação de gases e fezes na suboclusão.

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido através de quadro clínico compatível e exames de imagem que comprovem a obstrução intestinal.

Raio x de abdômen pode ser suficiente a maioria dos casos demonstrando distensão de alças intestinais com presença de nível hidro-aéreo e ausência ou diminuição de gases em segmentos mais distais do trato gastro-intestinal [2].

Tomografia e ressonância nuclear magnética dão mais informações demonstrando com mais precisão o local e número de segmentos obstruídos além de auxiliar no estadiamento da doença oncológica [2].

6. TRATAMENTO

O tratamento é individualizado e se baseia no volume de doença oncológica, no prognóstico do paciente, nas comorbidades e na possibilidade de tratamentos oncológicos específicos.

As opções de tratamento incluem os procedimentos cirúrgicos, procedimentos endoscópicos, tratamento oncológico e tratamento medicamentoso paliativo.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia paliativa pode aliviar os sintomas de obstrução e permitir o restabelecimento de via alimentar. Entretanto, é necessário lembrar que tais procedimentos estão associados a riscos inerentes de mortalidade e morbidade e portanto, sua indicação em paciente com doença oncológica avançada deve ser cuidadosamente ponderada e considera-

da para aqueles pacientes com bom performance e com expectativa de vida maior que 60 dias. Entre os procedimentos que podem ser realizados nesses pacientes estão [3]:

- Colostomia;
- Ileostomia;
- Jejunostomia;
- Ressecção intestinal;
- Bypass;
- Lise de aderências;
- Laparotomia exploradora.

Tratamento endoscópico

É realizado através dos *stents*. Seu uso vem aumentando nos últimos anos como uma alternativa para pacientes com obstruções únicas do intestino delgado proximal ou do colon. É efetivo no alívio dos sintomas obstrutivos, porém entre as possíveis complicações estão: re-obstrução (18%), migração (5%), perfuração (1,2%) e necessidade de re-intervenção [2].

Em resumo, o tratamento endoscópico desses pacientes é adequado para aqueles com obstrução única e que não desejam ou não são candidatos a cirurgia paliativa.

Tratamento oncológico

O tratamento oncológico com quimioterapia é controverso e ainda sem um papel claro definido em literatura. Devemos lembrar que a obstrução intestinal maligna em geral é manifestação de doença avançada e muitas vezes em pacientes já politratados. Devem ser ponderados a quimiossensibilidade da doença e a toxicidade da terapia antes de se indicar tratamento antineoplásico específico [3].

Tratamento medicamentoso

O tratamento é baseado no uso de analgésicos, antieméticos, corticosteroides e medicações anti-secretoras.

A administração de analgésicos deve ser baseada na escala de dor da Organização Mundial da Saúde, com o uso racio-

nal de medicamentos como dipirona, paracetamol, opióides fracos e fortes e medicações adjuvantes. Dentre as possibilidades de opióide forte a Morfina é a mais utilizada podendo ser administrada de forma endovenosa ou subcutânea [2].

As drogas antieméticas tem papel central no tratamento dos pacientes e podem ser divididas em 3 grupos farmacológicos: anticolinérgicos, antagonistas da dopamina e antagonistas da serotonina.

- A Escopolamina é um anticolinérgico de efeito central e periférico com propriedades antieméticas e anti-secretora.
- A Metoclopramida é um bloqueador do receptor de Dopamina D2 em nível central e periférico com efeito antiemético e procinético. Essa medicação deve ser usada com cautela e até mesmo evitada em pacientes com dor abdominal em cólica, pois o efeito procinético pode piorar a intensidade da dor causada pelo hiper-peristaltismo.
- O Haloperidol é um antagonista de Dopamina em nível central, com potente efeito antiemético e pouca sonolência, sendo portanto, a principal medicação para controle das náuseas nesses pacientes.
- O antagonista de serotonina Ondansetrona também tem papel importante na paliação das náuseas e vômitos dos pacientes.

Dexametasona na dose de 6 a 16mg/dia tem potencial de diminuir a liberação de citocinas inflamatórias e o edema de alça, além de ter propriedades antieméticas. Por esses motivos também deve fazer parte do arsenal terapêutico [4].

Octreotide é um análogo da somatostatina cujo efeito anti-secretivo se dá através da inibição da secreção do peptídeo vasointestinal ativo. Essa atividade farmacológica reduz a retenção hidroeletrólítica na luz intestinal, reduz as secreções gástricas, o fluxo biliar, a motilidade intestinal e o edema parietal [5].

7. MANEJO CLÍNICO

O manejo clínico consiste em três estágios terapêuticos consecutivos que devem ser utilizados em pacientes não candidatos a procedimento cirúrgico ou endoscópico [6]:

Estagio 1:

Passagem de sonda nasogástrica aberta, controle da dor com analgésicos, corticosteroides, antieméticos e medicações anti-secretoras que não o Octreotide. Esse tratamento deve ser mantido por 5 dias.

Estagio 2:

Após 5 dias, na ausência de melhora dos sintomas o corticosteroide e as medicações anti-secretivas devem ser interrompidas e substituídas pelo Octreotide na dose de 300mcg/dia a 600mcg/dia a cada 8 horas. Em caso de melhora ou resolução dos sintomas obstrutivos, a sonda nasogástrica deve ser retirada e a dose das medicações devem ser reduzidas progressivamente. Esta segunda etapa tem duração de 3 dias.

Estagio 3:

Após 3 dias, em caso de refratariedade ao tratamento clínico, esta indicada a gastrostomia descompressiva endoscópica para alívio dos vômitos e retirada da sonda nasogástrica. Em caso de alívio dos sintomas a dose de Octreotide deve ser reduzida gradativamente até a menor dose que mantenha o paciente confortável.

8. REFERÊNCIAS

1. Anthony T, Baron T, Mercadante S, Green S, Chi D, Cunningham J, et al. Report of the clinical protocol committee: development of randomized trials for malignant bowel obstruction. *Journal of pain and symptom management*. 2007;34(1 Suppl):S49-59.
2. Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer management and research*. 2012;4:159-69.

3. Jatoi A, Podratz KC, Gill P, Hartmann LC. Pathophysiology and palliation of inoperable bowel obstruction in patients with ovarian cancer. *The journal of supportive oncology*. 2004;2(4):323-34; discussion 34-7.
4. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd001219.
5. Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(3):388-92.
6. Laval G, Arvieux C, Stefani L, Villard ML, Mestrallet JP, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *Journal of pain and symptom management*. 2006;31(6):502-12.

NAUSEA E VÔMITO INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

TIAGO PÁDUA SANTOS

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos podem ser efeitos colaterais de grande estresse para o paciente com impacto significativo na qualidade de vida e até mesmo na adesão ao tratamento. Dessa forma, o manejo adequado dessas toxicidades com medicações profiláticas e tratamento efetivo após instalação dos sintomas é fundamental para a prática em oncologia clínica [1].

2. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das náuseas e vômitos é complexa e ainda não totalmente esclarecida. Envolve múltiplos neurotransmissores, como serotonina, dopamina, histamina e neurocinina-1 (NK-1) e áreas de êmese no sistema nervoso central, como o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo, a área postrema na base do IV ventrículo e as amígdalas no lobo temporal.

A ação de quimioterápicos nas células enterocromafins do intestino delgado levam a liberação de neurotransmissores através de estímulo vagal no NTS. Além disso a ação dos neurotransmissores e, até mesmo do próprio quimioterápico, na área postrema e nas amígdalas também desencadeiam o reflexo do vômito [1].

3. FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para êmese são [1]:

- Os potenciais emetogênicos intrínsecos de cada quimioterápico;
- Sexo feminino;
- Quimioterapia prévia;
- Ansiedade;
- Baixo performance;
- Depressão;

- Sensibilidade a odores;
- Idade menor que 50 anos.

4. CLASSIFICAÇÃO DA ÊMESE

Classificação	Definição
Aguda	Ocorre nas primeiras 24 após início da quimioterapia.
Tardia	Ocorre após 24h do início da quimioterapia.
Resistente	Ocorre apesar de profilaxia adequada.
Antecipatória	Ocorre antes da infusão da medicação como resposta condicionada a ocorrência de náuseas e vômitos em ciclo anterior.
Refratária	Ocorre em ciclos subsequentes apesar de terapêutica profilática adequada.

5. POTENCIAIS EMETOGENICOS DOS QUIMIOTERÁPICOS

Nível 1 Risco mínimo < 10%	Nível 2 Baixo risco 10-30%	Nível 3 Moderado risco 31-90%	Nível 4 Alto risco >90%
Bevacizumabe	Bortezomibe	Carboplatina	Carmustina
Bleomicina	Cetuximabe	Ciclofosfamida ($\leq 1.5 \text{ g/m}^2$)	Cisplatina
Busulfan	Cytarabina ($< 100 \text{ mg/m}^2$)	Citarabina ($\leq 1 \text{ g/m}^2$)	Ciclofosfamida ($> 1.5 \text{ g/m}^2$)
Cladribina	Docetaxel	Daunorrubicina	Dacarbazina

Nível 1 Risco mínimo < 10%	Nível 2 Baixo risco 10-30%	Nível 3 Moderado risco 31-90%	Nível 4 Alto risco >90%
Fludarabina	Etoposídeo	Doxorrubicina	Mechore- tamina
Vinblastina	Fluoracil	Epirrubicina	Estrepto- zocina
Vincristina	Gemcitabina	Idarubicina	
Vinorelbina	Ixabepilone	Ifosfamida	
	Lapatinibe	Irinotecano	
	Methotrexato	Oxaliplatina	
	Mitomicina		
	Mitoxantrona		
	Paclitaxel		
	Permetrexato		
	Temsirolimus		
	Topotecano		
	Trastuzumabe		

6. CLASSIFICAÇÃO

GRAU [COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5.0]				
1	2	3	4	5
Náusea				
Perda de apetite sem alteração do hábito alimentar	Diminuição da ingestão oral sem perda de peso significativa, desidratação ou desnutrição	Necessidade de hospitalização, suplementação alimentar, passagem de sonda nasoenteral	-	-
Vômito				
1 a 2 episódios (separados por 5 minutos) em 24h	3 a 5 episódios (separados por 5 minutos) em 24h	> = 6 episódios (separados por 5 minutos) em 24h Necessidade de sonda nasogástrica Necessidade de hospitalização	Condições ameaçadoras da vida. Necessário Intervenção imediata	Morte

7. MANEJO CLÍNICO

Êmese aguda e tardia

O tratamento da náusea e vômito aguda e tardia é realizado através do uso de medicações antieméticas profiláticas que são usadas de acordo com risco emetogênico do esquema quimioterápico.

Drogas de alto índice terapêutico [2, 3]:

- Antagonistas serotoninérgicos (Ondansetrona, Palonosetron, Granisetron)
- Corticosteróides (Dexametasona, Metilprednisolona)
- Antidopaminérgico (Olanzapina)

Drogas de baixo índice terapêutico [3]:

- Anti-dopaminérgicos (Haloperidol, Clorpromazina e Metoclopramida)
- Anti-histamínicos (Prometazina, Ciclizina, Dimenidrato e Difenidramina)
- Anticolinérgicos (Escopolamina).

Esquemas quimioterápicos de alto risco emetogênico [3]:

O tratamento profilático deve envolver três tipos de drogas com alto índice terapêutico: Olanzapina, anti-serotoninérgicos e corticosteróides.

Quimioterápicos com risco emetogênico moderado [3]:

O tratamento profilático deve envolver duas classes de medicamentos com alto índice terapêutico: anti-serotoninérgicos e corticosteróides.

Quimioterápicos de baixo risco emetogênico [3]:

Apenas o corticosteróide está indicado como medicação de alto índice terapêutico, podendo ser utilizadas as medicações de baixo índice terapêutico.

Quimioterápicos de risco emetogênico mínimo [3]:

Não está indicado o uso de antieméticos de alto índice terapêutico, apenas medicações de baixo índice terapêutico.

Nível de risco	Medicação	Dose no dia da infusão	Dose nos dias subsequentes
Alto Risco	Olanzapina	10mg VO 1x ao dia	10mg VO 1x ao dia por mais 3 dias
	Ondansetrona	8mg VO ou IV 3x ao dia	8mg VO de 8/8h
	Dexametasona	20-12mg VO ou IV	8mg VO por 2 a 3 dias
Risco Moderado	Ondansetrona	8mg VO ou IV 3x ao dia	8mg VO de 8/8h
	Dexametasona	8mg VO ou IV	8mg VO por 2 a 3 dias
Baixo Risco	Dexametasona	8mg VO ou IV	-
Risco Mínimo	-	-	-

Náusea e vômito resistente [3]:

Tratar com ondansetrona 8mg a cada 8h até melhora dos sintomas.

Adicionar Olanzapina na dose de 10mg via oral por 3 dias, cas não tenha sido usada como profilaxia.

Intercalar com drogas de baixo potencial terapêutico como haloperidol, metoclopramida e escopolamina.

Náusea antecipatória [3]:

Utilizar profilaxia adequada e adicionar medicação ansiolítica (lorazepam ou alprazolam) com início na noite anterior à data da infusão.

Náusea refratária [3]:

Nos casos refratários, sempre checar se o melhor esquema está sendo utilizado para o paciente, em concordância com o tipo de quimioterápico que está sendo infundido, e checar diagnósticos diferenciais como Obstrução Intestinal Maligna, distúrbios hidroeletrólíticos e metástases em Sistema Nervoso Central.

Adicionar Olanzapina na dose de 10mg via oral no dia da infusão do quimioterápico seguido por 3 dias após, caso não tenha sido utilizado previamente.

8. REFERÊNCIAS

1. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. The New England journal of medicine. 2016;374(14):1356-67.
2. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. The New England journal of medicine. 2016;375(2):134-42.
3. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(28):3240-61.

DIARRÉIA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

DANIEL DA MOTTA GIRARDI

1. INTRODUÇÃO

A diarreia induzida pela quimioterapia é definida como a presença de pelo menos 3 episódios de evacuações ao dia com fezes mal formadas em paciente submetido a tratamento quimioterápico.

2. CAUSAS

Entre as principais causas de diarreia induzida por tratamento oncológico estão aquelas relacionadas a quimioterápicos como 5-Fluorouracil, Irinotecano, Taxanos, Capecitabina e terapias alvo com os inibidores de tirosina quinase. Além dos quimioterápicos, o tratamento com radioterapia também pode ser causador deste sintoma [1].

3. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia por trás do aparecimento da diarreia varia de acordo com a medicação utilizada:

- Lesão celular direta com redução da renovação celular.
- Aumento da secreção e diminuição da absorção de água e eletrólitos, como no caso do 5-Fluorouracil.
- Síndrome colinérgica aguda como no caso da diarreia precoce do Irinotecano.
- Lesão de mucosa pela irradiação.

4. FATORES DE RISCO

Fatores de risco para diarreia complicada:

- Cólica abdominal moderada a grave.
- Náuseas e vômitos grau 2 ou mais.
- Perda de performance.
- Febre.
- Sepses.
- Neutropenia.
- Sangramento franco.
- Desidratação.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAIS

Entre os possíveis diagnósticos diferenciais pensar em:

- Infecção por *Clostridium Difficile*.
- Abuso de laxativos.
- Dieta enteral.
- Bloqueio de plexo celiaco.

6. CLASSIFICAÇÃO

GRAU [COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5.0]				
1	2	3	4	5
Aumento de < 4 no número de evacuações habituais em 1 dia	Aumento de 4 a 6 no número de evacuações habituais em 1 dia Moderado aumento do débito da colostomia	Aumento > 6 no número de evacuações habituais em 1 dia Grande aumento do débito da colostomia	Condições ameaçadoras da vida. Internação imediata	Morte

7. MANEJO CLÍNICO

Tratamento inicial para todos os pacientes [2]:

- Realizar refeições pequenas e fracionadas.
- Suspender laxativos.
- Hidratação por via oral com 8 a 10 copos de água por dia
- Suspender bebidas alcóolicas e suplementos hiperosmóticos.
- Suspender tratamento quimioterápico para diarreia classificada como grau 2 ou maior pelo CTCAE.

Diarreia não complicada [2]

Definição: grau 1 ou 2 e sem fatores de risco.

Tratamento ambulatorial com Loperamida: dose de ataque de 4mg seguida de 2mg a cada 4h.

Reavaliar paciente ambulatorialmente em 12 a 24h: Em caso de melhora descontinuar a Loperamida após 12h sem evacuações e re-introduzir alimentos solidos gradualmente. Em caso de persistência da diarreia aumentar a Loperamida para 2mg de 2/2h associada ao início de ciprofloxacino por via oral (para prevenção de complicações infecciosas) e nova reavaliação em 12 a 24h. Se o quadro clínico persistir, o paciente deve ser internado, prosseguir com coleta de exames complementares como hemograma, dosagem de função renal e eletrólitos, pesquisa de *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli* e *Campylobacter* nas fezes, realizar hidratação parenteral se necessário, interromper a Loperamida e iniciar Octreotide na dose inicial de 100mcg de 8/8h até 500mcg de 8/8h.

Diarreia complicada [2]

Definição: grau 3 ou 4 e/ou presença de pelo menos um fator de risco.

Tratamento em ambiente hospitalar com hidratação endovenosa, antibióticos endovenosos de amplo espectro, octreotida e coleta de exames complementares como os mencionados acima.

Colite neutropênica

Definição: diarreia complicada associada a neutropenia.

O tratamento deve ser em ambiente hospitalar, com antibioticoterapia de amplo espectro com cobertura para bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbios, octreotida, suporte com fatores de estimulação de colônias de granulócitos e suporte transfusional se necessário.

Considerar tratamento cirúrgico no caso de: abdomen agudo perfurativo, deteriorização clínica, formação de abscesso e hemorragia digestiva baixa.

Diarréia induzida por radioterapia [2]

A diarréia induzida por radioterapia tende a ser mais branda e, em geral, não são necessários o uso de antibióticos, octreotida e exames complementares, sendo suficiente as medidas gerais e a Loperamida.

8. REFERÊNCIAS

1. Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. *Journal of pain and symptom management*. 2008;36(4):413-23.
2. Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2918-26.

MUCOSITE

CAIO GUIMARÃES NEVES

1. INTRODUÇÃO

É a inflamação da mucosa causada por quimioterapia (QT), radioterapia (RT) ou ambas. Pode ocorrer por regiões ou por toda a mucosa do trato gastrointestinal, da mucosa oral até a anal. A forma mais frequente de mucosite é a oral. Inicia-se com ressecamento da boca e pode evoluir para eritema, dificuldade de deglutição, ulceração, podendo envolver todo trato gastrointestinal.

Cerca de 15 a 40% dos pacientes submetidos a algum tratamento anti-neoplásico irão apresentar algum grau de mucosite. Alguns tratamentos possuem elevadas taxas de mucosite, como em tumores de cabeça e pescoço submetidos a concomitância de QT e RT, nas quais as taxas podem chegar a 90%, e em 100% dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. A mucosite causa um grave impacto na qualidade de vida do paciente, interferindo em suas atividades diárias, interrupção do tratamento, aumentando o risco de infecção e hospitalização [1].

2. CLASSIFICAÇÃO

Escore para lesão	Mucosite Oral	Mucosite por radiação	
	OMS*	NCI-CTC**	RTOG***
Grau 0	Sem achados objetivos.	Sem achados objetivos.	Sem achados objetivos.
Grau 1 (leve)	Descamação associada ou não a eritema e dor.	Eritema da mucosa.	Irritação, possível quadro de dor leve que não requer analgesia.

Escore para lesão	Mucosite Oral OMS*	Mucosite por radiação	
		NCI_CTC**	RTOG***
Grau 2 (moderado)	Ulcerações, com ou sem eritema. Capacidade de ingesta de sólidos.	Elevações irregulares não confluentes ou pseudomembranosa.	Mucosite com sufusões que podem produzir um exsudato inflamatório, dor moderada que requer analgesia.
Grau 3 (grave)	Ulcerações com ou sem eritema extenso. Capacidade de ingesta de líquidos somente.	Elevações confluentes ou pseudomembranosa, sangramento com trauma leve.	Mucosite confluyente fibrinosa, dor grave que requer narcóticos.
Grau 4 (Risco a vida)	Ulceração; alimentação não possível. Líquidos apenas na forma de suspensão para medicação. NPT requerida.	Necrose tecidual, sangramento espontâneo.	Úlceras hemorrágicas ou necróticas.
*OMS: organização Mundial de Saúde; ** NCI_CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; *** RTOG: Radiation Therapy Oncology Group			

3. FATORES DE RISCO

- Pobre higiene bucal;
- Presença de cárie dentária e patologia periapical;
- Doença periodontal prévia;
- Tipo de terapia antineoplásica, dose e via de administração;
- Tratamento concomitante com radioterapia e quimioterapia para tumores de cabeça e pescoço;
- Pacientes jovens;
- Transplante de medula óssea.

4. MEDICAÇÕES ASSOCIADAS A MUCOSITE

Bleomicina, Carboplatina, Capecitabina, Cetuximabe, Ciclofosfamida, Cisplatina, Docetaxel, Doxorubicina, Epirubicina, Erlotinibe, Etoposideo, Flouxouracila (principalmente quando administrada em bolus), Docetaxel, Gencitabina, ifosfamida, Irinotecano, Metotrexate, Paclitaxel, Pazopanibe, Sorafenibe, Sunitinibe [1].

5. COMPLICAÇÕES DA MUCOSITE

- Dor (muitas vezes com necessidade de opióides).
- Redução da ingesta oral (desidratação e desnutrição), raramente necessitando nutrição parenteral.
- Sangramento oral e gengival (especialmente se plaquetopenia presente). Nos casos de plaquetopenia associados à pobre higiene bucal, o risco de sangramento aumenta devido a ação bacteriana e elevado processo inflamatório gengival.
- Infecções secundárias por bactérias, fungos ou vírus principalmente na vigência de neutropenia. Principais agentes: *Candida albicans* e Herpes simplex vírus (presença de dor forte associada à mucosite deve sempre levantar a hipótese de infecção por herpes).
- Risco de bacteremia.
- Necessidade de redução de dose e/ou atraso do esquema quimioterápico, o que em alguns casos pode piorar o prognóstico do paciente [1-3].

6. PREVENÇÃO

- Higiene oral com escova dental macia e fio dental.
- Avaliação oral pelo dentista antes do início do tratamento
- Alimentação:
Evitar: Alimentos ácidos, cítricos, crus, muito gordurosos, granulados, condimentados, ou com temperos picantes, dando preferência a alimentos temperados com ervas. Alimentos muito quentes, dando preferência a alimentos em temperatura ambiente.
Preferir: Durante o quadro, alimentos líquidos ou pastosos, leves e de fácil digestão
- Manter os lábios hidratados com manteiga de cacau ou similar.
- Bochechos:
 - Soluções salinas
 - Benzidamina (pacientes de tumores de cabeça e pescoço em radioterapia)
 - Soluções com bicarbonato de sódio
- Crioterapia (durante infusão com fluourouracil em bolus).
- Terapia com laser de baixa potência (2-4).

7. MANEJO CLÍNICO

Estimulantes salivares [4]:

- Saliva artificial;
- Pilocarpina;
- Betanecol.

Bochechos [4]:

- Soluções salinas;
- Soluções com bicarbonato de sódio.

Soluções orais a base de flúor

Anestésicos tópicos [4]:

- Lindocaína;
- Benzocaína.

Agentes de revestimento da mucosa [4]:

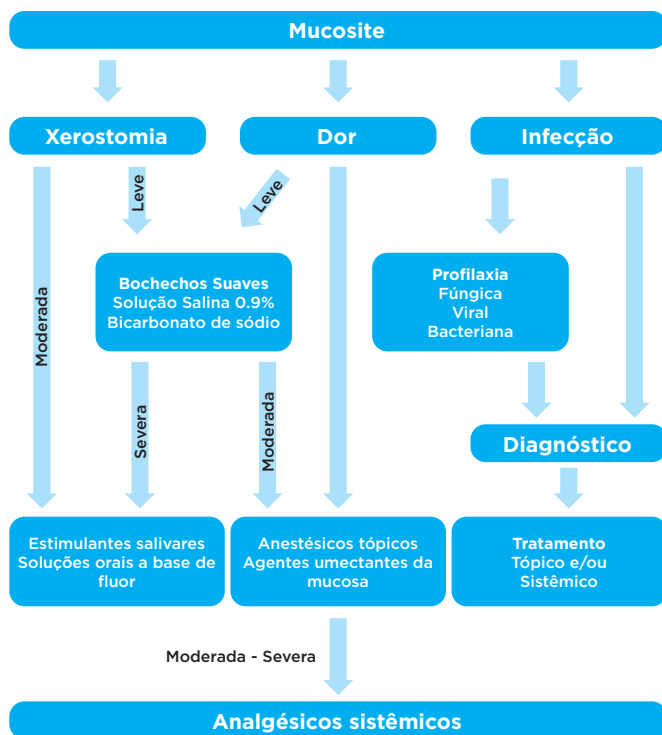
- Hidroxilpropil-celulose (Zilactin);
- Acetato de triancinolona (Omcilon - A Orabase).

Anestésicos sistêmicos [4]:

- Dipirona ou Paracetamol;
- Anti-inflamatórios não esteroidais;
- Opióides.

Profilaxia e tratamento de infecção [4]:

- Nistatina solução oral;
- Bochechos com Clorexidina.



8. REFERÊNCIAS

1. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22 Suppl 6(Suppl 6):vi78-vi84.
2. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2008;6 Suppl 1:S1-21; quiz S2-4.
3. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *Journal of dental research*. 2006;85(8):690-700.
4. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.



IGESDF e Hospital de Base

Setor Médico Hospitalar Sul, Área Especial Quadra 101, Asa Sul, Brasília/DF

CEP 70904-970 – Caixa Postal 4545

Telefones: +55 (61) 3315-1461 / 3315-1462

www.igesdf.org.br

ISBN 978-65-80768-00-4

